

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence, facteurs de risque et impact clinique de
l'hypogammaglobulinémie dans la première année post-transplantation
cardiaque**

Présentée et soutenue publiquement le 11/10/2024 à 14h00

au Pôle Formation

par Nicolas LAUWERIER

JURY

Président :

Madame le Professeur Karine FAURE

Assesseurs :

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Madame le Docteur Céline GOEMINE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sarah STABLER

AVERTISSEMENT

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

Remerciements

Introduction générale

I. Transplantation cardiaque : données générales

A. Histoire

Le 3 décembre 1967, une équipe de médecins sud-africains, dirigée par le chirurgien Christiaan Barnard, réussit la première greffe cardiaque mondiale. Le patient, Louis Washkansky, décéda néanmoins 18 jours plus tard. En France, Christian Cabrol réalise la première transplantation cardiaque le 27 avril 1968 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Là aussi, le patient décéda quelques jours plus tard.

On découvrira par la suite que ces décès précoces étaient en lien avec le rejet du greffon. La découverte de la ciclosporine et son autorisation de mise sur le marché en 1982 a permis une avancée considérable pour la transplantation d'organe. Depuis, la greffe cardiaque est devenue le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale.

B. Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque se définit comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle de la pompe cardiaque conduisant à un apport en oxygène et en nutriments insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes. Elle touche 2,3% de la population française et est responsable de 70 213 décès par an en France [1]. Elle peut évoluer vers l'insuffisance cardiaque terminale qui est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité à 1 an estimé entre 25 et 75% [2]. La prévalence de l'insuffisance cardiaque terminale augmente du fait du vieillissement de la population et d'une meilleure survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque [2].

La transplantation cardiaque est considérée par les recommandations internationales comme le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale et est suivie d'une amélioration significative de l'espérance de vie, de la qualité de vie et de la capacité à l'effort chez des patients soigneusement sélectionnés [3]. Plus de 4500 transplantations cardiaques sont réalisées chaque année dans le monde [4] dont plus de 400 en France [5]. Ces transplantations concernent dans 78% des cas des hommes avec un âge médian de 54 ans. La principale indication est la cardiopathie dilatée non ischémique [6]. Les autres indications de transplantation cardiaque sont présentées dans le tableau 1 [4].

Diagnosis	N	Percent
Congenital Heart Disease	2319	2.49
Hypertrophic Cardiomyopathy	2210	2.38
Ischemic Cardiomyopathy	37778	40.61
Non-Ischemic Cardiomyopathy	44745	48.1
Restrictive Cardiomyopathy	2082	2.24
Valvular Heart Disease	3208	3.45
Other	674	0.72
All	97140	100

Tableau 1 : Causes de transplantation cardiaque chez l'adulte (Données ISHLT 1992-2017) [4]

Les donneurs ont 35 ans d'âge médian et sont principalement des hommes (68%). Les principales causes de décès des donneurs sont les traumatismes crâniens (46,4%) suivi des accidents vasculaires cérébraux (25,5%) [7].

La survie à un an post-transplantation est de plus de 90% avec une médiane de survie à 12,5 ans [2,7]. La survie à un an post-transplantation est cependant plus faible (≈80%) en Europe comme le montre la figure 1. Celle-ci s'améliore avec les progrès de prise en charge (figure 2).

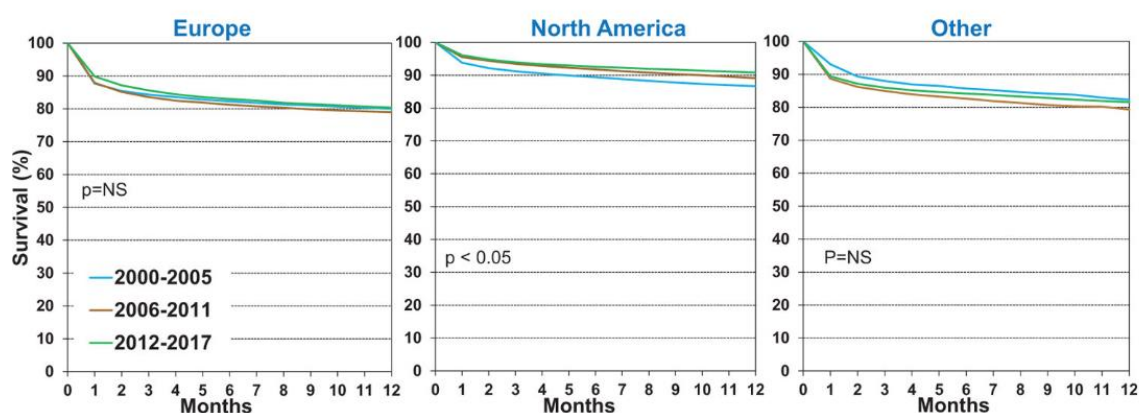


Figure 1 : Survie (Kaplan-Meier) des adultes transplantés cardiaques par zone géographique et période de temps (2000-2017)[6]

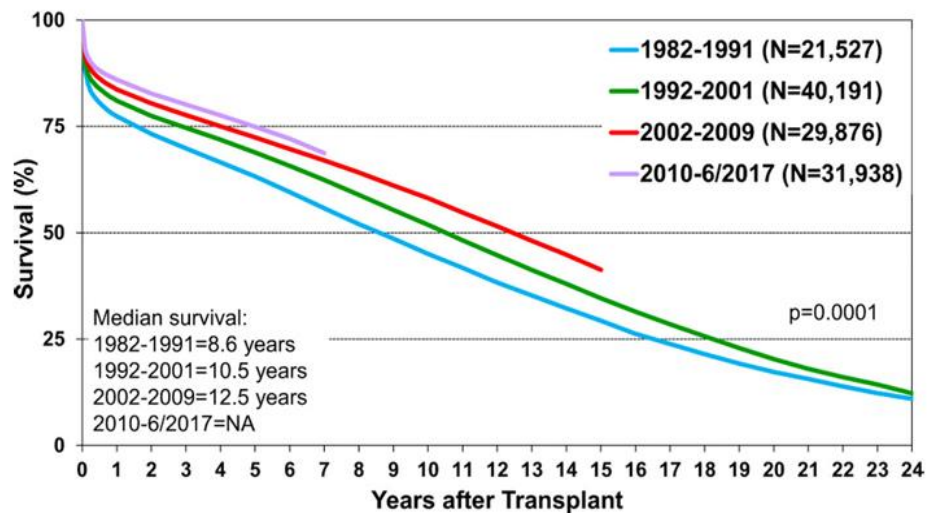


Figure 2 : Survie (Kaplan-Meier) des adultes transplantés cardiaques par période (Janvier 1982-Juin 2017). NA : Not available [4]

Les principales causes de décès dans l'année post-transplantation sont la dysfonction du greffon, les infections (hors CMV) et la défaillance multi-viscérale (Figure 3) [8].

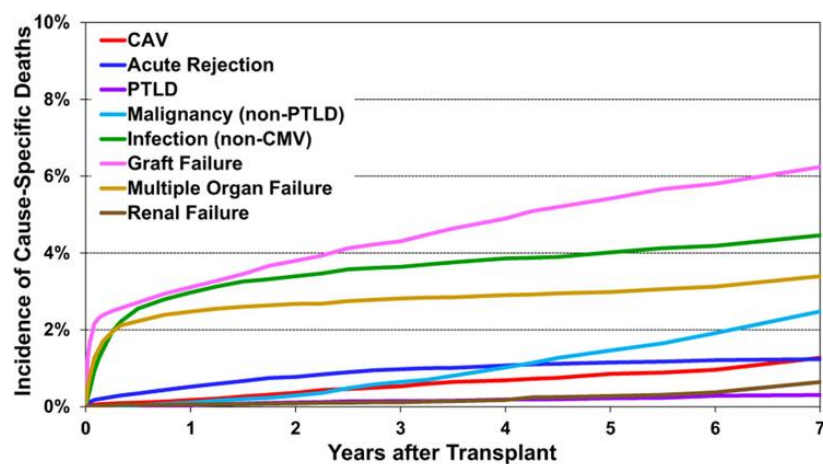


Figure 3 : Incidence cumulative des principales causes de décès des adultes transplantés cardiaque entre janvier 2010 et juin 2017. [4] CAV : cardiac allograft vasculopathy ; PTLD : post transplant lymphoproliferative disorder

Les principaux facteurs de risque de mortalités sont l'âge du receveur et du donneur, l'IMC du receveur, le DFG du receveur, le temps d'ischémie du greffon, la nécessité d'ECMO et de ventilation invasive pré-greffe et la cause de la transplantation cardiaque [4].

II. Immunosuppression en transplantation cardiaque

Le rejet aigu est une réaction immunologique dirigée contre les antigènes HLA du donneur. Il peut être médiée par les lymphocytes T (rejet cellulaire) ou par des anticorps présents dans le sérum du receveur (rejet humoral). Malgré une incidence en diminution, 12 % des patients présentent encore un épisode de rejet nécessitant un traitement dans l'année suivant la greffe (Figure 4) [8].

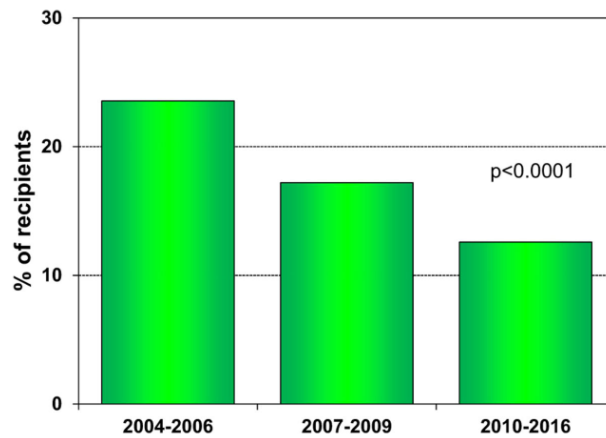


Figure 4 : Pourcentage de patients développant un rejet nécessitant un traitement dans la première année post-greffe par période [8]

Afin d'éviter le rejet du greffon, un traitement immunosuppresseur est mis en place au décours de la greffe.

L'objectif est d'annihiler la réponse allo-immune dont voici les mécanismes (figure 5) :

1. La reconnaissance de l'allo-antigène du donneur se fait entre le TCR (récepteur du lymphocyte T) et le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Cette interaction transmet un premier signal d'activation au lymphocyte T. La calcineurine alors activée enclenche notamment la sécrétion d'interleukine 2 (IL2).
2. Pour être complète, l'activation du lymphocyte T passe par un deuxième signal dit de « co-stimulation » qui correspond à l'interaction des molécules CD80/CD 86 et CD28.
3. L'IL2 active son récepteur qui délivre aux lymphocytes T un signal de prolifération passant par la voie de signalisation intra-cellulaire impliquant mTOR. C'est le troisième signal. Le lymphocyte utilise des bases puriques et pyrimidiques pour s'activer et proliférer.

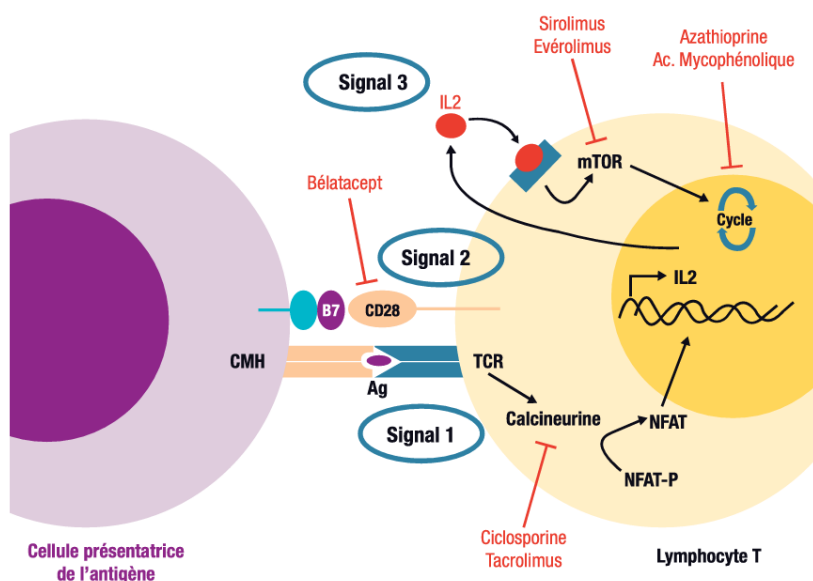


Figure 1.

Figure 5 : Mécanismes de réponse allo-immune et cibles thérapeutiques (Collège universitaire des enseignants de néphrologie)

Il existe différentes modalités d'immunosuppression. On distingue :

- L'induction qui permet d'instaurer une immunosuppression forte dès les premiers jours suivant la transplantation. Elle est réalisée avec du sérum anti-lymphocytaire (avec des anticorps polyclonaux anti-thymocytes et contre de nombreuses cibles cellulaires) ou des anticorps monoclonaux ciblant soit la sous-unité alpha du récepteur de l'IL2 (Basiliximab) soit le CD52, une glycoprotéine exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T (Alemtuzumab). L'induction n'est pas réalisée systématiquement et dépend des pratiques de chaque centre (Figure 6). Elle est ainsi plus souvent réalisée aux Etats-Unis. Le taux de rejet n'est pas différent selon les modalités d'induction.

