



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence des déficits spécifiques en anticorps anti-polysaccharides chez les adultes présentant des infections inexplicables récurrentes et/ou sévères à bactéries encapsulées.**

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2020 à 18 heures  
Au Pôle Recherche  
par **Sarah STABLER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric HACHULLA**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Monsieur le Docteur Frédéric WALLET**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE**

---

## **AVERTISSEMENT**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## REMERCIEMENTS

## **INTRODUCTION GENERALE**

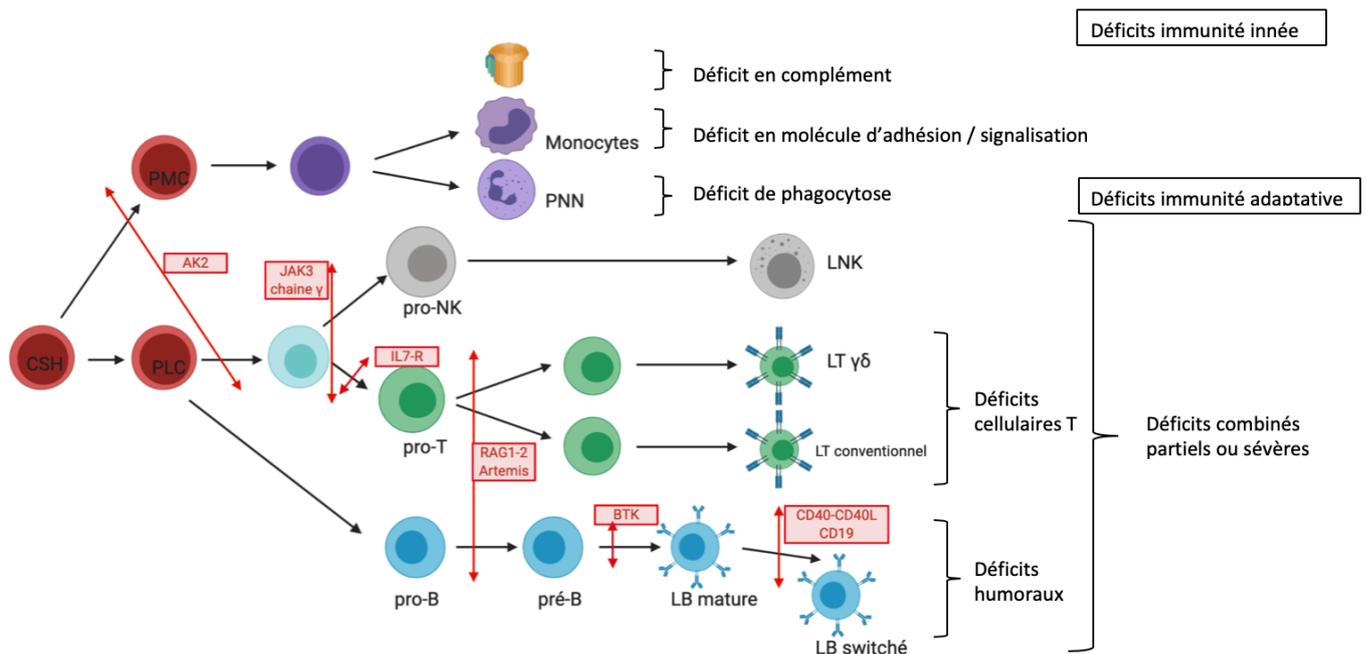
### **Généralités sur les déficits immunitaires primitifs (DIP)**

Le système immunitaire se définit comme l'ensemble des organes, cellules et molécules qui participent à la protection d'un individu contre des agents pathogènes infectieux (bactéries, virus, champignons). L'individu produit, en réaction à une infection, une réponse immunitaire innée, non spécifique, et une réponse immunitaire adaptative, spécifique du ou des antigènes exposé(s) par le pathogène, reposant sur les lymphocytes B, responsables de la production des anticorps, et les lymphocytes T responsables de la destruction des cellules infectées (1).

Les déficits immunitaires sont des maladies complexes qui touchent le développement et/ou le fonctionnement des cellules du système immunitaire. Il existe d'une part les déficits de l'immunité innée comprenant les déficits en phagocytose (quantitatif ou fonctionnel), les déficits en molécules d'adhésion ou de signalisation (STAT1, IL12-IFN $\gamma$ ) et les déficits en complément. Il existe d'autre part les déficits de l'immunité adaptative incluant les déficits humoraux comprenant, entre autres, l'agammaglobulinémie de Bruton (absence de lymphocyte B), le déficit immunitaire commun variable et le déficit fonctionnel en production d'anticorps (SPAD) ; et les déficits cellulaires (touchant les lymphocytes T) souvent associés à un déficit de l'immunité humorale (déficits immunitaires combinés, partiels ou sévères) (2).

L'essor récent des techniques d'explorations moléculaires a permis d'identifier plus de 300 anomalies responsables d'un tableau de déficit immunitaire. Dans certains cas, la mutation d'un (ou de plusieurs) gène(s) est clairement identifiée (maladie mono-génique de transmission mendélienne). Le plus souvent, le mécanisme est polygénique sans mutation clairement identifiée (3). Par exemple,

une mutation de la tyrosine kinase de Bruton est responsable de 85% des tableaux d'agammaglobulinémie de Bruton avec absence de lymphocytes B et donc de production d'anticorps. Les anomalies génétiques à l'origine des tableaux de déficit immunitaire commun variable ne sont pas clairement identifiées. Le mécanisme semble polygénique (Figure 1).



**Figure 1.** Type de déficit immunitaire en fonction des cellules touchées et exemples de mutations à l'origine des déficits. Adaptation de Notarangelo, *JACI* 2010 (4) et De Villartay *Nat Rev Immunol* 2003 (5).

CSH : cellule souche hématopoïétique ; PLC : progéniteur lymphoïde commun ; PMC : progéniteur myéloïde commun ; LT : lymphocyte T ; LB : lymphocyte B ; LNK : lymphocyte NK ; PNN : polynucléaires neutrophiles.

Les présentations cliniques sont très variables d'un déficit à l'autre selon le type de déficit et associent classiquement une susceptibilité accrue aux infections, une susceptibilité accrue aux cancers dont les lymphoproliférations et des manifestations auto-immunes, auto-inflammatoires ou allergiques (6). La prévalence des manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires dans la cohorte française de 2183 patients atteints de déficits immunitaires primitifs est de 26,2% (571/2183)

avec au premier rang desquelles les cytopénies auto-immunes (31,4%) puis les manifestations digestives (24,4%) et rhumatologiques (12,8%)(7).

Le type d'infection auquel le patient est exposé est dépendent du déficit immunitaire sous-jacent. Les déficits humoraux et en complément favorisent les infections à bactéries encapsulées, les déficits cellulaires favorisent les infections virales et parasitaires (Tableau 1).

	Déficit humoral	Déficit cellulaire	Déficit en complément	Déficit phagocytose
Bactéries	<b>Encapsulées :</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> de serotype B (Hib) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Campylobacter jejuni</i>	Mycobactéries	<b>Encapsulées :</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Hib</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Nocardia</i> sp. <i>Actinomycetes</i> sp. Mycobactéries
Virus	Entérovirus	Cytomegalovirus Epstein Barr virus	non	non
Champignons	non	<i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> sp. <i>Aspergillus</i> sp.	non	<i>Candida</i> sp. <i>Aspergillus</i> sp.
Parasites	<i>Giardia intestinalis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	non	non

Tableau 1. Susceptibilité aux infections en fonction du déficit immunitaire, d'après Notarangelo, JACI, 2010 (4) et Aguilar, CID, 2014 (8).

La prévalence globale est estimée à travers le monde à 10/100 000 individus. Le registre national français du CEREDIH (Centre de Référence des Déficit Immunitaires Héritaires) recense 5844 cas en 2020 soit une prévalence estimée en France de 8,88 cas pour 100 000 individus. Toute classe d'âge confondue, les déficits de l'immunité adaptative sont de loin les plus fréquents puisqu'ils représentent 76,6% des diagnostics, et les déficits de l'immunité humorale 70,3% à eux seuls (9).

Il n'existe pas de traitement curatif des déficits immunitaires primitifs. Des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ou des thérapies géniques peuvent être proposées dans les déficits combinés sévères (10,11). Des thérapies ciblées comme le sirolimus, un inhibiteur de m-TOR, et le leniolisib, un inhibiteur spécifique phosphoinositide 3-kinase  $\delta$ , sont sélectivement utilisées dans les syndrome de PI3K $\delta$  activé (12,13). Mais ces thérapies spécifiques restent exceptionnelles. Pour la plupart des déficits, le traitement repose sur une prévention du risque infectieux comprenant des mesures environnementales, des vaccinations, des prophylaxies par antibiotiques / antifongiques au long cours et des substitutions en immunoglobulines le cas échéant (8).

### **Déficits immunitaires primitifs (DIP) de l'adulte**

#### **1. Généralités**

Les diagnostics de déficits immunitaires réalisés chez l'adulte sont des déficits de l'immunité humorale et des déficits en complément. Une cohorte reprenant l'ensemble des diagnostics de déficits immunitaires réalisés chez des patients de 25 ans en médiane (IQR [4 ;51]) dans le Minnesota (États-Unis) entre 1976 et 2006 montre 78% de diagnostics de déficits humoraux et 3% de déficits en complément (14). Les principales cohortes de patients atteints de déficits immunitaires commun variable (DICV) mettent en évidence un âge médian au diagnostic entre 17 et 34 ans (15–17). Les déficits en complément sont considérés rares mais représenteraient entre 1 et 10% de l'ensemble des déficits immunitaires (18). Dans un travail rétrospectif norvégien, la majorité des patients avec un déficit en complément présentait une infection à *Neisseria meningitidis* survenant entre 15 et 30 ans (19). Le diagnostic de ces patients concerne donc bien les praticiens de médecine adulte.

## 2. Critères diagnostiques

Il n'existe pas de critères diagnostiques consensuels pour tous les déficits immunitaires, notamment pour les déficits en anticorps. Les classifications en vigueur distinguent des grandes catégories (déficit cellulaire, déficit immunitaire dans un contexte syndromique, déficit prédominant sur les anticorps, ...) et/ou se basent sur la génétique. Mais celles-ci ne permettent que de classer une minorité de déficits immunitaires primitifs (2). Les diagnostics peuvent donc s'appuyer sur des consensus d'experts (20) et sur les classifications de registres comme le registre européen de l'ESID (European Society for ImmunoDeficiencies, (21))

Parmi les déficits immunitaires humoraux, on distingue le déficit en Immunoglobuline (Ig) A, le déficit immunitaire commun variable, l'hypogammaglobulinémie primitive, le déficit en sous classes d'IgG et le déficit spécifique en anticorps anti-polysaccharides (SPAD).

Le **déficit sélectif en IgA** est le déficit immunitaire le plus fréquent avec une prévalence évaluée à 1 cas pour 700 individus à travers le monde avec des disparités ethniques : 1 / 150 dans le monde arabe et de 1 / 2000 en Chine et au Japon (22). Il se définit comme l'absence d'IgA détectable dans le sang. Entre 60 et 80% des personnes atteintes ne présentent aucun symptôme. Pour les autres, la symptomatologie comprend des infections bactériennes récurrentes touchant surtout les sphères ORL, broncho-pulmonaire et digestive mais aussi des manifestations auto-immunes et inflammatoires avec une relation de cause à effet discutée (maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques intestinales, lupus, polyarthrite rhumatoïde). Des manifestations allergiques sont également décrites (eczéma, asthme, rhino-conjonctivite) (23,24).

Le **déficit immunitaire commun variable** (DICV) est le second déficit immunitaire le plus fréquent avec une prévalence de 1 cas pour 25 000 à 50 000 individus (9). Il se définit comme une diminution des taux sanguins d'IgG et d'IgA +/- d'IgM après exclusion des causes dites secondaires d'hypo-gammaglobulinémie (médicamenteuses, hémopathies, pertes digestives ou urinaires...). En plus des infections bactériennes récurrentes, les patients peuvent présenter des manifestations auto-immunes, principalement thrombopénie auto-immune et anémie hémolytique auto-immune, des manifestations inflammatoires (entéropathie inflammatoire, arthralgies, ...), une lymphoprolifération associée à une granulomatose (adénopathies, splénomégalie, entéropathie) et des cancers (17,25).

**L'hypogammaglobulinémie primitive** se définit comme une diminution isolée des IgG sans diminution des IgA ou des IgM.

Le **déficit en sous classes d'IgG** se définit comme des diminutions d'IgG1, IgG2 et/ou IgG3 avec un taux global d'IgG qui reste normal. On note des associations entre le déficit en IgG2-IgG4 et le déficit en IgA. Les patients présentent des infections récurrentes et/ou invasives, isolées (26).

Enfin le **SPAD** est un déficit de production d'anticorps en réponse aux antigènes polysaccharidiques principalement portés par les capsules bactériennes, sans déficit quantitatif en immunoglobulines sur le dosage pondéral et le dosage des sous classes (27). Les patients semblent présenter des infections ORL et broncho-pulmonaires récurrentes (27,28).

Parmi les déficits en complément, on distingue les déficits de la voie classique (C1, C2 et C4), de la voie alterne (C3, facteurs H, I, D et properdine) et de la voie terminale commune (C5 à C9).

**Les déficits en C2** sont les plus fréquents chez les sujets caucasiens avec une fréquence d'environ 0,01% et exposent aux infections à bactéries encapsulées et aux tableaux de lupus-like syndrome. Les déficits complets en C1q,r,s et C4 sont exceptionnels (moins de 50 cas décrits pour chaque).

**Les déficits en facteur H, en facteur I et en C3**, également exceptionnels, exposent les patients à des infections ORL ou broncho-pulmonaires récidivantes, plus rarement à des infections invasives à bactéries encapsulées. Les **déficits en properdine** sont de transmission héréditaire liée à l'X et exposent donc les patients de sexe masculin aux infections à méningocoque, et notamment à des formes fulminantes. Les **déficits de la voie terminale** exposent les patients à des infections à méningocoque avec un risque multiplié par 7000 à 10 000. La moitié des patients peut présenter des infections à d'autres bactéries encapsulées (29,30).

### 3. Problématique du diagnostic des DIP chez l'adulte

La problématique principale des DIP chez l'adulte est le retard diagnostic. L'exemple du DICV illustre bien cette question. En effet, l'âge médian au diagnostic est évalué entre 17 et 34 ans selon les cohortes (15,16,24,25), pourtant les premiers symptômes infectieux rapportés par les patients débutent bien avant. Les délais moyen de diagnostic sont de 2 à 6 ans selon les registres nationaux allemands, espagnols, anglais et français (25).

Pour pallier ce retard diagnostic, des signes cliniques d'alerte sont proposés par les centres de référence nationaux et internationaux avec des divergences notamment sur les manifestations infectieuses (Tableau 2).



≥ 2 otites /an	≥ 4 infections ORL et/ou broncho-pulmonaires /an	≥ 2 otites /an
≥ 2 sinusites /an		≥ 2 sinusites /an
≥ 2 PNP /an		≥ 1 PNP /an
≥ 2 mois d'ATB /an et/ou ATB IV	Infections récurrentes et/ou ATB prolongée	Recours fréquent aux ATB
≥ 2 infections graves dans l'année	≥ 2 infections graves (ostéomyélite, méningite, septicémie, cellulite)	

**Tableau 2.** Synthèse des signes cliniques d'alerte infectieux chez l'adulte proposés par le CEREDIH (Centre de référence des DIP français), l'ESID (Société européenne des DIP) et la Fondation Jeffrey Modell (Société américaine des DIP)

\*PNP : pneumopathie ; ATB : antibiotiques ; IV : administration intra-veineuse.

Une des raisons de ce retard diagnostique est la méconnaissance des professionnels de santé vis-à-vis des DIP chez l'adulte. D'une part, la plupart des tableaux infectieux présentés par les patients sont des infections broncho-pulmonaires et ORL considérées comme « banales » par les professionnels de santé (31,32). D'autre part, les DIP sont classiquement considérés comme « génétiques » ou « congénitaux » et donc considérés comme étant du domaine de la pédiatrie. Ce défaut d'information repose en partie sur l'absence d'enseignement au cours des études de 2<sup>e</sup> cycle des études de médecine jusqu'en 2010 où un item « 115bis – Déficit Immunitaire » est ajouté à l'item « 115 – Allergies respiratoires de l'enfant et de l'adulte » au programme de l'Examen Classant National. Enfin, l'essentiel de l'enseignement est axé sur le DICV, déficit immunitaire emblématique et considéré comme le plus fréquent (hormis le déficit en IgA), y compris en 2<sup>e</sup> cycle où « Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable » fait maintenant partie des objectifs.

#### 4. Intérêt du dépistage systématique des DIP chez l'adulte

Le retard de diagnostic peut avoir des conséquences sur la qualité de vie, la scolarité ou le parcours professionnel des patients mais aussi sur leur pronostic fonctionnel pulmonaire (DDB) voire sur leur pronostic vital en cas d'infections graves. Jusqu'à présent peu d'études se sont penchées sur la rentabilité d'une recherche systématique de DIP chez l'adulte.

##### 4.1 Dans le contexte d'infections ORL

Dans le contexte d'infections ORL à répétition (sinusites, rhino-sinusites chroniques), plusieurs études posent la question d'un déficit immunitaire sous-jacent. Une série de cas de déficits en anticorps chez des patients atteints de rhino-sinusites chroniques confirme l'intérêt du dépistage mais aucune information sur la population étudiée n'est rapportée et, bien sûr, aucune notion de prévalence n'est disponible (33). Lorsqu'un dépistage systématique de DIP est réalisé, les prévalences observées sont entre 10 et 20% (34–38). Néanmoins, les patients pédiatriques et adultes sont souvent mélangés, et les comorbidités pouvant favoriser les infections, quand elles sont fournies, ne sont pas des critères d'exclusion (35). De plus, le dépistage de DIP ne suit pas une démarche diagnostique standardisée : certaines études ont exclu les patients avec des anomalies du dosage pondéral des immunoglobulines (DICV, déficit en sous classes) pour s'intéresser aux réponses vaccinales (34) quand d'autres, au contraire, proposent des dosages pondéraux sans étude des réponses vaccinales (36–38).

#### 4.2 Dans le contexte d'infections pulmonaires

Il existe deux études dans la littérature qui se sont intéressées aux déficits en anticorps dans le contexte de pneumonies communautaires récidivantes. La prévalence d'anomalies du taux d'anticorps est très différente dans chaque étude (10% et 36%) ; et la majorité des patients présente des comorbidités favorisantes, comme la bronchopathie chronique obstructive, ou expliquant un déficit immunitaire secondaire comme la leucémie lymphoïde chronique. De plus, les auteurs rapportent des baisses des taux sanguins d'immunoglobulines sans se référer aux critères diagnostiques de DIP (39,40).