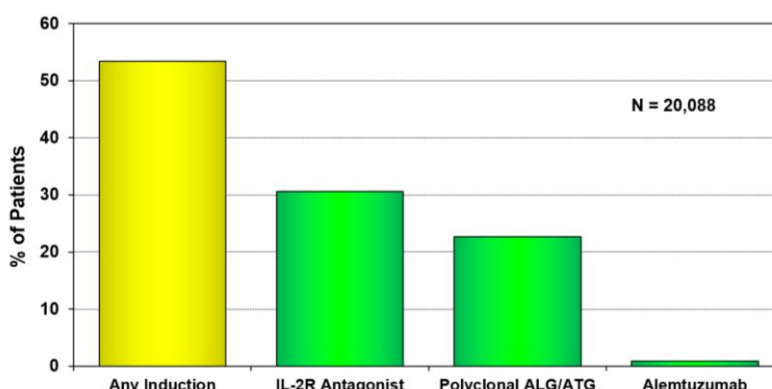


Figure 6: Protocoles d'induction pour la transplantation cardiaque d'adultes entre janvier 2010 et Juin 2018 (données ISHLT 2019) [4] ATG : Antithymocyte globulin

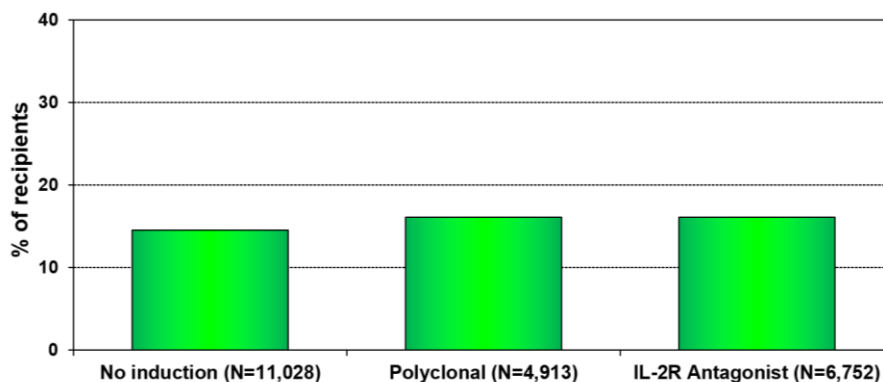


Figure 7: Pourcentage de patients nécessitant un traitement de rejet en fonction du schéma d'induction [4]

- L'entretien, dont l'objectif est de prévenir sur le long terme les épisodes de rejet aigu avec la plus faible iatrogénie possible. Il existe différentes classes médicamenteuses ciblant l'activation et la prolifération lymphocytaire T. (Tableau 2)

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Déplétion des lymphocytes T circulants	Ac anti-lymphocytaires	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (signal 1 et signal 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (inhibition de la costimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (signal 3)	par inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur	Anticorps dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	par inhibition de la prolifération cellulaire	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus)
	Par inhibition des bases puriques	Azathioprine Acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes

Tableau 2 : Mode d'action des principaux immunosuppresseurs (Collège universitaire des enseignants de néphrologie)

Le schéma d'entretien actuel repose le plus souvent sur un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus/ciclosporine), un anti-prolifératif (inhibiteur de la synthèse des purines/inhibiteur de mTor) et des corticoïdes comme le montre la figure 8.

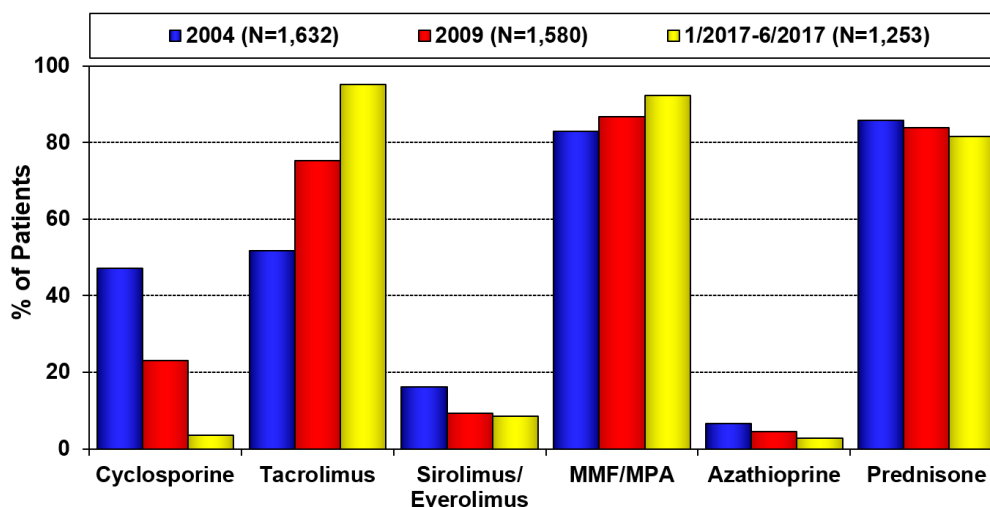


Figure 8 : Schémas d'immunosuppression utilisés dans la première année après une transplantation cardiaque de l'adulte, selon les différentes périodes de temps [4]

Le traitement du rejet repose sur des traitements immunosuppresseurs variant selon le type de rejet et son grade :

- Rejet aigu cellulaire : corticothérapie et sérum anti-lymphocytaire [9].
- Rejet aigu humoral : Immunoabsorption, plasmaphérèse, immunoglobulines polyvalentes, corticothérapie, sérum anti-lymphocytaire, rituximab, bortezomide et inhibiteurs du complément [9].

La greffe cardiaque soumet donc les patients à une immunosuppression importante avec des conséquences infectiologiques majeures, sources de morbi-mortalité.

III. Risque infectieux en transplantation cardiaque

Les molécules immunosuppressives sus-citées ont permis une réduction de l'incidence du rejet du greffon tout en augmentant la susceptibilité des patients aux infections. Un bilan infectieux pré-greffe exhaustif du donneur et du receveur est ainsi indispensable. Les stratégies de suivi et de prophylaxie permettent de réduire le risque infectieux post-greffe.

A. Origines des infections en transplantation d'organe

Infections transmises par le greffon	▪ Il s'agit le plus souvent d'agents infectieux présents à l'état de latence <u>dans les tissus transplantés</u> (CMV, tuberculose, toxoplasmose, trypanosomiase). ▪ Il peut aussi s'agir d'une infection active (virémie/bactériémie) non connue chez le donneur au moment du prélèvement. ▪ Les organes peuvent également être infectés par des agents infectieux nosocomiaux et être à l'origine d'infections après transplantation (SARM, VRE, <i>Candida</i>).
Réactivations d'infections du receveur	Il s'agit d'agents infectieux présents à l'état de latence <u>chez le receveur</u> réactivés suite à l'immunosuppression: ➤ Bactéries (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>), ➤ Parasites (toxoplasmose, anguillulose, trypanosomiase), ➤ Virus (CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, BKV, Adenovirus, JCV, VIH, VHB, VHC) ➤ Champignons endémiques (histoplasmose, coccidioidomycose, paracoccidioidomycose).
Infections nosocomiales	▪ Il s'agit des infections survenant pendant la période d'hospitalisation pour la transplantation. ▪ Il peut s'agir d'infections urinaires, de pneumonies, d'infections de catheter, d'infections du site opératoire ou d'infection à <i>Clostridium difficile</i>. ▪ Les manœuvres invasives (voie veineuse, sonde vésicale, intubation) favorisent ces infections.
Infections communautaires	▪ Les patients immunodéprimés sont exposés aux mêmes agents pathogènes que la population générale mais avec une susceptibilité plus importante. ▪ Les infections « banales » virales et bactériennes peuvent avoir une sévérité exacerbée. ▪ Certains agents infectieux non pathogènes pour les personnes immunocompétentes se comportent comme des agents opportunistes chez les patients immunodéprimés (<i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis</i>, <i>Mucormycosis</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Rhodococcus</i>).

Tableau 3 : Origines des infections en transplantation d'organe solide [10]

B. Un risque infectieux variable au cours du temps

Le risque infectieux varie en fonction du statut immunitaire du patient et se modifie donc au cours du temps après la transplantation.

Premier mois post-greffe	Entre 1 et 6 mois	Après 6 mois
➤ Infections nosocomiales ➤ Infections transmises par le greffon	➤ Infections opportunistes ➤ Réactivations d'infections du receveur	➤ Infections communautaires ➤ Le risque d'infections opportunistes et de réactivations persiste.

Tableau 4 : Risque infectieux au cours du temps après transplantation d'organe solide [10]

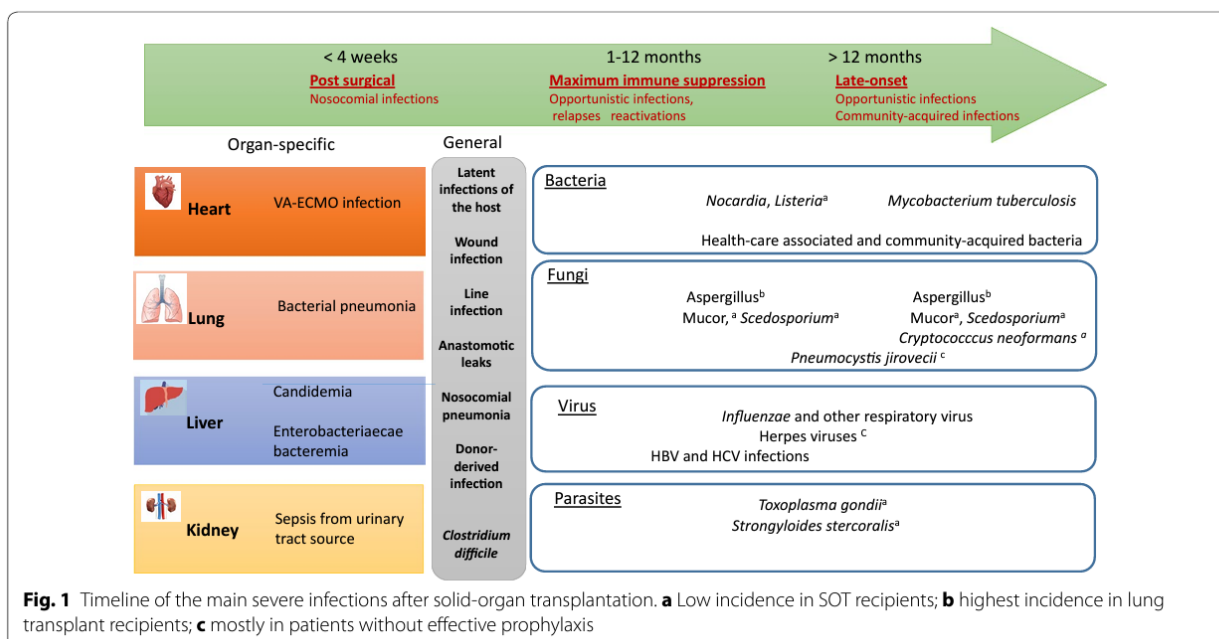


Figure 9 : Description du risque infectieux au cours du temps après transplantation d'organe solide [11]

C. Types d'infection en transplantation

Les infections en greffe cardiaque sont ainsi très variées. Dans une étude menée à Stanford entre 2008 et 2017 chez des greffés cardiaques suivis en médiane 3 ans après la transplantation, on retrouvait 62,5% d'infections bactériennes, 30% d'infections virales, 6,6% d'infections fongiques et 0,8% d'infections parasitaires. Aucune infection à *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii* et *Toxoplasma gondii* n'avait été retrouvées dans cette étude [12].

D. Facteurs de risques d'infections en transplantation d'organe

Il est important d'étudier les facteurs de risque d'infection afin d'identifier les patients les plus à risque et mettre en place des prophylaxies appropriées. Les déterminants du risque infectieux semblent variables au cours du temps. L'état de santé antérieur impacte le risque infectieux tout au long de la période post-transplantation. Les infections précoces sont liées aux ruptures des barrières naturelles épithéliales (sonde d'intubation, cathéters) et à

l'effet du traitement d'induction sur le système immunitaire. Les infections tardives sont principalement liées à l'intensité du régime immunosuppresseur (Figure 10) [11].

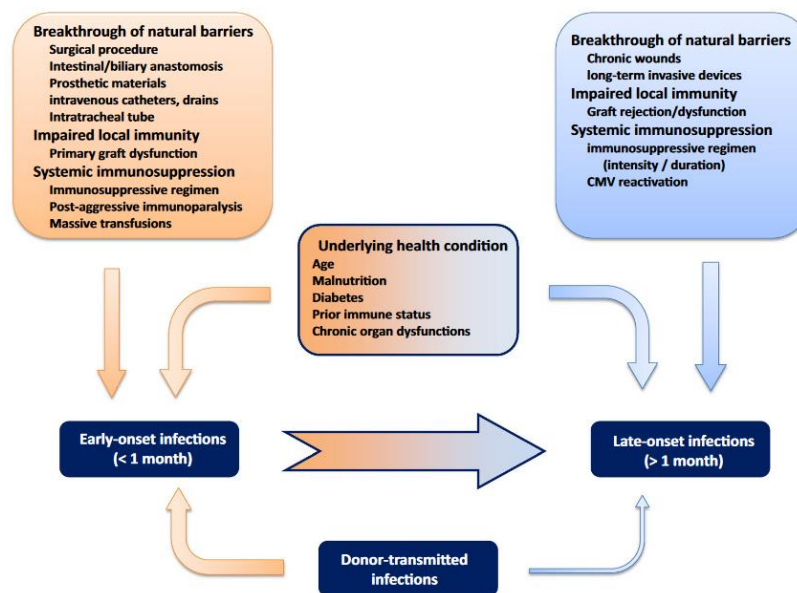


Figure 10 : Facteurs déterminants des infections en transplantation d'organe solide [11]

Plusieurs études ont étudié les facteurs de risque d'infections en transplantation cardiaque. Les infections post-opératoires précoces seraient favorisées par l'utilisation d'ECMO et d'assistance ventriculaire pré-greffe, la durée de ventilation mécanique, la dialyse, le diabète, le saignement per-opératoire et la défaillance du greffon [13,14]. Les infections à CMV seraient favorisées par le statut sérologique D+/R-, l'âge élevé, l'utilisation de tacrolimus, le diabète, l'assistance circulatoire pré-greffe, la lymphopénie J7 post opératoire inférieure à 0,5 G/l et l'induction par le sérum anti-lymphocytaire (SAL) [15–17].