#### 4.3 Dans le contexte d'infections bactériennes invasives

Dans la littérature, il existe deux études qui réalisent des dosages d'immunoglobulines après des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (41,42). Des déficits en anticorps sont mis en évidence pour 5 à 15% des patients. Dans ces deux études, les patients présentent des comorbidités (cirrhose, lymphoproliférations) et les examens immunologiques ne sont pas standardisés et parfois incomplets (pas de dosage des immunoglobulines, pas d'étude des réponses vaccinales). Concernant les infections invasives à *Neisseria*, on retrouve plusieurs petites séries de cas, notamment de déficit en complément (43). Une étude néerlandaise reprenant l'ensemble des cas d'infection à *Neisseria meningitidis* entre 1959 et 1992 met en évidence une prévalence de 3% de déficit en complément. L'information mise en avant par les auteurs est le diagnostic de 91% des déficits si les recherches se focalisent sur les patients âgés de plus de 5 ans et sur les infections à sérogroupes rares (19).

Un travail régional préalable s'est intéressé aux adultes présentant une première infection invasive à bactéries encapsulées sans facteur explicatif retrouvé (notamment pas d'immunodépression sous-jacente). Ces patients ont été contactés et un dépistage de déficit immunitaire leur a été proposé. Ainsi, 7 patients sur 36 soit 19% ont pu être diagnostiqués : 2 DICV, 1 hypogammaglobulinémie primitive, 1 déficit en sous classes d'IgG, 1 SPAD et 2 déficits en voie terminale du complément (44). Parmi ces 7 patients seulement 1 avait une histoire de bronchites et d'infections ORL répétées inexpliquées.

#### En synthèse :

- un DIP doit être évoqué chez l'adulte en cas d'infection inhabituelle par la fréquence, la gravité ou la nature de l'infection ;
- il n'y a pas de stratégie diagnostique établie adaptée aux diagnostics des DIP les plus fréquents chez l'adulte, notamment sur l'utilisation des réponses vaccinales dans les déficits en anticorps ;
- les études rétrospectives portant sur le sujet n'écartent que rarement les facteurs de risques classiques d'infection ce qui limite l'interprétation des résultats.

L'objectif principal de ce travail était donc la recherche systématique d'un déficit immunitaire primitif (humoral ou en complément) chez des patients adultes présentant une ou des infections inexpliquées à bactéries encapsulées.

## DISCUSSION GENERALE

Les principaux résultats de ce travail sont une prévalence de DIP dans la population d'étude estimée entre 35.8% [27.3;45.1] et 46.2 % [35.8;56.8] et un diagnostic largement majoritaire de SPAD (82%).

Les déficits immunitaires primitifs sont considérés comme des maladies rares avec une prévalence mondiale estimée de 1 cas pour 10 000 individus (45). La très haute prévalence observée dans ce travail démontre la nécessité d'un dépistage systématique de notre population à savoir les adultes présentant des infections inexplicables, récurrentes et/ou graves, à bactéries encapsulées.

Le premier élément expliquant cette haute prévalence est une identification correcte des patients suspects. Cette identification se déroule en deux étapes. La première est de focaliser la suspicion sur des infections d'intérêt à savoir à bactéries encapsulées. En effet, les DIP diagnostiqués chez l'adulte sont les déficits en anticorps et les déficits en complément qui prédisposent majoritairement aux infections à bactéries encapsulées (4). La capsule bactérienne est une structure inconstamment retrouvée chez les bactéries ; elle correspond à une enveloppe, le plus souvent de nature polysaccharidique, qui entoure la paroi bactérienne. Cette enveloppe confère un avantage à la bactérie notamment grâce à une résistance relative à la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. L'opsonisation de ces bactéries encapsulées par des anticorps anti-polysaccharidiques ou par la fraction C3 du complément devient une étape fondamentale de la réponse immunitaire antibactérienne. On comprend alors que les patients déficitaires en anticorps ou en complément présentent une susceptibilité accrue à ces bactéries.

La deuxième étape est de s'assurer de l'absence de comorbidité pouvant favoriser ces infections. La plupart des travaux précédents ont inclus des patients présentant des comorbidités pouvant favoriser les infections comme la cirrhose, les hémopathies malignes ou le diabète. Les prévalences de DIP dans ces études étaient plus basses que dans notre étude, à savoir entre 6.5% et 11% (42,46). Ces comorbidités peuvent être très fréquentes et expliquent, souvent, la majorité des infections. Par exemple, dans une étude rétrospective réalisée précédemment dans la région Nord et incluant les patients avec des infections invasives à bactéries encapsulées, 54,8% avaient des comorbidités favorisant le risque infectieux (44).

Une fois les patients suspects de déficit immunitaire correctement identifiés, des examens immunologiques sont nécessaires pour permettre le diagnostic de DIP. Une récente étude anglaise s'est intéressée aux patients présentant des infections invasives inexpliquées et a mis en évidence qu'un dépistage de DIP était réalisé pour seulement 29,5% des patients. Parmi eux, 84,6% bénéficiaient d'examens non standardisés et surtout qui ne permettaient pas d'exclure formellement un DIP (électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines au moment de l'infection). Un autre point intéressant de ce travail est la mise en évidence d'une mauvaise évolution de ces patients avec survenue dans les 23 mois après la première hospitalisation d'une réadmission à l'hôpital pour 22,8% ou d'un décès précoce pour 7% d'entre eux (47). Ces données illustrent bien l'importance d'identifier correctement les patients et de leur proposer un dépistage immunologique complet pour les diagnostiquer et éviter la survenue de nouvelles hospitalisations.

Dans notre étude, un diagnostic de DIP a été posé pour 45.8% et 46,7% des patients classés dans les groupes 1 et 2 respectivement, donc présentant des

infections ORL et pulmonaires récurrentes plus ou moins compliquées. Des travaux précédents ont proposé un dépistage systématique de DIP pour des patients avec des infections ORL à répétition. La prévalence de DIP est estimée, sur la base de ces travaux, entre 11,5 et 19% des patients (34,35,37,38). Ces différences de prévalence peuvent s'expliquer par l'inclusion d'une population pédiatrique connue pour des infections ORL plus fréquentes, souvent virales sans rapport avec des DIP (35), par une absence de sélection des patients notamment sur les comorbidités, très souvent non détaillées (35) et par des examens immunologiques souvent incomplets comprenant des dosages d'immunoglobulines sans étude des réponses vaccinales (37,38). Concernant les patients avec des infections pulmonaires à répétition (bronchites, pneumonies), il existe deux études dans la littérature avec des prévalences de DIP très différentes : 10% et 36% (39,40). L'hétérogénéité des patients et des examens réalisés expliquent probablement cette différence et rend l'interprétation des résultats compliquée. Par ailleurs, il faut noter que très peu de patients ont été inclus dans ce travail avec des infections ORL compliquées (1 mastoïdite). Il est probable que les otites ou les angines compliquées sont plus souvent la conséquence d'un retard de prise en charge ou de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que de l'existence d'un DIP sous-jacent. Enfin, un DIP a été découvert pour 37.5% des patients avec une infection invasive (groupe 3). Ce taux est supérieur au 5 et 15% rapportés par deux études précédentes où les patients présentaient des comorbidités et où les tests diagnostiques étaient très différents (42,46). Il faut noter que dans cette population de patients avec des infections invasives, des "anomalies des taux d'immunoglobulines" sont rapportés pour une proportion plus importante de patients (environ 35%) mais que ces anomalies ne permettent pas de poser un diagnostic de

DIP (42,46). En effet, les dosages pondéraux d'immunoglobulines peuvent être anormalement hauts ou bas en période d'infection et se normalisent souvent une fois la phase aiguë de réponse inflammatoire terminée. Ces dosages doivent donc être pratiqués en dehors de tout contexte infectieux pour être interprété correctement (41).

Les SPAD représentent 82% des diagnostics de DIP. Ce chiffre très élevé interroge sur la fréquence réelle de ce déficit immunitaire chez l'adulte.

Tout d'abord, il est important de noter qu'il n'existe aucune donnée de prévalence de SPAD disponible dans la littérature. Ceci s'explique d'abord par le fait que les SPAD ne font, jusqu'à présent, pas partie des diagnostics collectés par les centres de références et ne figurent donc pas sur les registres nationaux.

Ensuite, les critères du diagnostic de SPAD n'ont été établis par un consensus d'experts que très récemment, en 2012 (20,48), et les outils nécessaires à ce diagnostic ne sont pas accessibles en routine. En effet, étant donné la grande hétérogénéité de production d'anticorps vis à vis d'un polysaccharide par rapport à un autre, une évaluation correcte de la réponse vaccinale nécessite un test ELISA de référence. Ce test permet de doser, avant et après vaccination, séparément les anticorps anti-polysaccharides de 7 sérotypes vaccinaux de pneumocoque (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F). L'analyse de la production d'anticorps se fait individuellement sérotype par sérotype. Néanmoins ce test n'est pas disponible dans les laboratoires d'immunologie ce qui rend le diagnostic de SPAD non réalisable en pratique clinique de routine. Un test ELISA permettant de doser l'ensemble des anticorps anti-polysaccharides de plusieurs souches de pneumocoque est plus accessible et est le plus souvent utilisé. Un travail précédent a démontré que seul un

taux d'anticorps post vaccinal global inférieur à 110 mg/L était constamment associé à une réponse vaccinale jugée insuffisante par le test de référence (49). Dans cette étude, les taux d'anticorps post vaccinaux étaient inférieurs à 110mg/L dans 22.9% des cas (N=8/35). L'absence de recours à la méthode ELISA de référence aurait donc impliqué 77,1% de diagnostics manqués.

Enfin, il est possible que la prévalence des SPAD soit surestimée dans notre étude. En effet, il est envisageable que des examens immunologiques aient été réalisés indépendamment de l'étude par les praticiens prenant en charge les patients. Dans ce cas, les patients présentant un DICV seraient "facilement" diagnostiqués par les taux bas d'IgG et d'IgA et ne seraient donc pas inclus dans l'étude. A l'opposé, les SPAD seraient « sur-diagnostiqués » du fait de la normalité des dosages quantitatifs réalisés en routine et de la mise à disposition, dans le cadre de l'étude, du test ELISA de référence. Pour argumenter cette hypothèse, une analyse supplémentaire a montré que des examens immunologiques avaient bien été pratiqués, avant l'inclusion dans l'étude, pour 28 patients (information retrouvée pour 56 patients au total au moment de l'analyse). Il s'agit d'électrophorèse des protéines (N=18), de dosage pondéral des immunoglobulines (N=17), de dosage des sous classes d'IgG (N=4) et de dosage du complément (N=4).

Les patients atteints de SPAD se présentent avec des infections ORL et/ou broncho-pulmonaires répétées pour 54.2% d'entre eux, des infections broncho-pulmonaires compliquées pour 20% et une infection invasive pour 25.8%. Les infections ORL et broncho-pulmonaires répétées sont décrites comme le phénotype infectieux majoritaire chez ces patients (27). Dans la littérature, des SPAD ont pu être mis en évidence pour 11 à 20% de patients atteints de rhino-sinusites

chroniques (34,50) et pour jusqu'à 23,5% des patients avec rhino-sinusites chroniques et un dosage pondéral des immunoglobulines normal (51). En cas d'infections broncho-pulmonaires répétées et inexplicées avec présence de dilatation des bronches sur le scanner thoracique, les patients atteints de SPAD pourraient atteindre 60% des cas (52). Les cas de SPAD présentant des infections bactériennes invasives ont été décrits précédemment dans notre centre (53) mais aucune prévalence n'a jamais été évaluée.

L'âge médian (IQR) au diagnostic de DIP est de 41 ans (31 ;55) dans cette étude ce qui confirme le rôle des médecins d'adulte dans le diagnostic des DIP et la nécessité d'améliorer la formation. En effet, un récent travail anglais retenait un âge > 40 ans comme un facteur d'exclusion permettant d'éliminer la possibilité de DIP après une infection bactérienne invasive (47). Ce critère d'âge ne doit pas être retenu. A la suite de notre étude, et des communications intermédiaires de ses résultats, une réflexion a été engagée au sein du CEREDIH concernant les signes d'alerte à communiquer aux praticiens. Ceux-ci ont été modifiés et inspirés des critères d'inclusion de ce travail en incorporant le caractère « inexplicé » des infections.

Enfin, un des apports de ce travail est d'avoir proposé une prise en charge adaptée à des patients qui n'auraient probablement pas été diagnostiqués en dehors de l'étude, notamment les SPAD. En effet, parmi les plus de cent patients testés, 16 (14 SPAD et 2 DICV) ont reçu un traitement spécifique à l'issue de l'étude comme une antibioprophylaxie (n=5) ou une supplémentation en immunoglobulines (n=11). Tous les patients diagnostiqués (43 au total) ont aussi bénéficié d'une information

spécifique notamment sur le sur-risque infectieux et ont été vaccinés avec des vaccins conjugués selon les recommandations (8). Comme cela a déjà été suggéré dans la littérature (28,54), la décision de débiter une antibioprophylaxie et *a fortiori* une supplémentation en immunoglobulines doit se baser sur l'histoire des infections du patient en privilégiant les patients avec des infections récurrentes et des consommations importantes d'antibiotiques. L'objectif est bien de prévenir la répétition des infections et d'améliorer la qualité de vie des patients et non de corriger des anomalies immunologiques.

**En conclusion,** les DIP apparaissent fréquents dans la population d'adulte présentant des infections inexplicables récurrentes et / ou graves à bactéries encapsulées. Un diagnostic de SPAD doit être envisagé et recherché par l'étude des réponses vaccinales en cas d'absence d'anomalie quantitative des examens immunologiques.

## ARTICLE

### High frequency of Specific Polysaccharide Antibody Deficiency (SPAD) in adults with unexplained recurrent and/or severe bacterial infections : The SPIDAC French Study.

Stabler S<sup>1,2,14,19</sup>, Lamblin C<sup>3</sup>, Gaillard S<sup>4</sup>, Just N<sup>5</sup>, Mihalescu M<sup>6</sup>, Viget N<sup>7</sup>, Sy Ndiaye T<sup>8</sup>, Dzeing Ella A<sup>9</sup>, Brunin G<sup>10</sup>, Weyrich P<sup>11</sup>, Prevotat A<sup>12</sup>, Chenivresse C<sup>12</sup>, Le Rouzic O<sup>12,19</sup>, Mortuaire G<sup>13</sup>, Vuotto F<sup>14</sup>, Faure K<sup>14,19</sup>, Leurs A<sup>1,2,15</sup>, Wallet F<sup>16</sup>, Loiez C<sup>16</sup>, Titecat M<sup>16</sup>, Hachulla E<sup>1,2</sup>, Sanges S<sup>1,2</sup>, Etienne N<sup>1,2</sup>, Terriou L<sup>1,2</sup>, Launay D<sup>1,2,20</sup>, Lopez B<sup>17</sup>, Bahuaud M<sup>18</sup>, Batteux F<sup>18</sup>, Labalette M<sup>17,20</sup>, Lefèvre G<sup>1,2,17,20</sup> for DIPANOR network

1. CHU Lille, département de médecine interne et immunologie clinique, F-59000 Lille, France
2. Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO)
3. Clinique La Louvière, département de pneumologie, F-59000 Lille, France
4. Clinique Tessier, département de pneumologie, F-59300, Valenciennes, France
5. CH Roubaix, département de pneumologie, F-59100 Roubaix, France
6. CH Montreuil, département de pneumologie, F-62170 Montreuil, France
7. CH Tourcoing, département de maladies infectieuses et tropicales, F-59200 Tourcoing, France
8. CH d'Armentières, département de médecine interne, F-59280, Armentières, France

9. CH Denain, département de maladies infectieuses et tropicales, médecine interne et polyvalente, F-59220, Denain, France
10. CH Boulogne, département de réanimation, F-62200, Boulogne Sur Mer, France
11. CH Seclin, département de médecine, F-59113, France
12. CHU Lille, département de pneumologie, F-59000 Lille, France
13. CHU Lille, département d'oto-rhino-laryngologie, F-59000 Lille, France
14. CHU Lille, département de maladies infectieuses et tropicales, F-59000 Lille, France
15. CH Dunkerque, département de médecine interne et maladies infectieuses, F-59140 Dunkerque, France
16. CHU Lille, département de bactériologie, F-59000 Lille, France
17. CHU Lille, Institut d'Immunologie, F-59000 Lille, France
18. CHU Cochin – Hôtel Dieu – Broca, Laboratoire d'immunologie, F-75679 Paris, France
19. Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 9017 - CIIL - Center for Infection and Immunity of Lille, F-59000 Lille, France
20. Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France

**Corresponding author** : Dr Guillaume LEFEVRE  
Institut d'Immunologie  
Réseau Régional DIPANOR (Déficits Immunitaires de l'Adulte)  
Service de Médecine Interne – Unité d'Immunologie Clinique  
Centre de compétence régional CEREDIH  
Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille  
[Guillaume.lefevre@chru-lille.fr](mailto:Guillaume.lefevre@chru-lille.fr)

**KEY WORDS :**

- Unexplained bacterial infection
- Streptococcus Vaccination
- Antibody assessment
- Primary immunodeficiency diseases
- Specific anti-polysaccharides deficiency (SPAD)

## **ABSTRACT**

**Background:** Antibody deficiencies are the most frequent primary immunodeficiencies (PIDs) in adults and are mainly revealed by recurrent and/or severe bacterial infections. The objective of this study was to evaluate a systematic research strategy of PIDs in adults with unexplained bacterial infections.

**Materials/methods:** A prospective study was conducting in 15 centers in North of France (NCT02972281). Main inclusion criteria were unexplained recurrent benign upper and lower respiratory tract infections (group 1), severe upper and lower respiratory tract infections requiring hospitalization (group 2), and/or invasive infections documented with encapsulated bacteria (group 3). Main exclusion criteria were all local (including tobacco use) and general associated conditions which could explain infections. A systematic step-by-step strategy was conducted to diagnose common variable immunodeficiency disorders (CVID), selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, specific antibody deficiency (SPAD) or complement deficiency.

**Results:** From March 2015 to March 2020, 120 patients were included (37 males, median age of 41 years), and full data were available in 93 at the time of the present analysis. Forty-three PIDs were diagnosed, giving an estimated frequency between 35.8% [27.3;45.1] to 46.2 % [35.8;56.8]. Specific Polysaccharide Antibody Deficiency (SPAD) was the most frequent diagnosis by far (n=35/43, 81,4%), and was made in 19, 7 and 9 patients from groups 1 to 3, respectively. All SPAD patients received conjugated vaccinations and education on relevant warning signs, and according to their infectious history, preventive antibiotics (N=5) or with immunoglobulins replacement therapy (N=9), the latter being dramatically efficient in all cases.

**Conclusions:** This study highlights the high prevalence of SPAD among adults with unexplained recurrent and/or severe bacterial infections. SPAD should be screened in those patients.

## INTRODUCTION

Primary immunodeficiencies diseases (PIDs) are inherited conditions considered as rare. Actual prevalence remains unclear but recent epidemiological data suggested that worldwide prevalence may be underestimated (45) and that incidence of PIDs diagnoses has tended to increase (14). Antibody deficiencies and complement deficiencies are the most common primary immunodeficiencies (PIDs) and may often be diagnosed in adults (9,55). Indeed, literature data highlight that a delay between first symptoms and diagnosis is very common (15–17) and may be associated with increased morbidity (14).

Antibody deficiencies and complement deficiencies are especially associated with susceptibility to encapsulated bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, group A *Streptococcus* (GAS), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), and *Neisseria meningitidis* or *gonorrhoeae*. Clinical presentations are repeated upper and/or lower respiratory tract infections or invasive infections (25,29).