Dans les études chez le patient transplanté d'organe solide de manière générale ; l'âge élevé, le sexe féminin, l'utilisation d'inhibiteur de mTOR, la dysfonction chronique du greffon, les infections CMV et l'infection bactérienne précoce sont associés aux infections bactériennes après 6 mois de transplantation [18]. Les tableaux suivants résument les études analysant les facteurs de risque d'infection en transplantation cardiaque spécifiquement et en transplantation d'organe solide.

L'impact du déficit en immunoglobuline est décrit ultérieurement.

Shuktes et al 2018 [13]	Facteurs de risque d'infection précoce : ECMO, durée de ventilation mécanique, dialyse, assistance ventriculaire pré-greffe,
Gómez-López et al 2020 [14]	Facteurs de risque d'infection post-opératoire précoce : Diabète, précédente sternotomie, ventilation invasive pré-transplantation, défaillance du greffon, saignement per-opératoire majeur, utilisation de mycophenolate et d'itraconazole
Méndez-Eirín et al 2020 [15]	Facteurs de risque d'infection à CMV dans les 5 premières années post-greffe : Statut CMV D+/R-, âge, utilisation de tacrolimus, diabète, assistance circulatoire pré-greffe
Perri et al 2021 [19]	Facteurs de risque infectieux entre 1 mois et 1 an post-transplantation : Lymphopénie inférieure à 0,75 G/l
Yoon et al 2021 [16]	Facteurs de risque d'infection à CMV Lymphopénie J7 post opératoire inférieure à 0,5 G/l
La Hoz et al 2021 [20]	Facteurs de risque d'infection à VZV : Bolus de corticoïdes et infection CMV
Rostad et al 2017 [21]	Facteurs de risque d'infections bactériennes en pédiatrie : Age jeune, ECMO, ventilation invasive
Juan et al 2007 [22]	Facteurs de risque d'infection tardive de plus de 6 mois : Valvulopathie préalable, BPCO
Bruminhent et al 2017 [23]	Facteurs de risque d'infection à <i>Clostridium</i> : Transplantation cœur-poumon, retransplantation
Miller et al 1994 [17]	Facteurs de risque d'infection à CMV : Induction par SAL

Tableau 5 : Facteurs de risque d'infection en transplantation cardiaque

Cervera et al 2010 [18]	Facteurs de risque d'infection bactérienne tardive (Plus de 6 mois post-transplantation) : Age, sexe féminin, inhibiteur de mTOR, dysfonction chronique du greffon, infection CMV et bactérienne précoce Facteurs de risque d'infection CMV tardive : Dysfonction chronique du greffon
San Juan et al [22]	Facteurs de risque d'infection tardive (Plus de 6 mois post-transplantation) : Dysfonction chronique greffon, infections bactériennes précoces, rejet aigu, infections virales hors CMV (VZV, HSV)
Moller et al [24]	Facteurs de risque de bactériémie et fongémie : Age, comorbidités, infection à CMV, leucopénie
Kho et al [25]	Facteurs de risque de réactivation VZV : Transplantation cardiaque et pulmonaire, âge supérieur à 50 ans, absence de prophylaxie CMV, traitement des rejets par SAL

Tableau 6 : Facteurs de risques d'infections chez les transplantés d'organes solides de manière générale

E. Prévention du risque infectieux en transplantation d'organe

Trois stratégies sont mises en place afin de réduire le risque infectieux : la vaccination, la prophylaxie universelle et la thérapie préemptive.

➤ **Vaccinations** [26]

Il existe chez le patient transplanté d'organe solide une baisse d'immunogénicité des vaccins qui dépend de la profondeur de l'immunosuppression, du type d'organe transplanté et du vaccin lui-même. Les vaccins doivent donc si possible être mis à jour avant la transplantation. La vaccination n'est pas recommandée (sauf urgence) dans les 6 premiers mois suivant la greffe, l'immunosuppression étant la plus importante. Les vaccins vivants sont contre-indiqués après la transplantation. Ils peuvent être réalisés dans un délai minimum de 4 semaines avant la greffe. Des recommandations spécifiques pour la vaccination des patients transplantés d'organes solides ont été publiées par le Haut Conseil de Santé Publique en 2013-2014 [27].

➤ **Prophylaxie universelle**

Ici, le traitement anti-infectieux est administré systématiquement pour tous les patients à risque pendant une période donnée.

CMV	D+/R- - Valganciclovir 900 mg/jour pendant 3 à 6 mois. - La stratégie pré-emptive est une option mais n'est pas à privilégier. - Les immunoglobulines anti-CMV sont utilisées par certains centres en prophylaxie primaire chez les patients à haut risque. R+ - Valganciclovir 900 mg/jour pour 3 mois. - La stratégie pré-emptive est une alternative à la prophylaxie universelle.
HSV/VZV	Une prophylaxie par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir doit être discutée pour les patients CMV D-/R-, séropositif pour HSV1/HSV2/VZV ou pour les patients D+/R- ou R+ ne recevant pas pour le CMV un agent efficace sur HSV.
Pneumocystose	Triméthoprime-sulfaméthoxazole 800/160 mg 3 fois par semaine ou 400/80 mg 1 fois par jour pendant 6-12 mois.
Toxoplasmose	- Les patients D+/R- doivent recevoir une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole 800/160 mg 3 fois par semaine ou 400/80 mg 1 fois par jour. Un traitement prolongé à vie doit être discuté. - En cas d'arrêt de la prophylaxie chez un patient D+/R-, une surveillance clinique et biologique (PCR <i>toxoplasma</i>) est recommandée.
Aspergillose	- A considérer en fonction des facteurs de risque : colonisation des voies aériennes à <i>Aspergillus</i>, réopération, dialyse post-transplantation, ECMO, maladie à CMV, présence de spores d'<i>Aspergillus</i> dans le centre de transplantation et Aspergillose invasive chez un patient ayant bénéficié d'une greffe cardiaque dans les deux mois encadrant la date de transplantation cardiaque. - La durée n'est pas définie.
Histoplasmose	Si le donneur est décédé d'une histoplasmose ou si la culture ou les antigènes sont positifs, traitement prophylactique par Itraconazole pendant 1 an

Tableau 7 : Recommandation ISHLT prophylaxie infectieuse [9]

➤ **La stratégie préemptive** repose sur la surveillance des maladies infectieuses (PCR, antigène) afin de les détecter et les traiter avant qu'elles ne soient symptomatiques.

IV. Hypogammaglobulinémie : données générales

A. Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps sont des glycoprotéines produites en réponse à un antigène. Elles sont retrouvées sous formes solubles dans les liquides biologiques ou sur la membrane des lymphocytes B. Elles sont secrétées par les plasmocytes.

Les immunoglobulines sont constituées de :

- 2 chaînes légères (L) de type kappa ou lambda
- 2 chaînes lourdes (H) dont il existe 5 sous-types : γ , α , μ , ϵ , et δ . Ce sous-type détermine la classe de l'immunoglobuline : (IgG : γ , IgA : α , IgM : μ , IgE : ϵ , IgD : δ). Il existe des variations dans le sous-type γ expliquant les sous classes d'IgG 1,2,3 et 4.

Chaque chaîne légère est associée à une chaîne lourde par un pont disulfure et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles par des ponts disulfures. Une structure à 4 chaînes est ainsi obtenue. Les domaines amino-terminaux des chaînes lourdes et légères sont très variables d'un anticorps à l'autre. Ils sont notés VH (variable heavy) et VL (variable light). Les autres domaines des chaînes légères et lourdes sont constants. Ils sont notés CL (constant light) et CH (constant heavy).

Les immunoglobulines comportent deux régions distinctes :

- Le fragment antibody (Fab) constitué des régions variables forme le CDR (complementary determining region). Il est responsable de la fixation à l'antigène.
- Le fragment cristallisable (Fc) constitué des régions constantes. Ce fragment peut activer le complément ainsi que de nombreuses cellules effectrices de l'immunité en interagissant avec son récepteur (FcR)

Les IgG ont une demi-vie de 3 semaines mais il existe des variations inter-individuelles.

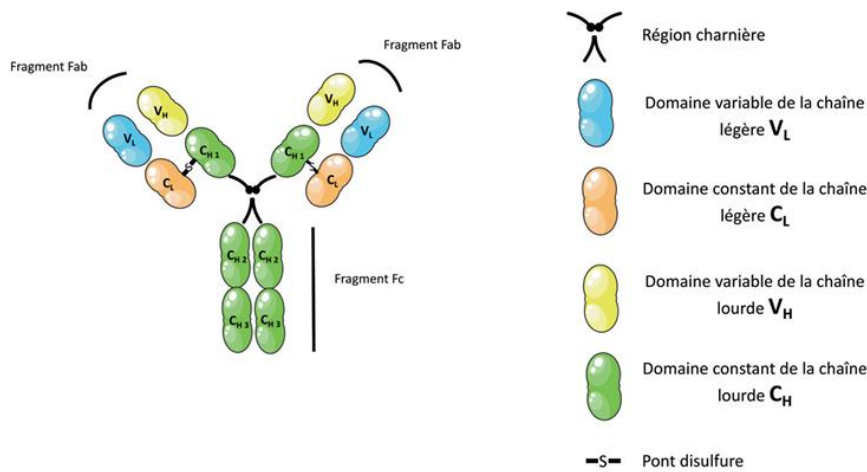


Figure 11 : Structure d'une immunoglobuline [28] (*Fab* : fragment antibody ; *Fc* : fragment cristallisable)

B. Synthèse des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont sécrétées par les plasmocytes qui correspondent au stade final de la différenciation des lymphocytes B.

La maturation des lymphocytes B se déroule en deux phases :

- (1) Une phase indépendante des antigènes dans la moelle osseuse, de la cellule souche hématopoïétique au lymphocyte B mature naïf. Cette phase correspond à des modifications du BCR (B cell receptor) qui est constitué d'un complexe de signalisation et d'une molécule d'IgM sur la membrane de la cellule.
- (2) Une phase dépendante des antigènes dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglion, rate, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), du lymphocyte B mature naïf au plasmocyte ou au lymphocyte B mémoire. Cette phase dépend ou non des lymphocytes T. En cas de réponse T-indépendante, la différenciation aboutit à des plasmocytes de courte durée de vie produisant principalement des IgM peu affines. La réponse T-dépendante permet la synthèse de plasmocytes de longue durée de vie et une commutation de classe permettant la synthèse d'IgG, IgA et d'IgE.

C. Fonctions des immunoglobulines

Les anticorps correspondent à la finalité de la réponse immunitaire humorale et agissent via différents mécanismes :

- (1) La neutralisation : les anticorps entravent la fixation de l'antigène sur son récepteur. Cette action permet, par exemple, d'empêcher la pénétration des virus dans les cellules, l'adhésion des bactéries à un épithélium ou encore de neutraliser l'action de certaines toxines bactériennes.
- (2) L'opsonisation : processus permettant de favoriser la phagocytose de certaines bactéries (notamment capsulées) après fixation des anticorps sur leurs antigènes de paroi.

- (3) L'activation du complément : les anticorps activent la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM).
- (4) La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : les anticorps provoquent la libération d'enzymes (granzymes, perforines) par les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes NK. Ces enzymes aboutiront à la lyse des cellules ou agents infectieux cibles.
- (5) L'activation des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles aboutissant à leur dégranulation. Les médiateurs pro-inflammatoires libérés permettent entre-autres une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire et donc l'afflux des cellules immunitaires au site infectieux.

Les immunoglobulines ont des fonctions différentes selon leur classe :

- Les IgG sont la classe majoritaire et sont réparties de façon équivalente entre le secteur vasculaire et extravasculaire. Elles sont capables d'interagir avec de nombreuses cellules immunitaires via le récepteur du fragment Fc. Les IgG1 et 3 sont également capables d'activer le complément. Ce sont les anticorps impliqués dans la réponse secondaire.
- Les IgA sont principalement distribuées dans les sécrétions muqueuses (salive, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et uro-génitales). Leur objectif est d'inhiber l'adhérence des bactéries aux muqueuses.
- Les IgM sont essentiellement confinées au secteur vasculaire. Elles constituent la plupart des anticorps "naturels" et sont majoritaires lors de la réponse primaire. Ces anticorps sont également de puissant activateur du complément.
- Les IgE sont surtout impliquées dans la défense antiparasitaire et dans la réponse allergique.
- Le rôle des IgD n'est pas encore clairement défini.

D. Hypogammaglobulinémie : définition et étiologies

L'hypogammaglobulinémie (HGG) est définie comme un taux d'IgG sanguin inférieur à 7 g/L [29]. On distingue les hypogammaglobulinémies primitives (déficits immunitaires primitifs) et secondaires. Les déficits immunitaires primitifs sont un groupe hétérogène caractérisés par un défaut de production d'anticorps ou de leur fonction. Le plus fréquent est le déficit immunitaire commun variable [30]. Les hypogammaglobulinémies secondaires sont les plus fréquentes. Deux mécanismes physiopathologiques peuvent être incriminés :

- Un défaut de production d'anticorps lié à une hémopathie maligne ou d'origine iatrogène.
- Un excès de « perte » ou « fuite » d'anticorps d'origine rénale, digestive ou cutanée.