Current guidelines recommend to screen adults for PIDs after at least two severe bacterial infections (31,32,56). However, such events remain rare in young and apparently healthy subjects. In a previous regional study, young adults having experienced a first invasive infection were retrospectively screened for PIDs. seven patients were diagnosed among 36 (19%) who had lacking an etiologically relevant comorbidity (44). This high percent of diagnosis raises question concerning the interest of waiting for a second infectious event before proposing a screening for PIDs.

The objective of this trial was to evaluate a systematic step-by-step strategy to diagnose antibodies and complement deficiencies in adults with unexplained recurrent or invasive bacterial infections.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Population**

We conducted a prospective regional study in 15 centers in North of France. All adults aged from 18 to 65 years-old who presented with recurrent benign upper and lower respiratory tract infections (group 1), severe upper and lower respiratory tract infections requiring hospitalization (group 2), and/or invasive infections documented with encapsulated bacteria (group 3); can be included. Main non-inclusion criteria were (i) local associated conditions which could encourage infections such as chronic respiratory diseases for pneumonias or cerebrospinal leak or basal skull fracture for meningitidis, eg (ii) general associated conditions which could explain infections such as tobacco, alcohol or drug consumption, HIV infection, asplenia, neutropenia, sickle cell disease, progressive cancer, chemotherapy or immunosuppressive treatments, diabetes, renal or liver failure, and (iii) other conditions which prevent patients from participating (pregnancy, breastfeeding, severe allergies to vaccine).

### **Design and PIDs screening**

Patients were included and benefit at initial visit from a first PIDs screening with a blood test. If no diagnosis was made at this step, a pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23, PNEUMOVAX©) were administrated (Visit 2) and response to this vaccination was assessed 4 to 8 weeks later (visit 3). Conclusion was made for the last visit (**Figure 1**).

Diagnosis were made among (i) Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) defined as low Immunoglobulin (Ig) G and IgA levels associated with impaired response to vaccines (ii) primary IgG deficiency defined as low IgG level with normal IgA level (iii) isolated IgG subclass deficiency defined as normal

IgG level with low IgG1, IgG2 or IgG3, (iv) selective IgA deficiency defined as normal IgG and IgG subclasses levels with undetectable blood IgA level, (v) Specific anti-polysaccharides deficiency (SPAD) defined as normal IgG, IgA and IgG subclasses levels and isolated impaired response to pneumococcal capsular polysaccharides (PnPS) and (vi) complement deficiency defined as low component of the complement system. Secondary causes of hypogammaglobulinemia were excluded in case of antibody deficiency.

The response to PnPS was tested in the immune-monitoring facility at Cochin University Medical Center (Paris, France) using the third-generation World Health Organization enzyme-linked immunosorbent assay (the reference serotype-specific assay (SSA)), as previously described (57). Titers of antibody against 7 capsular serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) were assessed before and 4 to 8 weeks after the administration of pneumococcal polysaccharidic vaccination (PPV23). The results were interpreted according to the guidelines issued in 2012 by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Working Group (20,48). Briefly, a participant was considered to have a normal response for a single serotype if the post-immunization antibody titer was upper 1.3 µg/mL (considered to be protective) and/or achieve a 4-fold increase (relative to the pre-immunization value). A 2-fold increase was considered acceptable if the initial titer was already above 1.3 µg/mL. A normal response for five serotypes among the seven tested (70%) allows to exclude an impaired response to polysaccharide vaccination.

### **Statistical analysis**

Frequencies or medians of variables were expressed as absolute numbers with standard deviation or interquartile ranges (IQRs), as appropriate.

## **Ethical approval**

This study was approved by the “Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV” (number of agreement 2014-100739-38) and registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02972281). We obtained written consent from each patient before inclusion.

## RESULTS

From March 2015 to March 2020, 120 patients were included, of whom thirteen were lost to follow after the first visit (**Figure 2**). Among the 120 patients, we observed a majority of women (83/120; 69.2%). The median age ( $\pm$  standard deviation) was  $41 \pm 13.8$  years. Fifty-nine (60.2%) presented with recurrent and benign upper and lower respiratory tract infections (RTIs)(group 1), 15 (15.3%) presented with complicated upper or lower RTIs (group 2), and 24 (24.3%) presented with an invasive infection (group 3), **Table 1**. Final data were available at the present analysis for 93 of them who ended the study.

### PIDs Prevalence

Forty-three PIDs were diagnosed, corresponding to an estimated prevalence [IC95%] between 35.8% [27.3;45.1] and 46.2 % [35.8;56.8]. SPAD were the most frequent diagnosis by far (N=35/43, 81,2%). Other diagnoses were CVID (N=2, 5%), isolated primary IgG deficiency (N=1, 2%), IgG2 subclass deficiency (N=1, 2%), IgA deficiencies (N=2, 5%), complement deficiency (Factor I deficiency, N=1, 2%) and functional hyposplenism complicating untreated coeliac disease discovered on blood smear (presence of Howell-Joly bodies).

### PIDs prevalence in subgroups

PIDs were diagnosed in 45.8% (N=27/59), 46.7% (N=7/15) and 37.5 % (N=9/24) of patients from groups 1 to 3 respectively. Concerning microbiological identification, PIDs were diagnosed in 45.5% (N=5/11) of patients with *Neisseria-meningitidis*-related infection, 43.8% (N=7/16) of patients with *Streptococcus-pneumoniae*-related infection and 60% (N=3/5) of patients with *Haemophilus-influenzae*-related infection.

### **SPAD diagnoses, treatment and follow-up (Table 3)**

SPAD were diagnosed in 19 , 7 and 9 patients from group 1 to 3, respectively. Clinical presentations were multiple. Patients presented with recurrent and benign uRTIs as chronic sinusitis with acute infections or recurrent IRTIs as bronchitis more or less complicated with bronchiectasis. One third of SPAD diagnoses were made after a first invasive infection as meningitidis, bacteremia or spondylodiscitis (**Figure 3**).

Outcome were available by the time of the analysis for 31 patients (88.6%). All patients have been educated about the risk of severe infection and vaccinated with conjugate vaccines. They have been treated specifically, depending on their infectious history. In cases of recurrent bronchitis, antibiotic such as azithromycin was proposed (N=5). For patients presenting with recurrent uRTIs or IRTIs with numerous and repeated antibiotic uses, Ig replacement therapy was introduced (N=9). A 6 months to 4 years follow-up highlighted dramatic effectiveness of Ig replacement therapy with no new severe infection and a significant decrease in antibiotic use in all cases.

## DISCUSSION

Our study showed an estimated prevalence of PIDs between 35.8% [27.3;45.1] and 46.2 % [35.8;56.8] in our population and that SPAD was the most frequent diagnosis.

PIDs are considered as rare condition with estimated prevalence around 1/10 000 individuals (45). The high prevalence observed in our study strongly supports the need for PIDs screening in these highly selected patients. The first key factor is to focus on patients presenting with unexplained recurrent or invasive encapsulated-bacterial infections. Indeed, humoral and complement deficiencies (the most common PIDs diagnosed in adults) predispose patients to encapsulated-bacterial infections (4). The absence of any potentially explicating comorbidity is the second key factor to correctly identify patients with underlying PIDs. Indeed, most of previous studies did not exclude patients with such comorbidities and prevalence for PIDs were between 6,5% and 11% (42,46). Such explicating comorbidities can be frequent like tobacco use or chronic lung disease and may explain most of infections. For example, in our previous retrospective study which included patients with invasive encapsulated-bacterial infection, 54,8% had such comorbidities and were excluded (44). Lastly, once patients are identified, an exhaustive immunological screening should be carry out. A recent work retrospectively investigating patients with unexplained invasive bacterial infections highlighted a lack of immunological screening for 70,5%. Among the 29.5% tested patients, 84,6% carried out inadequate screening attempts. A large proportion of these patients were readmitted at hospital (22,8%) or died (7%) in the 23 months which illustrated the urge to clearly identify and correctly test patients who may have PIDs (47).

In the present study, PIDs diagnoses were made in 45.8% and 46.7 % of patients classified in group 1 and 2, so presenting with recurrent upper and lower RTIs more or less complicated. In previous studies including patients with recurrent uRTIs (acute or chronic sinusitis) PIDs prevalence was evaluated between 11,5 and 19% (34,35,38). Concerning IRTIs (bronchitis and pneumonia), prevalence of PIDs were between 10 and 36% (39,40). Of note, very few patients with complicated uRTIs could have been included in this study. Indeed, most of patients in group 2 presented with complicated pneumonia. We believe that is because complicated sore throat or otitis are more caused by delays in receiving appropriate treatment or by non-steroidal anti-inflammatory drugs use than by underlying PIDs. Then, 37.5% of patients with invasive infection (group 3) were diagnosed with PIDs. This is far superior to the 5 to 15% that have been previously described but, in these studies, patients with explaining comorbidities had still not been excluded (42,46). Antibody abnormalities are reported for around 35% of patients after an invasive infection but didn't often lead to PIDs diagnosis (42,46). Immunoglobulin levels tests when they are performed during the acute phase of the infection can be abnormally low and should be reanalyzed when the patient is free from infection (41).

SPAD represented more than 80% of PIDs diagnoses which is questioning concerning its real frequency in adults.

On one hand, no reliable data concerning the prevalence of SPAD are available in the literature. First, SPAD diagnoses have not been collected in national PIDs registers so far. Secondly, the criteria for SPAD diagnosis have been established very recently and diagnostic tools are not widely available. Given the heterogeneity of antibody response from one polysaccharide to another, confirming impaired response to vaccination requires the reference Serum Specific Assay (SSA) that is

considered as the only reliable method but isn't used routinely (20,48). The overall response assay (ORA) is more available and can be commonly used to screen for anti-pneumococcal antibodies after PPV23 vaccination. Only post-vaccination antibody titers below than 110mg/L were constantly associated with a poor PPV23 response using the reference SSA (49). In this study, post vaccination antibody titers (with the ORA) were below 110mg/L in only 22.9% of cases (N=8/35) which implies 77.1% of missed diagnoses.