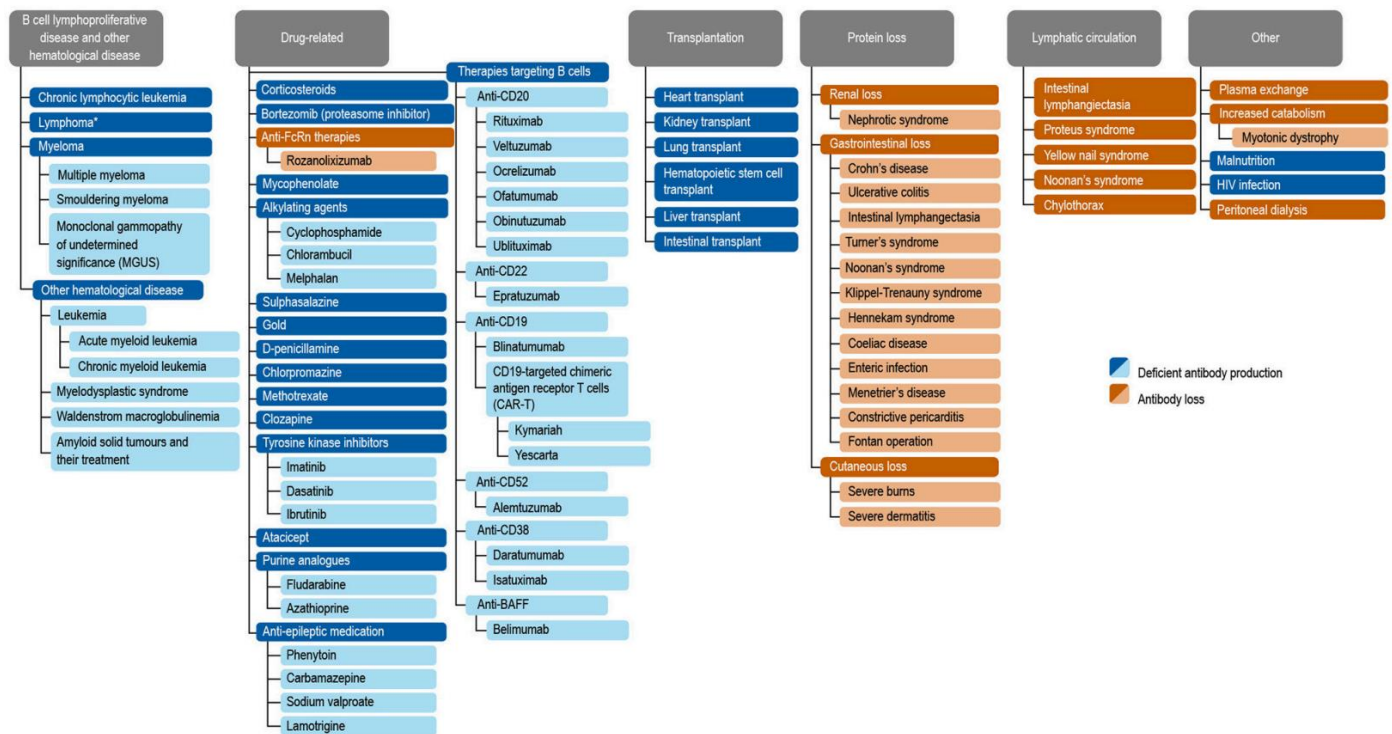


Figure 12 : Principales étiologies des hypogammaglobulinémies secondaires [30]

E. Immunosuppresseurs et hypogammaglobulinémie

Les immunosuppresseurs utilisés en transplantation cardiaque peuvent impacter la production d'immunoglobulines par différents mécanismes :

1. Corticoïdes :

Les corticoïdes activent ou répriment la transcription du GRE (Glucocorticoïde Responsive Element). Ils vont notamment impacter la synthèse de cytokines inflammatoires comme NFkB. Ils diminuent l'activation et majorent l'apoptose des lymphocytes. L'hypogammaglobulinémie est observée chez 12 à 58% des patients recevant des corticoïdes de manière prolongée ou à fortes doses [31–33]. Les IgG sont plus affectées que les IgA et IgM [34]. Les mécanismes aboutissant à ce déficit sont mal connus : il est évoqué une augmentation du catabolisme des immunoglobulines associée à une diminution de leur synthèse par répression de certains gènes et apoptose des plasmocytes et cellules B [29]. On observe par ailleurs que les réponses vaccinales semblent préservées chez ces patients [35].

2. Mycophénolate :

C'est un antimétabolite qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléotides à base de guanine. La prolifération lymphocytaire T et B est ainsi altérée. Il est associé à une baisse d'immunoglobulines notamment en transplantation d'organe solide et chez les patients atteints de maladie auto-

immune. L'utilisation de mycophénolate semble associée à l'hypogammaglobulinémie après transplantation rénale et pulmonaire [36,37].

3. Azathioprine :

C'est un analogue de purine qui inhibe la prolifération des lymphocytes T et B. Ce traitement pourrait également être associé à un déficit en anticorps [38]. Cependant, il semblerait moins immunosuppresseur que le mycophénolate. En effet, chez des patients greffés rénaux présentant une hypogammaglobulinémie sous mycophénolate, le switch pour de l'azathioprine permettait une normalisation du taux d'IgG [36].

4. Inhibiteurs de calcineurine (Tacrolimus et Ciclosporine) :

L'inhibition de la calcineurine réprime l'activation du lymphocyte T. Bien que ciblant spécifiquement les lymphocytes T, la production d'immunoglobulines est tout de même affectée. En effet, comme vu précédemment la synthèse d'un plasmocyte de longue durée de vie est lymphocyte T dépendante. Plusieurs études in vitro ont montré un impact de ces traitements sur la production d'immunoglobulines [39,40].

5. Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus) :

Ils inhibent la prolifération clonale des lymphocytes T en réponse à l'activation du récepteur de l'IL2. Ils ont également une action sur la différenciation des lymphocytes B et donc une action sur la synthèse d'immunoglobuline [40,41].

6. Anticorps polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire) :

Il s'agit d'un sérum composé de plusieurs anticorps dirigés contre les lymphocytes (principalement les lymphocytes T mais les lymphocytes B et NK peuvent également être touchés). Les mécanismes moléculaires aboutissant à la déplétion lymphocytaire ne sont pas complètement connus mais il semblerait que l'activation du complément et le système ADCC soient responsables de la lyse des lymphocytes. Si une première étude n'avait pas montré d'impact sur les lymphocytes B après administration de SAL chez des transplantés rénaux [42], des données in vitro suggèrent une induction d'apoptose des lymphocytes B et des plasmocytes [43,44]. Il est probable que la synthèse d'immunoglobuline en soit altérée.

7. Inhibiteur du récepteur de l'interleukine 2 :

L'activation du récepteur de l'IL2 (CD25) permet d'enclencher la prolifération lymphocytaire T. Le taux de lymphocyte T et B ne semble cependant pas diminué après administration de Basiliximab chez des transplantés rénaux [45]. Si l'impact sur la production d'immunoglobulines n'est pas bien décrit, l'utilisation de Basiliximab en comparaison à l'Alemtuzumab est associée à une hypogammaglobulinémie chez des patients transplantés pulmonaire [37].

F. Hypogammaglobulinémie et risque infectieux

Le risque infectieux lié à l'hypogammaglobulinémie est bien décrit dans les déficits humoraux primitifs notamment le DICV [46] :

- Infections bactériennes sino-pulmonaires récurrentes (sinusite, bronchite, pneumonie).
Les bactéries capsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Haemophilus parainfluenzae*) sont les plus fréquemment impliquées.
- Infections bactériennes digestives à *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* et *Yersinia enterocolitica*.
- Infections virales : Classiquement peu associées au déficit humoral, elles sont probablement sous-estimées. Des études récentes ont montré une susceptibilité accrue aux infections virales respiratoires [47], au CMV [48] et au Norovirus [49]. Les agammaglobulinémies liées à l'X sont également à risque d'encéphalite chronique à entérovirus.
- Infections prolongées ou récidivantes à *Giardia Spp.*
- Des cas d'arthrites septiques à *Mycoplasma* et *Ureaplasma* ont été décrites [50].

La supplémentation en immunoglobulines a fait ses preuves dans la prévention des infections chez les patients avec un déficit primitif en anticorps [51]. Son indication dépend du type de déficit immunitaire, du taux d'IgG, de la sévérité et de la fréquence des infections.

Dans l'hypogammaglobulinémie secondaire, le déficit immunitaire est dépendant de l'étiologie et souvent multifactoriel. C'est notamment le cas lors de greffe d'organe et d'utilisation de molécules immunosuppressives conduisant à une altération de l'immunité innée, cellulaire et humorale. L'imputabilité de l'hypogammaglobulinémie sur le risque infectieux et l'impact d'une supplémentation en immunoglobulines sont difficiles à évaluer.

V. Hypogammaglobulinémie en transplantation cardiaque

A. Prévalence

L'hypogammaglobulinémie est fréquente en transplantation cardiaque. Les études rapportent une prévalence variant de 50 à 77% pour un seuil d'IgG à 7 g/L. Elle est sévère dans 15 à 30% des cas (seuil à 4 ou 4.5 g/L selon les études). La prévalence et la profondeur du déficit varient au cours du temps et seraient plus importantes entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois après la greffe. Elles sont en revanche bien plus faibles 1 an après la transplantation [52,53]. Des études chez les transplantés rénaux suggèrent la même cinétique avec des taux d'IgG au nadir dans les premiers mois post-

transplantation qui s'ascensionnent ensuite à un an [54–56]. A 18-24 mois, les taux moyens d'IgG et d'IgM chez les patients transplantés restent cependant inférieurs à ceux de la population non transplantée [54]. L'hypogammaglobulinémie peut être antérieure à la transplantation. C'est le cas pour 7% des greffés rénaux [57] et 15% des greffés pulmonaires [58]. La présence d'une hypogammaglobulinémie avant transplantation et à J15 post-transplantation semble être prédictive d'une hypogammaglobulinémie plus tardive post-transplantation [56,58].

Les transplantations les plus à risques d'hypogammaglobulinémie sont les greffes pulmonaires suivies des greffes cardiaques. Ceci pourrait s'expliquer par une intensité d'immunosuppression plus importante (figure 13).

Severity of hypogammaglobulinemia	Type of allograft	Number of patients (number of articles)	Rate (%)	95% CI	Test of heterogeneity	
					Q statistics	p-Value
<700	Overall	1482 (16)	45	0.34–0.55	329.63	<0.0001
	Heart	544 (4)	49	0.21–0.78	131.16	<0.0001
	Kidney	579 (6)	40	0.30–0.49	24.55	0.0002
	Liver	163 (2)	16	0.001–0.35	14.31	0.0002
	Lung	196 (4)	63	0.53–0.74	6.85	0.08
400–700	Overall	669 (8)	39	0.22–0.56	210.09	<0.0001
	Heart	203 (2)	42	0.32–0.52	2.05	0.15
	Kidney	251 (2)	46	0.21–0.70	6.13	0.01
	Lung	164 (3)	45	0.31–0.58	6.74	0.03
<400	Overall	669 (8)	15	0.08–0.22	50.15	<0.0001
	Heart	203 (2)	21	0.001–0.43	16.14	0.0001
	Kidney	251 (2)	8	0.01–0.16	2.83	0.09
	Lung	163 (3)	22	0.08–0.36	11.02	0.004

Figure 13 : Pourcentage d'hypogammaglobulinémie selon le type de transplantation dans la première année post-transplantation [52]

Les autres classes d'immunoglobulines n'ont pas été décrites en transplantation cardiaque. En transplantation pulmonaire, *Robertson et al* ont décrit un taux de déficit en IgA et IgM de 12 et 17% respectivement [59].

B. Causes et facteurs de risque de survenue

L'hypogammaglobulinémie s'expliquerait par l'immunosuppression instaurée après la transplantation pour éviter le rejet du greffon. L'effet des différents immunosuppresseurs a été décrit précédemment. Les facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie en transplantation sont peu connus. L'impact des différents schémas d'immunosuppression n'est bien décrit. Le mycophénolate semble avoir l'effet le plus marqué.

Les facteurs prédictifs de l'hypogammaglobulinémie décrits dans la littérature sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Transplantation pulmonaire [58,60]	Transplantation cardiaque [53,61]	Transplantation rénale [56]	Transplantation hépatique [62]
Taux d'IgG pré-greffe BPCO sous-jacente, Basiliximab / Alemtuzumab Mycophénolate Sexe féminin Transplantation pour emphysème Bronchiolite oblitérante	Age élevé Origine caucasienne Bolus de corticoïdes Tacrolimus	Insuffisance rénale IgG < 7g/L pré-greffe Mycophénolate Age ≥ 1 épisode de rejet	Sexe féminin Âge > 50 ans

Tableau 8 : Facteurs associés à l'hypogammaglobulinémie selon le type d'organe transplanté

C. Risque infectieux

Corales et al ont décrit pour la première fois l'hypogammaglobulinémie chez 6 patients transplantés cardiaques en 2000. Ces patients avaient développé des infections opportunistes (CMV, *Nocardia*, *Trichophyton*, *Acinetobacter*). L'imputabilité du déficit en immunoglobulines dans ces infections est alors évoquée [63].

En 2001, *Yamani et al* décrivent un surrisque d'infections opportunistes (CMV, Nocardiose, Aspergillose, Candidose invasive) chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie (HGG) sévère (< 3.5 g/L) [61]. En 2013, *Florescu et al* réalisent une méta-analyse de 18 études portant sur l'HGG en transplantation d'organes solides. Dans cette étude regroupant 1756 patients transplantés dont des greffés cardiaques, on retrouve une association entre l'HGG sévère et les infections toutes causes (infections respiratoires, infections à CMV, Aspergilloses invasives et infections fongiques autres) [52]. En 2016, *Sarmiento et al* ont montré un surrisque d'infections bactériennes chez les patients présentant une HGG et une baisse du C3 à J7 post-transplantation. Ils ont également créé un score immunologique permettant d'évaluer le surrisque infectieux comprenant les IgG pré-greffe < 6 g/L (= 2 points), le statut CMV D+/R- (= 3 points), les IgG dosés à J7 post-greffe < 6 g/L (= 2 points), la fraction C3 du complément dosée à J7 post-greffe < 80 mg/dL (= 5 points). Un score supérieur à 4 augmentait de 11 fois le risque d'infection sévère au cours des 6 premiers mois [64].