On the other hand, SPAD prevalence may be overestimate in our study. Indeed, immunological tests such as Ig levels or IgG subclasses may have been performed out of the study and patients would have not been included in this case. To address this hypothesis, a supplementary analysis showed that immunological analysis were previously performed for 28 patients among the 56 for whom data were available (protein electrophoresis = 18; Ig level = 17; IgG subclass = 4; complement = 4).

Patients diagnosed with SPAD presented with recurrent RTIs for 54.2%, with complicated RTIs for 20% and with invasive infection for 25.8%. Such patients are known to classically experience RTIs infections (27). SPAD has been previously diagnosed in 11% to 20% of patients with chronic rhino-sinusitis (34,50) and 23,5% of patients with chronic rhino-sinusitis and normal immunoglobulin levels (51). In case of unexplained recurrent bronchopulmonary infections with bronchiectasis, SPAD diagnosis could include up to 60% of patients (52). Cases of SPAD-related invasive infections have been reported before by our team (53) but prevalence has never been evaluated. Median age (IQR) by the time of SPAD diagnosis was 41 (30.5;53) years old. Indeed, age > 40 years should not be an exclusion criteria for PIDs screening *a fortiori* SPAD (47).

Among more than 100 patients tested, only 16 (14 with SPAD and 2 with CVID), received specific treatment such as antibiotic (N=5) or Ig replacement therapy (N=11). However, all patients diagnosed with PIDs received information about risk of severe infection and were vaccinated with conjugate vaccines as recommended (8). As previously suggested, specific therapies were considered according to patient's infectious history (28,54). Indeed, caution should be exercised when considering these treatments. The objective remains to prevent patient from further infections and to improve their quality of life of patients, not to treat immunological disorders.

## **CONCLUSION**

SPAD is extremely frequent in patients with recurrent and/or severe bacterial infections in absence of other relevant predisposing factors. After ruling out others PIDs, screening for SPAD should be considered. Immunoglobulins replacement therapy appears to be a very effective treatment for SPAD with recurrent RTIs.

## **TABLES AND FIGURES**

**Figure 1. Design of the trial**

**Figure 2. Flow chart**

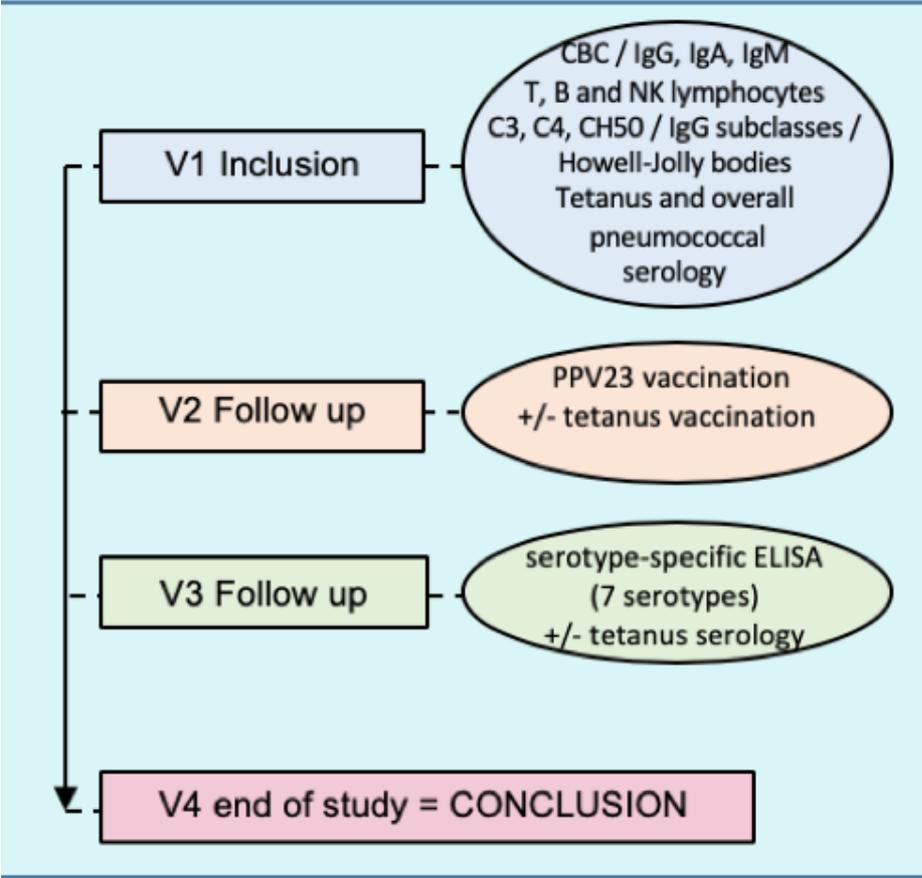
**Table 1. Population characteristics**

**Table 2. Primary immunodeficiencies diseases diagnoses**

**Table 3. Characteristics of patients with SPAD diagnoses**

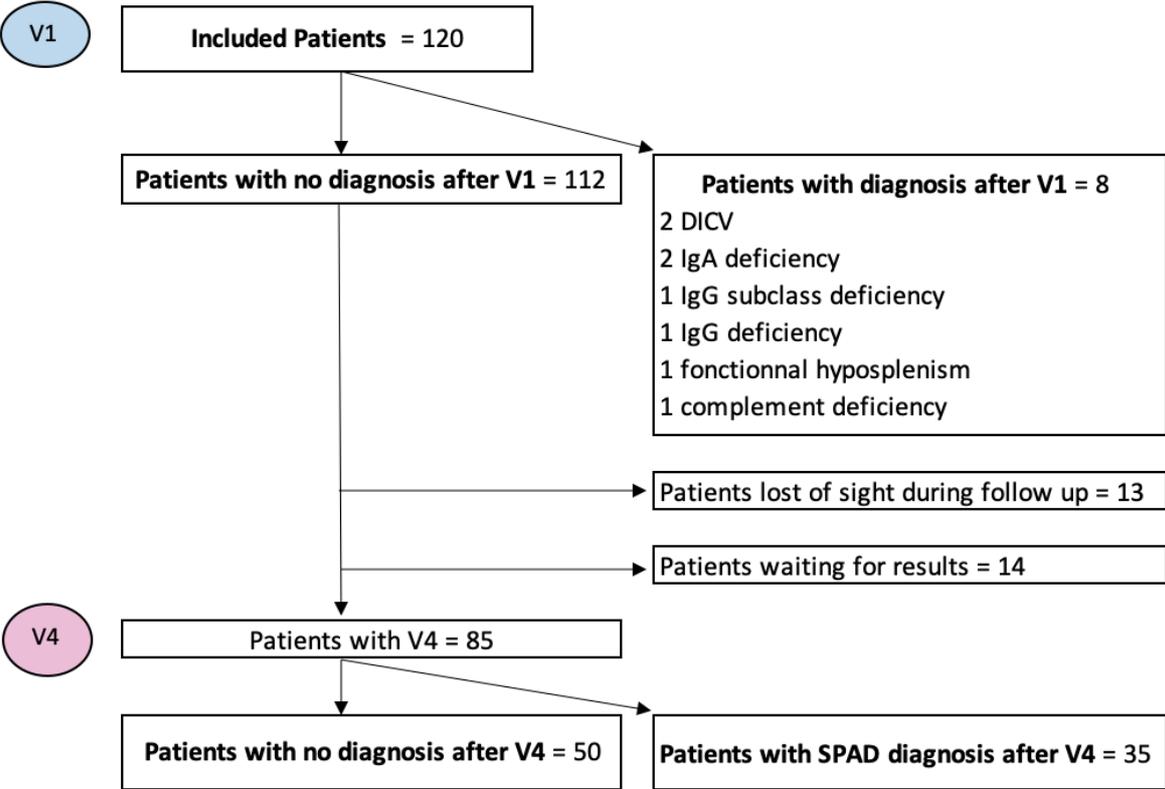
**Figure 3. Illustrative infections in SPAD patients**

Figure 1. Design of the trial



CBC: cells blood count; Ig: immunoglobulin; PPV23: pneumococcal polysaccharides vaccine

Figure 2. Flow Chart



**Table 1. Population characteristics**

	N	Value
<b>Demographic</b>		
Age (years), median (IQR)	120	41 (34;55)
Male gender (n, %)	120	37 (30.8%)
Smoking (< 5cig/day; < 5 pack-year) : yes (n, %)	89	11 (12.4%)
Previous (> 1 year) pneumococcal vaccination (n, %)	87	12 (13.8%)
Previous tetanus vaccination (n, %)	94	36 (38.3%)
Familial history of infections, auto-immune diseases or neoplasms (n, %)	89	10 (11.2%)
<b>Infectious presentation</b>		
	98	
<b>Group 1</b>		59 (60.2%)
upper RTIs* (n, %)		49 (83.1%)
lower RTIs** (n, %)		44 (74.6%)
<b>Group 2</b>		15 (15.3%)
Complicated otitis (n, %)		1 (1%)
Complicated sore throat (n, %)		0 (0%)
Complicated sinusitis (n, %)		0 (0%)
Complicated pneumonia (n, %)		14 (14.3%)
<b>Group 3</b>		24 (24.5%)
Bacteremia (n, %)		9 (9.2%)
Meningitidis (n, %)		10 (10.2%)
Purpura (n, %)		1 (1%)
Arthritis (n, %)		3 (3.1%)
Abscess (n, %)		1 (1%)
<i>Neisseria meningitidis</i> related infections		4 (4.1%)
<i>Neisseria gonorrhoea</i> related infections		0 (0%)
<i>Streptococcus pyogenes</i> related infections		1 (1%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> related infections		16 (16.3%)
<i>Haemophilus influenzae</i> related infections		5 (5.1%)
<b>Biological parameters (median (IQR))</b>		
Albumin (g/L)	99	45 (43;48)
CD3+CD4+ T-cells count (x10 <sup>9</sup> /L)	99	861 (642;1059)
CD3+CD8+ T-cells count (x10 <sup>9</sup> /L)	99	450 (328;602)
CD19+ B cells count (x10 <sup>9</sup> /L)	99	194 (152;273)
NK cells count (x10 <sup>9</sup> /L)	99	144 (106;204)
Immunoglobulin G (g/L)	97	9.95 (7.95;12.2)
Immunoglobulin M (g/L)	96	0.94 (0.59;1.23)
Immunoglobulin A (g/L)	94	1.77 (1.35;2.38)