En 2020, *Fujino et al* montrent une association entre HGG sévère (IgG < 4.5 g/L) et le risque infectieux toutes causes chez 132 greffés cardiaques. Ils n'ont cependant pas retrouvé d'association statistiquement significative par type d'infection [53].

Il existe donc une discordance entre le déficit humoral primitif où le risque infectieux prédominant sur les bactéries encapsulées et le déficit humoral en transplantation qui semble associé à une majoration des infections notamment opportunistes. De plus le surrisque infectieux ne semble exister que pour les HGG sévères.

D. Risque de mortalité

En 2013, *Florescu et al* dans leur méta-analyse de 1756 transplantés d'organes solides retrouvent un surrisque de décès à 1 an chez les patients présentant une HGG sévère [52]. En 2020, *Fujino et al* ne retrouvent pas d'association entre l'HGG et le risque de mortalité [53]. Il existe donc de franches discordances entre les études et l'impact de l'hypogammaglobulinémie sur la mortalité n'est pas certain.

E. Risque de rejet

En 2001, *Yamani et al* décrivent une association entre l'HGG sévère (< à 3.5 g/L) et les épisodes de rejet. Il est cependant difficile de savoir si l'HGG est réellement une cause du rejet ou simplement une conséquence du traitement immunosuppresseur utilisé dans les rejets [61]. *Florescu et al* en 2013 et *Fujino et al* en 2020 ne retrouvent pas d'association entre rejet et HGG malgré un nombre très important de patient [52,53]. Là encore, la relation entre hypogammaglobulinémie et rejet n'est pas certain. Il semble cependant possible que l'intensification du traitement immunosuppresseur lors des épisodes de rejet puissent engendrer ou accentuer un déficit humoral.

F. Conséquences de l'hypogammaglobulinémie dans les autres transplantations d'organe solide

1. Transplantation pulmonaire :

Goldfarb et al en 2001 ont montré une association significative entre HGG sévère et le risque de pneumonie, de bactériémie, de maladie à CMV et d'aspergillose invasive [65]. *Kawut et al* en 2005 décrivent chez une association entre l'HGG sévère et le risque de pneumonie du greffon. Il existait également une surmortalité chez ces patients [60]. *Robertson et al* en 2008 ont montré une association entre le déficit en IgM et le risque d'Aspergillose invasive et d'infection bactérienne [59].

2. Transplantation hépatique :

Doron et al en 2006 ne retrouvent pas d'association entre l'HGG et le risque infectieux. Il existe cependant un surrisque de mortalité chez ces patients [66].

3. Transplantation rénale :

Broeders et al en 2008 retrouvent un surrisque d'infection notamment respiratoire chez les patients présentant un déficit combiné en IgG, IgM et IgA. Le déficit seul en IgG n'était pas associé à un surrisque infectieux [55]. *Fernandez-Ruiz et al* en 2012, objectivent qu'une HGG à 1 mois post-transplantation prédispose à un risque infectieux entre 1 et 6 mois post-transplantation à type d'infection bactérienne toute cause, de bactériémie et de pyélonéphrite. Ils remarquent également une association entre l'HGG à 6 mois et un risque infectieux entre 6 mois et 1 an à type d'infection bactérienne. Les infections à CMV ne semblaient pas associées à l'HGG [67]. En 2016, la même équipe

retrouve la même association chez 407 greffés rénaux [68]. *Augusto et al* en 2016, ne retrouvaient pas d'association significative entre l'HGG et le risque infectieux [56]. *Sarmiento et al* en 2020 retrouvent différentes associations : l'HGG ainsi qu'un taux bas d'IgG anti CMV à J7 étaient associés au risque d'infection CMV. L'HGG à J30 et un taux faible d'anticorps anti polysaccharide pneumococcique étaient associés au risque d'infections bactériennes récidivantes [69].

G. Impact d'une supplémentation en immunoglobuline

Différents schémas ont été utilisés. Dans un premier temps, les immunoglobulines anti-CMV ont été testées. Dans une étude rétrospective, *Yamani et al* ont montré en 2001 une réduction des infections opportunistes et du rejet suite à la supplémentation chez 9 patients greffés cardiaques avec un taux d'IgG <3.5 g/L [70]. En 2005, ils ont également montré dans un essai contrôlé-randomisé, une réduction du taux d'infection à CMV chez 13 greffés cardiaques avec une hypogammaglobulinémie modérée (3.5-5 g/L) ayant reçu des Ig anti-CMV [71].

Les immunoglobulines non spécifiques intraveineuses (IgIV) ont ensuite été utilisées. En 2007, *Carbone* dans une étude rétrospective a montré une association entre l'administration d'IgIV et une diminution des infections et des décès. Cette supplémentation était réalisée chez des patients avec un taux d'IgG <6 g/L et ayant eu une infection nécessitant un traitement intra-veineux [72]. *Sarmiento et al* en 2016 ont montré que l'administration d'IgIV était associée à une incidence moindre des infections sévères chez des greffés cardiaques avec un taux d'IgG < 5 g/L [73]. *Bourassa et al*, dans une méta-analyse, ont montré une association entre l'administration d'IgIV et une réduction de mortalité chez les patients transplantés cardiaques [74]. *Florescu et al* en 2014 ne retrouvaient pas de différence d'infection ou de mortalité après administration d'IgIV chez des patients transplantés d'organes solides (la cohorte ne comprenait que 5 greffés cardiaques) [75]. En 2021, dans une étude rétrospective, *Hoang et al* ne retrouvaient pas non plus de différence après administration d'IgIV chez des patients greffés cardiaques avec une HGG modérée (4-7 g/L) et ayant fait une première infection [76].

L'intérêt d'une supplémentation n'est donc pas certain. Elle pourrait avoir un bénéfice pour les déficits profonds en immunoglobuline. Le type d'infections prévenues n'est pas clair.

H. Recommandations internationales

Les IgIV ont été approuvées en Europe par l'EMA (European Medicines Agency) en 2018 chez les patients présentant une HGG secondaire (IgG < 4 g/L) ou une mauvaise réponse vaccinale au vaccin anti-pneumococcique définie par une augmentation <2 fois des taux d'anticorps anti-polysaccharidiques ; avec des infections sévères ou récurrentes et un traitement anti-infectieux inefficace [77].

L'AAAI (American Academy of Allergy Asthma and Immunology) a publié des recommandations de prise en charge des hypogammaglobulinémies secondaire en 2022 [29] : une consultation d'immunologie et un dosage pondéral des immunoglobulines sont recommandés avant toute transplantation. Comme vu précédemment, il existe en effet un taux non négligeable d'hypogammaglobulinémies avant la greffe. De plus celle-ci semble prédictive d'un déficit humoral après la transplantation.

Il est ensuite recommandé de suivre tous les 6-12 mois les valeurs biologiques suivantes : IgG, IgA, IgM, anticorps spécifiques antitétaniques, anti-Haemophilus influenzae de type B et antipneumococciques. Ces explorations peuvent être réalisées plus fréquemment en cas de susceptibilité particulière du patient aux infections. La décision d'initier une supplémentation doit être prise par un immunologiste clinicien afin de permettre une sélection optimale des patients. En cas d'infections répétées, sévères ou inhabituelles, une supplémentation pourrait être envisagée si les IgG sont inférieures à 7 g/L avec une baisse des autres immunoglobulines et une diminution de réponse des anticorps spécifiques ou en cas de déficit isolé en IgG < 4 g/L.

L'algorithme de prise en charge est présenté dans la figure 14. Les doses d'immunoglobulines doivent être suffisantes et constantes pour atteindre l'état d'équilibre et être ajustées pour maintenir le taux d'IgG à un niveau minimal permettant d'obtenir une efficacité clinique. Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie intraveineuse ou sous cutanée.

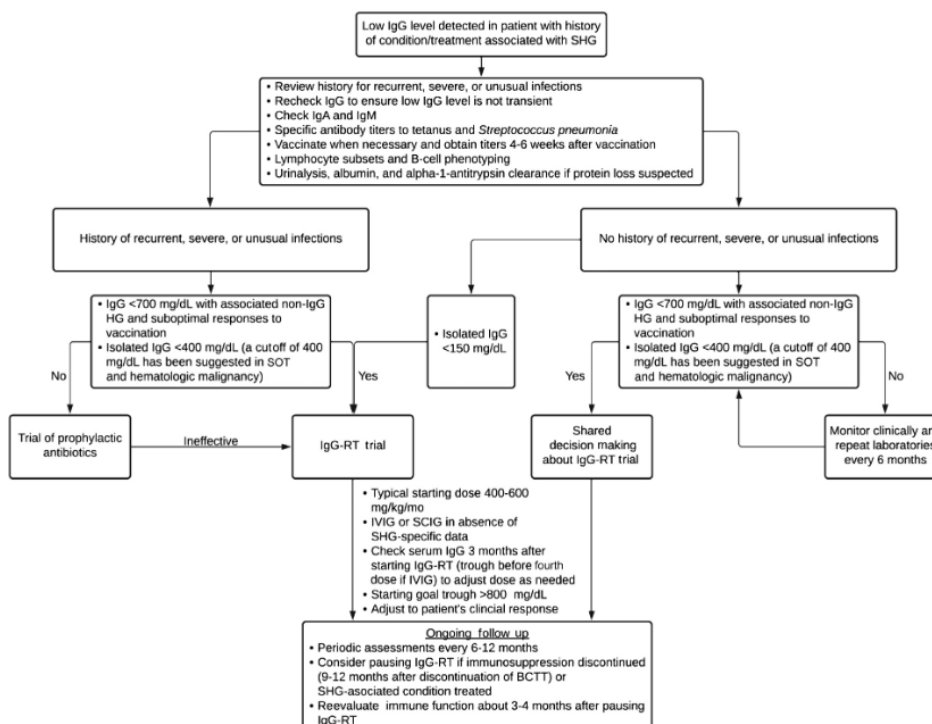


Figure 14 : Algorithme de prise en charge de l'HGG secondaire (recommandation AAAI 2022) [29]

Cependant, du fait d'un niveau de preuve très faible, l'application de ces recommandations varie selon les pays et les centres. *Bourassa-Blanchette et al* ont montré dans une étude incluant 24 centres au Canada que le taux d'IgG n'était mesuré que dans 20% des cas en pré-transplantation et 13% des cas en post-transplantation bien que la majorité des praticiens pensaient que les infections pouvaient être prévenues avec une supplémentation en immunoglobulines [74]. On observe donc que le dépistage de l'HGG et sa supplémentation chez les patients transplantés ne font pas consensus.

VI. Rationnel et présentation de ce travail

Les infections sont une des premières causes d'hospitalisation et de mortalité chez les patients transplantés cardiaque. L'évaluation des statuts infectiologiques mais aussi du degré d'immunodépression sont donc des étapes essentielles à la compréhension du risque infectieux de ces patients et à l'identification des mesures prophylactiques adaptées à mettre en œuvre.

L'hypogammaglobulinémie secondaire semble très fréquente en transplantation cardiaque (50-77%) [52,53] mais avec des conséquences cliniques encore peu claires. En effet, l'association entre hypogammaglobulinémie et rejet ou mortalité ne fait pas consensus dans la littérature [52,53,61]. De plus, les infections rapportées chez les patients transplantés présentant une HGG ne sont pas des infections classiquement observées chez les patients avec des déficits primitifs en anticorps posant la question de l'imputabilité de cette hypogammaglobulinémie dans la survenue de ces infections.

A l'heure de pénuries importantes dans la disponibilité des immunoglobulines polyvalentes, la question du bénéfice clinique d'une supplémentation a toute son importance. Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une telle supplémentation chez des patients transplantés cardiaque avec des design observationnels, peu de patients et des bénéfices retrouvant peut être une diminution des infections (sans détail) et pas d'impact sur la mortalité [73].

Nous avons donc mené une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Lille incluant les patients greffés cardiaques de notre centre pour décrire la prévalence de l'hypogammaglobulinémie, ses facteurs de risque, ainsi que ses conséquences en termes d'infection, de rejet et de mortalité.

Discussion

Les principaux résultats de ce travail sont (i) la forte prévalence de l'hypogammaglobulinémie dans la première année après transplantation cardiaque, (ii) la confirmation de l'âge comme principal facteur de risque de survenue, (iii) la description d'une association entre hypogammaglobulinémie sévère et risque infectieux et notamment bactérien et enfin (iv) l'identification des IgM comme possible facteur associé aux infections.

Notre étude confirme la grande prévalence de l'HGG au cours de la première année post-transplantation cardiaque avec un taux de 71% des patients. Cette prévalence est plus élevée que celle retrouvée par *Florescu et al* (49% d'HGG) [52]. Dans notre centre, une induction était systématiquement réalisée et principalement par du Sérum Anti-Lymphocytaire. Elle n'est réalisée que dans 50% des cas dans les données internationales avec une utilisation plus importante d'un antagoniste du récepteur à l'interleukine 2 (30% versus 12% dans notre centre). Le SAL étant décrit comme plus immunosuppresseur que le Basiliximab, cette différence de pratique pour jouer un rôle dans le chiffre élevé d'HGG. Les données sont cependant variables et principalement basées sur des études rétrospectives [78]. Les schémas d'immunosuppression d'entretien étant comparables avec une très grande majorité d'association de tacrolimus, de mycophénolate mofetil et de corticoïde, le rôle de ces traitements semble moins imputable.

La fréquence et la profondeur de l'HGG varie avec le délai après la greffe. En effet, si elle est très fréquente au 3^{ème} mois (94% des patients), une majorité des patients va normaliser son taux d'IgG au cours du suivi : à 1 an, on dénombre 48% de patients avec une HGG et seuls 4% d'entre eux présentent encore une HGG sévère. Ces données sont extrêmement proches de celles retrouvées par *Fujino et al* en 2020 [53] et la même cinétique a été observée chez les transplantés rénaux [54–56].. Quinze pourcents des patients présentaient une HGG avant transplantation. Ce taux est comparable aux données de *Petrov et al* chez les patients transplantés pulmonaires [58]. Un taux faible d'IgG pré-greffe a déjà été associé à un risque plus important d'HGG après transplantation pulmonaire et rénale [56,58]. Nous n'avons pu tester statistiquement cette donnée dans notre étude faute d'événement suffisant (7 patients concernés). Ces chiffres permettent d'appuyer les recommandations de dépistage des déficits immunitaires avant la transplantation par l'AAAI [29].

L'âge plus élevé était significativement et indépendamment associé à la survenue d'une HGG dans notre étude. Le risque d'HGG était augmenté de 3,9% chaque année d'âge supplémentaire. *Fujino et al* ont retrouvé la même association [53]. Aucun facteur de risque d'HGG sévère n'a pu être spécifiquement identifié. Malheureusement,

l'impact des schémas d'induction n'a pas pu être formellement évalué. En effet, les patients étaient trop homogènes (patients standardisés par les protocoles du centre) et aucune différence significative n'a pu être montrée.

Les cinétiques des autres sous-types d'immunoglobulines sont décrites pour la première fois dans ce travail. Leur déficit semble moins fréquent que l'HGG puisqu'on compte des IgM basses pour 36% des patients et des IgA basses pour 20% des patients au cours de l'année de suivi. Ces taux sont cependant supérieurs à ceux observés par *Robertson et al* en transplantation pulmonaire (17% de déficit en IgM et 12% de déficit en IgA) [59].

La cinétique des IgM semble suivre celles des IgG avec un nadir à M3 avant une ascension progressive pour atteindre un taux normal dès 6 mois. En revanche, la cinétique des IgA semble différente avec une stabilité ou une diminution progressive pendant le suivi. Un déficit combiné en IgM et IgG n'est pas rare. En effet, parmi les 30 patients avec un déficit en IgM, 26 avaient une HGG associée dont 15 une HGG sévère. Le déficit en IgA était également associé à l'HGG : parmi les 17 patients concernés, 7 patients présentaient un déficit en IgM et une HGG sévère. Ainsi, la baisse des IgM semble constamment associée à une HGG qu'elle soit sévère ou modérée alors que la baisse des IgA de survenue plus tardive apparaît un peu différente.

L'HGG sévère et non l'HGG modérée semble associée à un surrisque infectieux dans cette étude. Nous avons retrouvé une association significative entre l'HGG sévère et la survenue d'au moins deux infections toutes causes (62% VS 26% $p=0,003$) et il semblerait également exister une association entre l'HGG sévère et la survenue d'au moins une infection toutes causes (85% VS 65%) sans que cette différence n'atteignent la significativité statistique. Ce risque infectieux semble concerner les infections bactériennes ; significativement plus fréquentes en cas d'HGG sévère (62% VS 32% $p=0,016$). D'autres études ont retrouvé une augmentation du risque infectieux chez les patients présentant une HGG sévère mais pas chez ceux avec une d'HGG modérée [52,53]. *Fujino et al* retrouvaient une association entre HGG sévère et le risque d'infection toutes causes mais pas par sous type d'infection. Ainsi, notre étude apporte des résultats supplémentaires pour soutenir l'imputabilité d'une HGG sévère ($IgG < 4,5g/L$) dans un surrisque infectieux et particulièrement bactérien. Concernant les autres types d'infections, les infections fongiques semblaient également associées à une HGG sévère mais la différence n'était pas statistiquement significative (28.6% VS 11.3% $p : 0,082$). Cette association avait été observée dans d'autres études [52,70]. Le risque d'infection virale ne semble pas différer entre les différents groupes y compris en cas d'HGG sévère dans notre étude. Par contre, *Florescu et al* avaient retrouvé une association significative entre HGG sévère et infection à CMV tandis que *Fernandez-Ruiz et al* ne retrouvaient pas non plus d'impact de l'HGG sur le risque d'infection à CMV chez des greffés rénaux.

Les taux de lymphocytes chutaient drastiquement après la greffe et ceux pour l'ensemble des populations T, B, et NK. Ces taux restent stables et inférieurs aux valeurs normales basses tout au long du suivi. Cette lymphopénie globale pourrait être à l'origine du surrisque viral et fongique. Il n'était cependant pas observé de lymphopénie T plus marquée dans le groupe HGG sévère qui aurait pu expliquer la tendance au surrisque fongique (pas de test statistique réalisé). Une « lymphopathie » de type altération des fonctions lymphocytaires plus qu'un véritable déficit quantitatif est tout aussi possible.

Ainsi, la littérature est plus contrastée quant au lien entre HGG sévère et infections fongiques et réactivations virales. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats contradictoires. Premièrement, les infections fongiques sont classiquement observées dans les déficits cellulaires (lymphopénie T CD4+) et les déficits en phagocytose, les anticorps jouant un rôle limité dans la réponse immunitaire antifongique. De plus, leur réservoir étant environnemental (en dehors des candidoses), la localité des patients et leur mode de vie et donc leur exposition aux champignons doivent influencer grandement sur ce risque infectieux indépendamment des facteurs immunologiques. De même, le risque de réactivation virale semble observé en cas de déficit cellulaire (et non en anticorps) et est très corrélé au statut immunologique du donneur et du receveur. Son analyse nécessiterait donc des analyses de sous-groupes en fonction de ces statuts.

Il est intéressant de remarquer que le déficit en IgM semble participer au risque infectieux notamment bactérien même si l'association n'était pas statistiquement significative dans notre étude ($p = 0,057$). Les patients avec un déficit combiné en IgM et HGG sévère présentaient le plus haut taux d'infection toutes causes dans notre étude (93%). Nous ne retrouvons en revanche pas de surrisque d'infection fongique chez les patients avec un déficit en IgM. Tous les patients ayant présenté une infection à HSV ou VZV avaient un taux normal d'IgM. Il existait ainsi une association statistiquement significative entre un taux d'IgM normal et les infections à HSV/VZV. Nous n'expliquons pas cette différence qui peut être due au hasard du fait du faible nombre d'infections (9). Les autres infections virales ne semblaient pas impactées. *Robertson et al* observaient déjà une augmentation du risque d'infection bactérienne en cas de déficit en IgM chez les transplantés pulmonaires. *Broeders et al* ne retrouvaient un surrisque d'infection qu'en cas de déficit combiné en IgG, IgM et IgA. Le déficit seul en IgG n'était lui pas associé à un surrisque infectieux [55].

Le déficit en IgA ne semblait pas associé au risque infectieux dans notre étude. Il n'existe pas de grade de sévérité dans la littérature pour le déficit en IgM et IgA. Les seuils de 0,4 g/L et 0,7 g/L ont été retenus par analogie aux déficits immunitaires primitifs. Il existe peut-être un sous-groupe de patients avec un déficit plus profond et donc plus impactant sur le risque d'infection.

Ces données appuient les recommandations de l'AAAI d'envisager de compléter en immunoglobulines les patients présentant des infections répétées, sévères ou inhabituelles, si les IgG sont inférieures à 7 g/L avec une baisse des autres immunoglobulines (en particulier les IgM d'après notre étude) ou en cas de déficit isolé en IgG < 4 g/L.

Les infections rapportées dans notre étude sont assez proches de celles retrouvées dans la littérature avec une surreprésentation des infections virales et fongiques dans la première année [12]. La moindre incidence d'infections bactériennes s'explique par notre durée de suivi de 1 an (versus 3 ans pour l'étude de Stanford), les infections communautaires et notamment bactériennes étant plus fréquentes après la première année [11].

La plupart des infections ont eu lieu précocément entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois (médiane de 145 jours, IQR 79-230 jours). Aucune infection à *Pneumocystis jirovecii* n'a été retrouvée dans notre étude confirmant l'efficacité de la prophylaxie par cotrimoxazole. Les infections à HSV et VZV ont concerné 9 patients dans notre étude et pose la question d'une prescription de valaciclovir en cas d'absence d'indication de valganciclovir en cas de statut CMV D-/R-. Les infections bactériennes observées ne correspondant pas aux infections ORL et broncho-pulmonaires à bactéries encapsulées classiquement observées dans les déficits en anticorps [79]. Si une supplémentation en immunoglobulines est envisagée, une mise en place précoce à partir de M3 et pour une durée courte avant réévaluation semblerait la plus appropriée.

Comme rapporté par *Fujino* et *Florescu*, nous ne retrouvons pas d'association entre HGG et rejet. Ici encore, le lien causal entre HGG et rejet n'est pas clair. Il semble raisonnable de penser que l'intensification du traitement immunosuppresseur dans le cadre des rejets puisse générer ou majorer un déficit humoral. L'impact de la mortalité n'a pas pu être étudié dans cette étude. Seulement deux décès sont survenus pendant le suivi alors que la plupart ont eu lieu soit dans le premier mois (8) soit chez des patients n'ayant pu avoir de dosage d'IgG avant leur décès.

Notre étude a plusieurs limites. Le design rétrospectif de l'étude a impacté le nombre de patients inclus dans l'analyse finale (n=83 pour 109 patients éligibles). En effet, le dosage pondéral des immunoglobulines n'était pas systématiquement réalisé à la date de début du recueil et a été implémenté progressivement dans les examens des réévaluations en hôpital de jour. Ainsi, un certain nombre de données manquantes aux différents moments du suivi a pu impacter les résultats avec un manque de puissance qui pourrait expliquer l'absence d'association significative pour certaines variables. Parmi les 26 patients non analysés, on note un taux de mortalité élevé de 54%. Cette mortalité explique l'absence de dosage disponible du fait d'un temps de suivi moins long. On notera cependant que ces patients

présentaient un taux d'infections comparable aux patients inclus permettant une analyse non biaisée du risque infectieux.

Le moment où le dosage des immunoglobulines était réalisé n'étant pas standardisé il est possible que certains dosages aient été réalisés au moment d'un épisode infectieux. Or, il est décrit qu'une sous-estimation du taux d'IgG est possible en cas de dosage au moment d'une infection [80]. Ainsi, un éventuel biais de classement n'est pas exclu. Néanmoins, les variations observées sont en général de petite amplitude et ne semblent raisonnablement pas pouvoir impacter le groupe identifié des HGG sévères.

Il s'agit d'une étude monocentrique compliquant la généralisation des résultats à d'autres centres. Le taux de mortalité à un an était de 19% pour l'ensemble de la cohorte soit supérieur de 10% aux données ISHLT. Il a en effet été mis en évidence une surmortalité en 2021 qui a été rapporté à un statut plus grave des patients au moment de la greffe objectivé par un taux de ventilation invasive pré-greffe 17,6% (versus de 2,6%) et d'assistance ventriculaire de 48% (versus 45% dans les données ISHLT). Le taux de rejet nécessitant un traitement était également élevé dans notre centre aux alentours de 17,4% à 1 an contre 12,6% dans les données de l'ISHLT. A noter, l'utilisation de la classification du rejet de 1990 et non celle de 2004 pouvant expliquer les différences observées. En effet certains rejets sont désormais considérés comme non significatifs dans la nouvelle classification.

Seules les infections mentionnées dans les dossiers médicaux ont pu être recueillies. Il s'agit donc d'infections nécessitant soit une hospitalisation soit mentionnées par le médecin greffeur dans son courrier de consultation. Il est donc possible que les infections non graves ambulatoires soient sous-estimées. De plus, la durée de suivi des patients n'était que d'un an après la greffe, Il est possible que des infections bactériennes ambulatoires surviennent après ce délai et nécessiteraient une nouvelle évaluation immunologique. La supplémentation en immunoglobulines a été prescrite de manière anecdotique (2 patients). Son impact n'a donc pas pu être évalué.

En conclusion, l'hypogammaglobulinémie est extrêmement fréquente à un stade précoce de la greffe mais régresse la plupart du temps à 1 an. Les patients âgés sont plus à risque de présenter une HGG. L'HGG sévère semble être associée à plus d'infections notamment bactériennes voire fongiques dans la première année post-transplantation. Un déficit associé en IgM pourrait participer au risque infectieux notamment bactérien. La place d'une éventuelle prophylaxie par Ig polyvalente n'est pas claire du fait de l'absence d'imputabilité claire du déficit en anticorps dans la survenue des infections observées. Une étude prospective avec des dosages systématiques des

immunoglobulines et d'autres analyses comme des immunophénotypages et des réponses vaccinales permettrait d'obtenir une « carte immunitaire » du patient pour une évaluation globale du risque infectieux en fonction d'éventuels profils immunologiques.

Article

Hypogammaglobulinemia in the first year after heart transplantation: prevalence, risk factors, clinical consequences.

N. Lauwerier ⁽¹⁾, L. Mortain ⁽²⁾, F. Vuotto ⁽¹⁾, C. Goemine ⁽³⁾, E. Faure ^(1,4), K. Faure ^(1,4), G. Lefèvre ^(5,6), S. Stabler ^(1,4,6)

(1) Service de maladies infectieuses, CHU Lille, Lille France

(2) Service de biostatistiques, CHU Lille, Lille, France

(3) Service de cardiologie, CHU Lille, Lille France

(4) Université de Lille, U1019 Opinfeld -UMR 9017-CIIL (Center for Infection and Immunity of Lille), Lille, France.