CH50	99	55.2 (49.6;66.7)
C3 (mg/L)	99	1130 (1027;1318)
C4 (mg/L)	99	250 (198;318)
tetanus titer (mg/L)	99	1.05 (0.41;2.03)
<u>pneumococcal titer (mg/L)</u>	<u>97</u>	<u>54 (28;98)</u>

\*upper RTIs: upper respiratory tract infections (sinusitis, otitis, sore throat); \*\*lower RTIs: low respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia)

**Table 2. Primary immunodeficiencies diseases diagnoses**

Group	N°	Gender	Age	Type of Infection	Bacteria	Diagnosis
I	14	F	24	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	21	F	63	uRTIs	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
	23	F	37	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	31	M	26	uRTIs	<i>ud</i>	IgA deficiency
	32	F	51	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	IgA deficiency
	33	F	54	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	IgG2 subclass deficiency
	39	F	29	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	41	F	37	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	CVID
	51	M	41	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	54	F	62	recurrent pneumonia	<i>ud</i>	SPAD
	55	F	42	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	59	F	35	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	62	M	35	uRTIs	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
	64	M	32	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	70	F	40	IRTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	SPAD
	71	M	44	IRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	74	F	43	recurrent pneumonia	<i>ud</i>	SPAD
	75	F	59	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	IgG deficiency
	80	F	39	uRTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	SPAD
	89	F	57	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	SPAD
	98	F	63	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	functional hyposplenism
100	F	66	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD	
101	F	21	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD	
102	F	50	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD	
104	F	25	uRTIs	<i>ud</i>	SPAD	
113	F	20	IRTIs	<i>ud</i>	CVID	
II	12	M	56	pleuro-pneumonia	<i>MD</i>	SPAD
	18	F	48	hypoxemic pneumonia	<i>MD</i>	SPAD
	27	F	44	pneumonia	<i>MD</i>	SPAD
	42	F	53	bilateral pneumonia	<i>MD</i>	SPAD
	61	F	24	multifocal pneumonia	<i>ud</i>	SPAD
	63	M	40	multifocal pneumonia	<i>ud</i>	SPAD
	81	F	53	hypoxemic pneumonia	<i>ud</i>	SPAD
III	4	F	28	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis</i>	SPAD
	5	M	20	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis ( B )</i>	SPAD
	6	F	36	bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
	19	F	59	bacteriemia, arthritis, endophthalmia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
	20	M	39	bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
	25	F	53	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis</i>	SPAD
	46	F	19	bacteremia	<i>Neisseria meningitidis ( C )</i>	SPAD

60	M	25	bacteremia, meningitidis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
69	F	65	spondylodiscitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPAD
110	M	39	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis (W135)</i>	Factor I Deficiency (Complement deficiency)

M: male; F:female; uRTIs: upper respiratory tract infections (sinusitis, otitis); lRTIs:low respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia) : MD : missing data

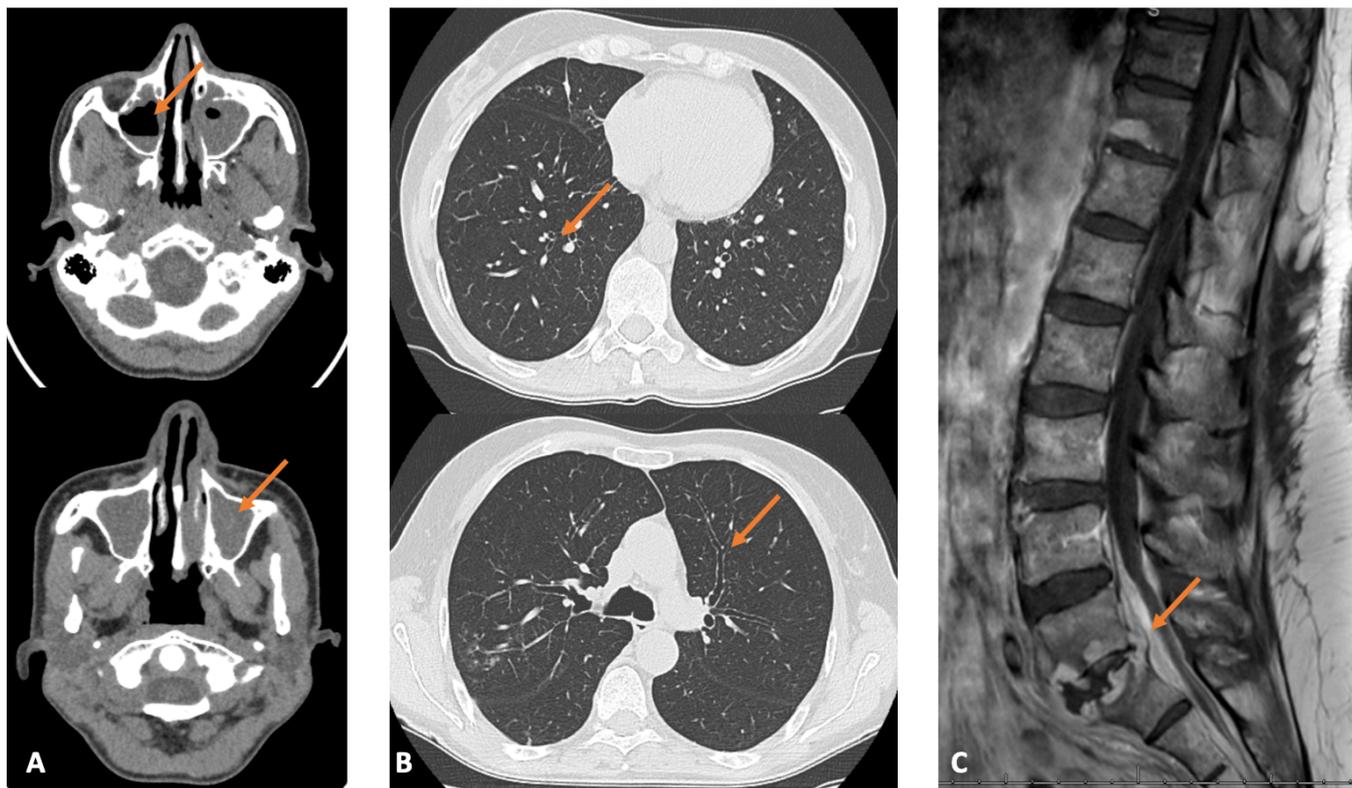
**Table 3. Characteristics of patients with SPAD diagnoses**

N°	Gender	Age	Group	Type of Infection	Microorganisms	Treatment	Time of follow-up (months)	Outcomes (infections)
4	F	28	III	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis</i>	conjugate vaccines	MD	MD
5	M	20	III	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis (B)</i>	conjugate vaccines	53	no recurrence
6	F	36	III	bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	16	lost of sight
12	M	56	II	hypoxemic pleuro-pneumonia	MD	MD	MD	MD
14	F	24	I	uRTIs	ud	Ig replacement therapy	47	no recurrence
18	F	48	II	pneumonia with hospitalization	MD	Ig replacement therapy	MD	MD
19	F	59	III	bacteriemia, arthritis, endophthemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	47	no recurrence
20	M	39	III	bacteriemic pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	23	no recurrence
21	F	63	I	uRTIs	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ig replacement therapy	43	no recurrence
23	F	37	I	uRTIs	ud	Ig replacement therapy	MD	MD
25	F	53	III	meningitidis	<i>Neisseria meningitidis</i>	conjugate vaccines	MD	MD
27	F	44	II	pneumonia	MD	MD	MD	MD
39	F	29	I	uRTIs	ud	Ig replacement therapy	39	no recurrence
42	F	53	II	bilateral pneumonia	MD	MD	MD	MD
46	F	19	III	bacteremia	<i>Neisseria meningitidis (group C)</i>	conjugate vaccines	33	no recurrence
51	M	41	I	uRTIs + IRTIs	ud	Ig replacement therapy	31	no recurrence
54	F	62	I	recurrent pneumonia	ud	azythromicin	27	no recurrence
55	F	42	I	uRTIs + IRTIs	ud	azythromicin	27	switch to Ig
59	F	35	I	uRTIs	ud	conjugate vaccines	12	lost of sight
60	M	25	III	bacteremia, meningitidis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	MD	MD
61	F	24	II	multifocal pneumonia	ud	conjugate vaccines	7	no recurrence
62	M	35	I	uRTIs	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	6	no recurrence
63	M	40	II	multifocal pneumonia	ud	conjugate vaccines	8	no recurrence
64	M	32	I	uRTIs	ud	conjugate vaccines	22	no recurrence
69	F	65	III	spondylodiscitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	conjugate vaccines	19	no recurrence
70	F	40	I	IRTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	conjugate vaccines	19	low-frequency
71	M	44	I	IRTIs	ud	azythromicin	8	low-frequency
74	F	43	I	recurrent pneumonia	ud	azythromicin	8	low-frequency
80	F	39	I	uRTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ig replacement therapy	20	no recurrence

81	F	53	II	hypoxemic pneumonia	<i>ud</i>	conjugate vaccines	20	no recurrence
89	F	57	I	uRTIs + IRTIs	<i>ud</i>	conjugate vaccines	11	no recurrence
100	F	66	I	uRTIs	<i>Haemophilus influenzae</i>	conjugate vaccines	MD	MD
101	F	21	I	uRTIs	<i>ud</i>	azythromicin	9	low-frequency
102	F	50	I	uRTIs	<i>ud</i>	Ig replacement therapy	8	no recurrence
104	F	25	I	uRTIs	<i>ud</i>	Ig replacement therapy	1	no recurrence

M: male; F: female; IRTIs: low respiratory tract infections, uRTIs: upper respiratory tract infections; MD : missing data

**Figure 3. Illustrative infections in SPAD patients**



- A. Patient (39): Chronic sinusitis with recurrent acute infection. Treatment with Ig replacement therapy that stopped infections.
- B. Patient (71): Bronchiectasis complicating and promoting recurrent bronchitis and pneumonias. Treatment with azithromycin.
- C. Patient (69): Spondylodiscitis documented with *Streptococcus pneumoniae*. No specific treatment but vaccination and supervision.