(5) Institut d'Immunologie, CHU Lille, Lille France

(6) Université de Lille, U1286 INFINITE -Lille Inflammation Research International Center, Lille, France.

Corresponding author: Nicolas Lauwerier, Unité de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, 2, Avenue Oscar Lambret 59000 Lille, FRANCE

E-mail: lauwerier.nicolas@gmail.com

Key words:

- Hypogammaglobulinemia
- Heart Transplantation
- Infections
- Outcome

Abstract (Words Count = 263)

Background: Hypogammaglobulinemia (HGG) seems common in heart transplant recipients. HGG could play a crucial role in the infectious risk and survival of these patients. The aim of our study was to describe prevalence, predictive factors and clinical consequences of hypogammaglobulinemia during the first year of heart transplantation.

Materials/methods: We retrospectively reviewed the electronic medical record of adult patients who underwent cardiac transplantation at the Lille University Hospital between 2018 and 2022. Patients were followed for 1 year after transplantation or until death. They were classified into three groups based on the lowest IgG level during the follow-up: normal (IgG >7 g/L); mild HGG ($7 \geq \text{IgG} > 4.5$ g/L); and severe HGG, (IgG ≤ 4.5 g/L). Infections and patient outcomes were then compared.

Results: Eighty-three patients were included in the final analysis. HGG prevalence was very high at 3 months (94%) before decreasing over time (45% at one year). Severe HGG was significantly associated with the occurrence of at least two all-cause infections ($p=0.003$) and with the occurrence of bacterial infections ($p=0.016$). A low IgM level seemed to be associated with at least one bacterial infection ($p=0.057$). Older age was found to be the only baseline factor to be predictive of HGG (OR 1.039 [1.002;1.077]). As infections occurred early (median 145 days [IQR 79-230]), specific prophylaxis should be discussed early. No difference was observed concerning rejection and mortality rate could not be statistically studied.

Conclusions: Prevalence of HGG is frequent at an early stage after heart transplant. Only severe HGG and maybe low IgM levels were associated with multiple and bacterial infections.

INTRODUCTION

Infections are one of the leading causes of hospitalization and death in heart transplant recipients [8]. Prophylactic measures such as vaccination and preventive antibiotics are recommended [9], and an assessment of the patient's immune status could help to determine the best preventive strategy.

Hypogammaglobulinemia (HGG), defined by a cut off of serum immunoglobulins G (IgG) < 7 g/L [29], seems common after heart transplant (49 to 77% of patients) with different severity rate : severe HGG defined as IgG < 4.5 g/L may be observed for 15 to 30% of patients [52,53].

HGG, especially when severe, has been found to be at increased risk of respiratory tract infections, opportunistic infections (CMV, Aspergillus, other fungal infections), and associated with higher post-transplant mortality. However, these associations vary greatly between studies [52,53,61,64] and causal relationship between hypogammaglobulinemia and these infections remains unclear.

The American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) recently published recommendations to screen HGG during follow up and discuss Ig replacement therapy in cases of recurrent infections with low IgG level or decline of another isotype (IgM or IgA) [29]. However, kinetics and consequences of IgM and IgA have not been described in heart transplantation. Few studies have evaluated IgG replacement therapy for heart transplant recipients but the benefit remains unclear [73,75,81–83]. At the time of recurrent shortages and supply tensions in immunoglobulins preparation and of multiplication of secondary antibody deficiencies, clinical benefit should be demonstrated before considering Ig supplementation.

The aim of our study was to describe prevalence, predictive factors and clinical consequences of hypogammaglobulinemia during the first year of heart transplantation.

MATERIAL AND METHODS

Patients' inclusion and medical protocol for heart-transplant recipients

All adult-patients who underwent cardiac transplantation at the Lille University Hospital between February 2018 and August 2022 were retrospectively included except for those who died within the first month post-transplantation. An induction therapy by Basiliximab or anti-thymocyte globulin (ATG) was carried out depending on cardiologist evaluation. Maintenance immunosuppression included a calcineurin inhibitor, mycophenolate and corticosteroid. Endomyocardial biopsies were performed systematically during the first year. Viral prophylaxis was prescribed according CMV and HSV status, cotrimoxazole for pneumocystosis and toxoplasmosis prophylaxis was prescribed for at least 6 months. Immunoglobulin levels and other immunological parameters were assessed at the physician's discretion. Patients were followed for 1 year after transplantation or until death. Patients without any immunoglobulins measurements during follow-up were secondary excluded from the final analysis.

Data collection

Data were collected from the review of the electronic medical records. Baseline demographic and laboratory data were obtained at the time of heart transplantation. Immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) and lymphocytes measurements were collected at M3, M6, M9 and M12 when available. Patients were then classified into three groups based on the lowest IgG level during the follow-up: normal (IgG >7 g/L); mild HGG ($7 \text{ g/L} \geq \text{IgG} > 4.5 \text{ g/L}$); and severe HGG, (IgG $\leq 4.5 \text{ g/L}$). Two groups; normal and deficiency; were also created for IgM (Cutt-off at 0.4 g/L) and IgA (Cutt-of at 0.7 g/L), based on the lowest measurement during follow-up. Infections were collected starting from the second month post-transplantation to exclude nosocomial infections and post-operative complications. Infections have been classified according to microbiological identification: bacterial infections, CMV infections, VZV/HSV infections, other viral infections, fungal infections and parasitic infections. Episodes of rejection were defined as biopsy-proven cellular rejection that were classified Grade 1B or greater by the International Society for Heart and Lung Transplantation (1990 Classification).

Statistical Analyses

Continuous variables were presented as median (interquartile range) and compared between the groups using the Wilcoxon Mann-Whitney test. Categorical variables were compared using the chi-2 test or Fisher's exact test when appropriate. Logistic regression analyses were used for predicting HGG group following heart transplantation.

Univariate analysis included baseline characteristics and multivariate analysis included variables with P-value <0.20. A two-tailed P-value <0.05 was considered significant.

Ethical considerations

All data were collected with the approval of French National Commission of Informatics and Liberty and all patients were informed and non-opposition were collected.

RESULTS

Patients' characteristics

From February 2018 et August 2022, 117 patients underwent heart transplantation within 8 died before 1-month post-transplant. Twenty-six had no IgG measurement available and were excluded from the final analysis (Figure 1). Excluded patients had a comparable infection rate (85.7% versus 69.9%; $p = 0,14$) but a higher mortality rate (53.8% versus 2.4% ; $p < 0.001$) explaining the absence of Ig measurement during follow up.

The majority of patients were men (70.6%) with median age of 47 years (IQR:34-58). The two main causes of transplantation were non ischemic cardiomyopathy (33.7%) and ischemic cardiomyopathy (33.7%). Comorbidities were rare (diabetes 17.4%, cirrhosis 2.8%, chronic kidney disease 14.7%, arterial hypertension 20.2%, chronic respiratory disease 6.4%). Before transplantation, 34% of patients were in intensive care units, 17.6% required invasive ventilation and 48.6% were on ventricular assistance. All patients underwent induction, mainly by anti-thymocyte globulin (ATG) (85.5%). Maintenance immunosuppression was based on a combination of tacrolimus, mycophenolate and corticosteroid.

Hypogammaglobulinemia was observed for 7 patients (15%) before transplantation and 8 (7.3%) had been exposed to immunosuppressive drugs prior to transplantation, half of them for a previous transplant (Table 1).

Prevalence of HGG, kinetics of evolution and risk factors

Among the 83 patients with available data, 59 patients presented HGG (71.1%) within 38 (45.8%) and 21 (25.3%) were classified into mild HGG and severe HGG respectively. IgG levels decrease rapidly at 3 months before rising progressively until the 12th month (Figure 2a). In the same way, the rate of patients with severe HGG was highest at 3rd month (53%) and then decreases until 12th month (4%) (Figure 2d).

Only age was found to be predictive of HGG in the multivariate analysis (OR 1.039 (IC 95% [1.002 1.077]) giving a risk of developing HGG increasing by 39% for patients 10 years older (Table 2). No predictive factors were found for severe HGG.

Other immunological parameters

Thirty (36.1%) and 17 (20.7%) patients had IgM and IgA deficiencies during follow up, associated with HGG for most of them. Combined IgM et IgG deficiencies were observed for 26 patients (among 30) (with severe HGG for 15 of them) and combined IgG and IgA deficiencies were observed for 16 patients (among 17). Triple deficiency only concerned 7 patients. As for IgG, IgM levels decrease in the 3rd month, before returning to normal in most cases (Figure 2b). IgA levels decreased slowly during follow-up (Figure 2c).

Lymphocytes levels also decreased after transplantation, rapidly for T-lymphocytes with a nadir at month 3 and more slowly for B-lymphocytes achieving a nadir level at month 9. Unlike immunoglobulins, lymphocyte counts remained below reference values throughout follow-up and were not different in patients with severe HGG (Figure 5).

Infectious events and HGG

One hundred and forty-one infections were reported in 76 (73.1%) patients within 69 bacterial infections (49%), 52 viral infections (37%) corresponding to 30 CMV, 11 HSV/VZV and 11 other viral infections, 19 fungal infections (13%), and 1 Toxoplasmosis (Figure 3). No Pneumocystosis, Tuberculosis and encapsulated bacterial infection were reported. Patients could have experienced different types of infection during follow-up. Majority of infections occurred between the 3rd and 6th month after transplantation (Median 145 days, IQR 79-230 days).

Severe HGG but not mild HGG was associated with the occurrence of at least two all-cause infections (62% vs 26%; $p=0.003$) and more specifically with the occurrence of bacterial infections (62% vs 32%; $p=0.016$). The occurrence of at least one all-cause infection and fungal infections also appeared to be more frequent, but the difference was not statistically significant. Viral infections (CMV, HSV, VZV and others) did not appear to differ between the different HGG groups (Figure 4). IgM deficiency may also to be associated with a risk of infection particularly by bacteria (53.3% presented at least one bacterial infection versus 32% of patients with normal IgM levels, $p=0.057$) (Table 3). Patients with combined IgM deficiency and severe HGG deficiency had the highest rate of all-cause infection in our study (93%).

No significant association between IgA deficiency and any type of infections was found (Table 3).

Rejection and mortality

Seventeen rejection events were reported with no significant difference between the different HGG groups ($p=0.25$). Sixteen patients died after the first month, among them 14 who did not have any IgG measurement available. Therefore, association of HGG and mortality could not be assessed in our study.

DISCUSSION

The main results of our study are (i) a high prevalence of hypogammaglobulinemia in the first year after heart transplantation with age as the main risk factor identified and (ii) an increased risk of infection, particularly bacterial infection, in cases of severe HGG and decline in IgM levels.

Our study confirms the high prevalence of HGG (71%) in the first year after cardiac transplantation. This prevalence is higher than found by *Florescu et al* (49% HGG) [52]. These variations may be explained by differences in immunosuppressive protocols : systematical practice of an induction therapy in our center compared to the 50% of cases in the literature and our greater use of ATG [4]. HGG prevalence varies with time following transplantation. Indeed, if HGG prevalence is very high at 3 months (94 % of patients), a large proportion of patients normalize their IgG levels over time, with persistent HGG at 12 months for 48% of patients and severe HGG for only 4%. This kinetic may be explained by the severity of induction immunosuppression in heart transplantation. Our data are similar to those reported by *Fujino et al* [53]. Fifteen percent of patients had HGG prior transplantation. A similar rate was reported by *Petrov et al* in lung transplant recipients [58]. These findings support the AAAI recommendations of pre-transplant screening for antibody deficiency [29].

Only age was found to be predictive of HGG (OR 1.039 [1.002;1.077] with a 4%-increased risk every year of age. *Fujino et al* found the same association [53]. The impact of maintenance immunosuppression regimens could not be clearly assessed in our study because of a highly standardized scheme .

Severe HGG was associated with at least 2 infections from all causes ($p=0.003$) and at least one bacterial infection ($p=0.016$). In accordance with our study, *Fujino* and *Florescu* found an increased risk of infection only in patients with severe HGG and not with mild HGG [52,53]. This study brings out supplemental data to support the association of severe HGG with an increased infectious risk especially bacterial.

An association with opportunistic fungal infections has been suggested in other studies [52,70] and fungal infections may appear to be associated with severe HGG, but the difference was not statistically significant in this study. Fungal

infections are usually observed in case of cellular (T4 lymphocytes) or phagocytes deficiencies but not in case of antibody deficiency. No difference that could have explained the possible fungal risk was observed in lymphocytes counts according to the presence or absence of severe HGG. An alteration of lymphocytic functions remains largely possible. As fungi are environmental, exposition of patients may have an important but underestimated role to explain the risk of invasive fungal infections.

The rate of viral infection did not differ between the different groups, even in cases of severe HGG in our study. *Florescu et al* found a significant association between severe HGG and CMV infection [52]. *Fujino et al* found no impact of HGG on the risk of CMV infection [53]. Viral reactivations are usually related to cellular deficiency and largely dependent on immunological status of the donor and the recipient.

Kinetics of IgM and IgA levels are described for the first time in the context of heart transplantation. IgM and IgA deficiencies are less frequent than IgG, concerning 36% and 20% of patients respectively. Those rates are higher than those reported by *Robertson et al* [59] in lung transplantation (17% and 12% for IgM and IgA respectively). IgM deficiency may contribute to the risk of infection, particularly by bacteria ($p=0.057$). *Robertson et al* had already shown an association between IgM deficiency and the risk of bacterial infection in lung transplantation [59]. Broeders found a higher incidence of infection in kidney transplant recipients with combined hypogammaglobulinemia (IgG+ (IgA and/or IgM) but not those with isolated IgG deficiency [55]. No significant association between IgA deficiency and infectious risk was observed in this study. These data are in line with the AAAI recommendations to consider supplementation with immunoglobulins patients presenting repeated, severe or unusual infections, if IgG level is below 7 g/L with a drop in another immunoglobulin subtype (in particular IgM according to our study) or in the case of isolated IgG deficiency < 4 g/L.