## REFERENCES

1. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2010;125(2, Supplement 2):S3-23.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129-43.
3. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128.
4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S182-194.
5. de Villartay J-P, Fischer A, Durandy A. The mechanisms of immune diversification and their disorders. *Nat Rev Immunol.* déc 2003;3(12):962-72.
6. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol.* 1 juill 2017;37(5):452-60.
7. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2017;140(5):1388-1393.e8.
8. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J, Chandesris O, Coignard-Biehler H, Catherinot E, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2014;59(10):1462-70.
9. CEREDIH: The French PID study group. The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol Orlando Fla.* mai 2010;135(2):264-72.
10. Ghosh S, Gaspar HB. Gene Therapy Approaches to Immunodeficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(5):823-34.
11. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 21 2017;130(25):2718-27.
12. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol.* 2018;9:543.
13. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, Šedivá A, van Hagen PM, Holland S, et al. Effective « activated PI3K $\delta$  syndrome »-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood.* 23 2017;130(21):2307-16.
14. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16-22.

15. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2008;46(10):1547-54.
16. 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.* mai 2007;27(3):308-16.
17. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol Orlando Fla.* juill 1999;92(1):34-48.
18. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 1 oct 2014;61(2):110-7.
19. Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1999;28(1):98-105.
20. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2015;136(5):1186-1205.e1-78.
21. ESID - European Society for Immunodeficiencies. Diagnosis criteria [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>
22. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* janv 2010;30(1):10-6.
23. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* janv 2009;29(1):130-6.
24. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* sept 2001;21(5):303-9.
25. 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.
26. Kim J-H, Park H-J, Choi G-S, Kim J-E, Ye Y-M, Nahm D-H, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci.* juin 2010;25(6):824-8.
27. Wall LA, Dimitriades VR, Sorensen RU. Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am.* nov 2015;35(4):659-70.
28. Sorensen RU, Edgar D. Specific Antibody Deficiencies in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):801-8.
29. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* oct 2010;23(4):740-80.
30. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2009;1173:108-23.

31. Signes d'alerte (enfants/adultes) [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ceredih.fr/rubric\\_news/signes-d-alerte-enfants-adultes-](https://www.ceredih.fr/rubric_news/signes-d-alerte-enfants-adultes-)
32. 6 Warning Signs for PID in Adults / Education / Home - Esid [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://esid.org/layout/set/print/Education/6-Warning-Signs-for-PID-in-Adults>
33. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* févr 1995;112(2):242-7.
34. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, Grammer LC, Conley DB, Harris KE, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* août 2011;25(4):241-4.
35. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol.* déc 2008;29(6):385-92.
36. Hoover GE, Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Gross CW, Wheatley LM. Chronic sinusitis: risk factors for extensive disease. *J Allergy Clin Immunol.* août 1997;100(2):185-91.
37. Tahkokallio O, Seppälä IJ, Sarvas H, Käyhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* juill 2001;110(7 Pt 1):675-81.
38. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas-Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* mars 1994;32(1):15-9.
39. Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. Immunoglobulin deficiencies and impaired immune response to polysaccharide antigens in adult patients with recurrent community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(4):401-7.
40. Stanley PJ, Corbo G, Cole PJ. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol.* déc 1984;58(3):703-8.
41. Ekdahl K, Roloff J, Oxelius VA, Engellau J, Braconier JH. Analysis of immunoglobulin isotype levels in acute pneumococcal bacteremia and in convalescence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 1994;13(5):374-8.
42. Martinot M, Oswald L, Parisi E, Etienne E, Argy N, Grawey I, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* invasive infections. *Int J Infect Dis.* 1 févr 2014;19:79-84.
43. Van den Bogaard R, Fijen CA, Schipper MG, de Galan L, Kuijper EJ, Mannens MM. Molecular characterisation of 10 Dutch properdin type I deficient families: mutation analysis and X-inactivation studies. *Eur J Hum Genet EJHG.* juill 2000;8(7):513-8.
44. Sanges S, Wallet F, Blondiaux N, Theis D, Vérin I, Vachée A, et al. Diagnosis of primary antibody and complement deficiencies in young adults after a first invasive bacterial infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2017;23(8):576.e1-576.e5.
45. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova J-L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. *J Clin Immunol.* 1 janv 2013;33(1):1-7.

46. Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. Impaired antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides and phosphorylcholine in adult patients with a history of bacteremic pneumococcal infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* sept 1997;25(3):654-60.
47. Jackson N, Sutton T, Bedford L, Ugrinovic S, Kumararatne D, Gkrania-Klotsas E. A First Unexplained Invasive Encapsulated Bacterial Infection in Young Adults Associated With High Mortality and Readmission Rates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 janv 2020;70(3):528-30.
48. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2012;130(3 Suppl):S1-24.
49. Lopez B, Bahuaud M, Fieschi C, Mehlal S, Jeljeli M, Rogeau S, et al. Value of the Overall Pneumococcal Polysaccharide Response in the Diagnosis of Primary Humoral Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:1862.
50. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, Kashani S, Bossuyt X, Grammer LC, et al. The Clinical Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2017;5(4):1105-11.
51. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, Schleimer RP, Hulse KE, Kato A, et al. Clinical characteristics of adults with chronic rhinosinusitis and specific antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2015;3(2):236-42.
52. van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J.* mars 2005;25(3):482-9.
53. Lopez B, Boucher A, Bahuaud M, Mortuaire G, Melliez H, Launay D, et al. Specific Polysaccharide Antibody Deficiency Revealed by Severe Bacterial Infections in Adulthood: A Report on 11 Cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2017;65(2):328-31.
54. Sorensen RU. A Critical View of Specific Antibody Deficiencies. *Front Immunol.* 2019;10:986.

**AUTEUR : Nom : STABLER**

**Prénom : Sarah**

**Date de soutenance : 19 juin 2020**

**Titre de la thèse : Prévalence des déficits spécifiques en anticorps anti-polysaccharides chez les adultes présentant des infections inexplicées récurrentes et/ou sévères à bactéries encapsulées.**

**Thèse - Médecine – Lille 2020**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Médecine interne. Pathologies infectieuses et tropicales.**

**Mots-clés : déficit immunitaire, infections à bactéries encapsulées, vaccination**

**Résumé :**

Introduction : Les déficits en anticorps sont les déficits immunitaires les plus fréquents chez l'adulte et se révèlent le plus souvent par des infections récurrentes et / ou sévères à bactéries encapsulées. L'objectif de cette étude est d'évaluer une stratégie de dépistage systématique des déficits immunitaires chez des adultes présentant ce type d'infection.

Matériels et méthode : Une étude prospective multicentrique a été conduite dans 15 hôpitaux du nord de la France (NCT02972281). Les critères d'inclusion étaient la survenue d'infections inexplicées : infections ORL et broncho-pulmonaires bénignes (groupe 1), infections ORL et broncho-pulmonaires compliquées ou nécessitant une hospitalisation (groupe 2), et/ou une infection invasive à bactéries encapsulées (groupe 3). Les critères d'exclusion étaient toutes les comorbidités locales (incluant la consommation de tabac) ou générales favorisant les infections. Une stratégie systématique par étapes était suivie pour diagnostiquer les déficits immunitaires communs variables, les déficits en IgA, les déficits en sous classes d'IgG, le déficit sélectif en anticorps anti-polysaccharides (SPAD) ou les déficits en complément.

Résultats: De mars 2015 à mars 2020, 120 patients ont été inclus (37 hommes, l'âge médian était de 41 ans), et l'ensemble des résultats était disponible pour 93 lors de cette analyse. Quarante-trois déficits immunitaires ont été diagnostiqués correspondant à une estimation de prévalence entre 35.8% [27.3;45.1] et 46.2 % [35.8;56.8]. Le SPAD était le diagnostic largement majoritaire (n=35/43, 81,4%), et était fait chez 19, 7 et 9 patients des groupes 1 à 3, respectivement. Tous les patients atteints de SPAD étaient informés concernant leur déficit, vaccinés avec des vaccins conjugués et, en fonction des infections présentées, étaient traités par antibiotiques au long cours (N=5) ou par substitution en immunoglobulines (N=9), avec une efficacité remarquable.

Conclusion: Cette étude montre une forte prévalence de SPAD parmi les adultes avec des infections inexplicées à bactéries encapsulées. Ce diagnostic doit être recherché chez ces patients.

**Composition du Jury :**

**Président** : Pr Éric HACHULLA

**Assesseurs** : Pr Karine FAURE, Dr Frédéric WALLET

**Directeur de thèse** ; Dr Guillaume LEFEVRE