As the nadir of IgG and IgM levels are observed 3 months after transplantation and as most infections occurred between the 3rd and 6th month after transplantation (median 145 days, IQR [79-230]), it is possible that Immunoglobulin replacement therapy should be considered early to obtain the greatest benefit. However, immunoglobulins have never proved their efficacy in preventing viral or fungal infections and no encapsulated bacterial have been reported. Impact of such prophylactic measure remains largely unknown. No *Pneumocystis* related infections have been observed supporting the efficacy of cotrimoxazole prophylaxis. HSV and VZV reactivations were observed in patients with no valganciclovir prophylaxis because of (D-/R-) CMV status suggesting a need for valganciclovir

prophylaxis in such patients. Ig replacement therapy prescription was scarce (two patients) and impact of the treatment could therefore not be assessed.

As reported by *Florescu et al* and *Fujino et al*, we found no association between rejection and hypogammaglobulinemia [52,53]. Here again, the relationship between hypogammaglobulinemia and rejection is unclear. However, it seems possible that intensification of immunosuppressive therapy during rejection episodes may generate or accentuate antibody deficiency. Sixteen deaths were counted in the cohort but only 2 were reported among patients with Ig measurements. Most deaths occurred in patients excluded from the analysis (death within the first month or no IgG measurement available) leading to an impossibility to assess the effect of HGG on mortality.

Our study has several limitations. The retrospective design of the study has impacted the number of patients that have been included because of missing data (n=83 among 109). Indeed, immunoglobulins levels were not systematically performed in our center especially at the beginning of the data collection. Furthermore, excluded-patients mortality rate was high (54%) explaining also the lack of data. Of note, no difference was observed concerning infectious events raising out any bias of analyses. It is possible that the absence of a significant difference for certain parameters was due to a lack of statistical power. Timing for Ig level measurements was not standardized and some may have been performed during an active infection. It is known that Ig level can be underestimate during infection raising out a possible classification bias. However, variations appeared to be small [80] and could reasonably not concern severe HGG.

This was monocentric study; therefore, results could be difficult to extrapolated to all centers. Indeed, Our cohort of heart transplant recipients presents some differences from those described by the ISHLT [4] with a higher mortality rate (19% versus 10%) partly explained by a higher severity of patients before transplantation. Indeed, our patients were more often on mechanical ventilation (17.6% versus 2.6%) or with hemodynamic assistance (48% versus 45%).

Finally, only infections mentioned in the medical records could be collected. It is therefore possible that non-severe ambulatory infections (including sino-pulmonary infections) were underestimated. However, these infections are described to occur later than viral or fungal infections and follow-up stopped 1 year after transplantation. A prolonged study over several years post-transplant could answer this question.

Conclusion

HGG is frequent at an early-stage post-transplantation but decreases after 1 year. Elderly patients are at greater risk of HGG. Severe HGG and IgM deficiency seem to be associated with a highest infectious risk particularly with bacteria. Further studies are needed to investigate the causal relationship between HGG and infection, and the benefits of Ig supplementation in heart transplantation.

TABLES AND FIGURES

Figure 1. Flow chart

Figure 2. Kinetics of immunoglobulin measurements and prevalence of HGG

Figure 3. Description of infections in the first year after transplantation

Figure 4. Infectious risk by HGG group

Figure 5. Kinetics of lymphocyte immunophenotypes

Table 1. Population characteristics

Table 2. Risk factors for HGG

Table 3. Infectious risk by IgM and IgA group

Figure 1 : Flow chart

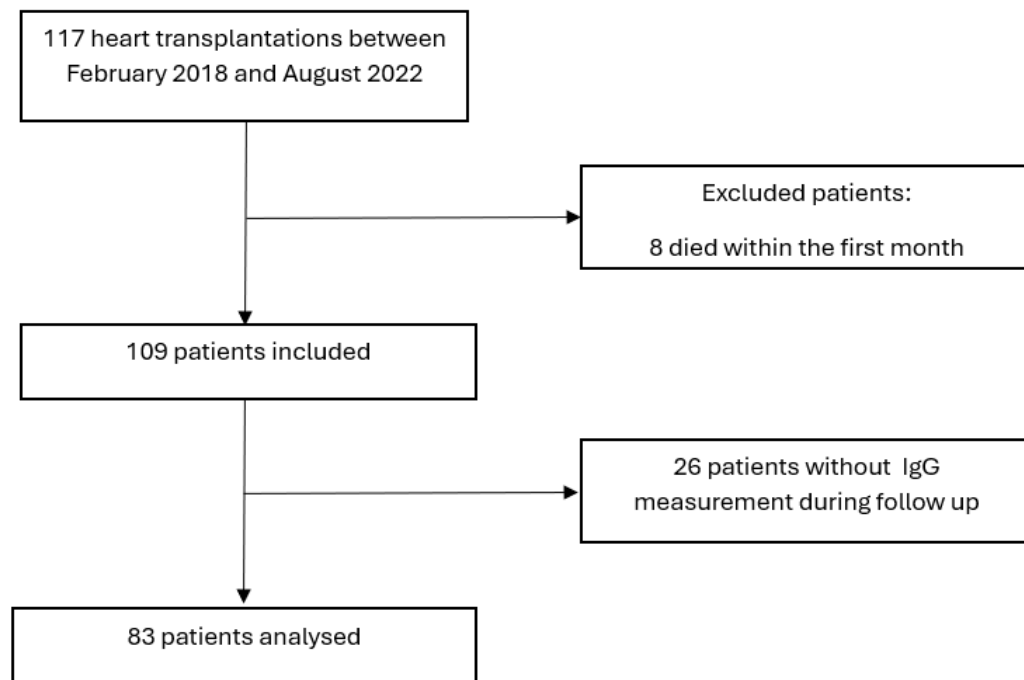


Table 1: Clinical characteristics at baseline

Clinical characteristics	Local cohort N = 109
Male (N, %)	77 (70.6)
Age at transplantation (median, IQR)	47.0 (34.0 ; 58.0)
Comorbidities (N, %) :	
Chronic renal failure	16 (14.7)
Chronic pulmonary disease	7 (6.4)
Chronic liver disease	3 (2.8)
Diabetes	19 (17.4)
High blood pressure	22 (20.2)
Immunosuppressive drugs prior HT (N, %)	8 (7.3)
ICU prior transplantation (N, %)	37 (33.9)
Mechanical ventilation prior transplantation (N, %)	19 (17.6)
Hemodynamic assistance prior transplantation (N, %)	53 (48.6)
Induction regimen (N, %)	
ATG	82 (85.4)
Basiliximab	12 (12.5)
Heart transplantation indications (N, %)	
Non-Ischemic Cardiomyopathy	39 (36.1)
Ischemic cardiomyopathy	33 (30.6)
Immunological parameters at baseline	
<i>lymphocytes phenotype (/mm³) N=98 (median IQR)</i>	
CD4+ T cells count	688.5 [432.0 ; 1011]
CD8+ T cells count	326.5 (198.0 ; 477.0)
B cells count	194.5 (117.0 ; 286.0)
NK cells count	114.0 (77.0 ; 179.0)
<i>Ig dosages (g/l) N=59 (median IQR)</i>	
IgG	9.9 (8.2 ; 12.1)
IgM	0.9 (0.5 ; 1.4)
IgA	2.2 (1.6 ; 3.0)

Tableau 2: Risk factors for hypogammaglobulinemia after transplantation

Clinical characteristics	Hypogammaglobulinemia (IgG < 7 g/l) N= 59	IgG normal during follow up N= 24	Univariate analysis [OR IC95%]	Multivariate analysis [OR IC 95%]
<i>Demographics</i>				
Male (N, %)	42 (71.2)	15 (62.5)	0.675 [0.248-1.834]	
Age (median, IQR)	48.0 (36.0 ; 59.0)	42.0 (29.0 ; 47.5)	1.043 [1.008-1.080]	1.039 [1.002-1.077]
<i>Comorbidities</i>				
BMI (median, IQR)	26.2 (22.2 ; 28.7)	26.1 (22.3 ; 28.9)	1.026 [0.915-1.151]	
Diabetes (N, %)	9 (15.3)	1 (4.2)	4.140 [0.495-34.635]	2.262 [0.247-20.748]
Renal failure (N,%)	8 (13.6)	2 (8.3)	1.725 [0.339-8.790]	
High blood pressure (N,%)	11 (18.6)	4 (16.7)	1.146 [0.326-4.030]	
<i>Transplantation history</i>				
Immunosuppressive treatment prior HT (N, %)	6 (10.2)	2 (8.3)	1.245 [0.233-6.653]	
Mechanical ventilation prior HT (N, %)	12 (20.7)	4 (16.7)	1.304 [0.375-4.541]	
ICU prior HT	23 (39.0)	7 (29.2)	1.551 [0.557-4.319]	
Induction by ATG (N,%)	44 (84.6)	21 (87.5)	1.670 [0.319-8.737]	
<i>Immunological parameters at baseline</i>				
CD4+ T cells lymphopenia (N, %)	11 (20.8)	4 (16.7)	1.309 [0.371-4.627]	
CD8+ T cells lymphopenia (N, %)	13 (24.5)	4 (16.7)	1.625 [0.469-5.628]	
B cells lymphopenia (N, %)	10 (18.9)	4 (16.7)	1.163 [0.325-4.162]	
NK cells lymphopenia (N, %)	22 (41.5)	7 (29.2)	1.723 [0.612-4.856]	
Hypogammaglobulinemia (IgG < 7 g/l) (N,%)	7 (11,9)	0 (0)		

Figure 2: Kinetics of immunoglobulin measurements (A: IgG; B: IgM; C: IgA) and prevalence of HGG (D)

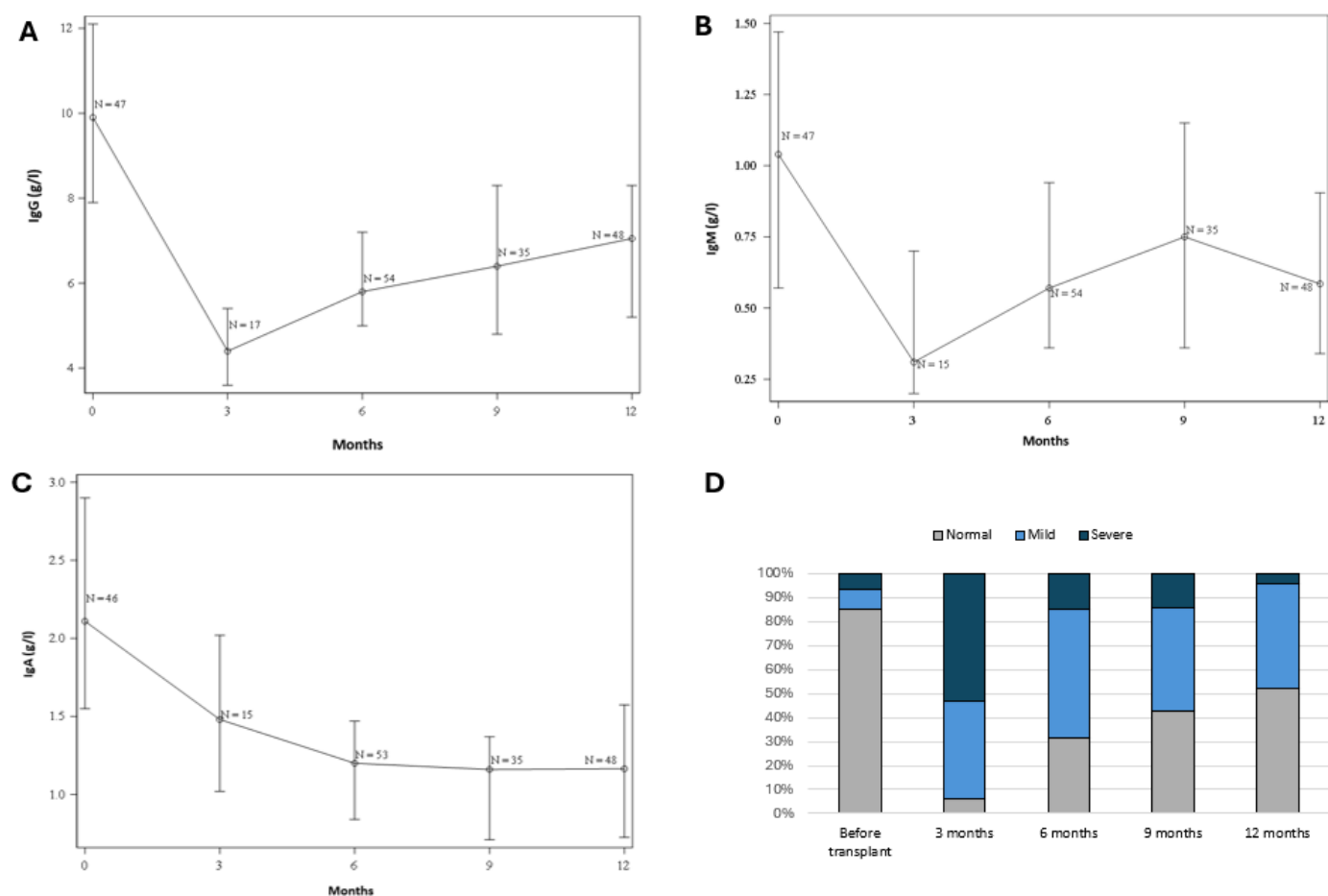


Figure 3. Description of infections in the first year after transplantation

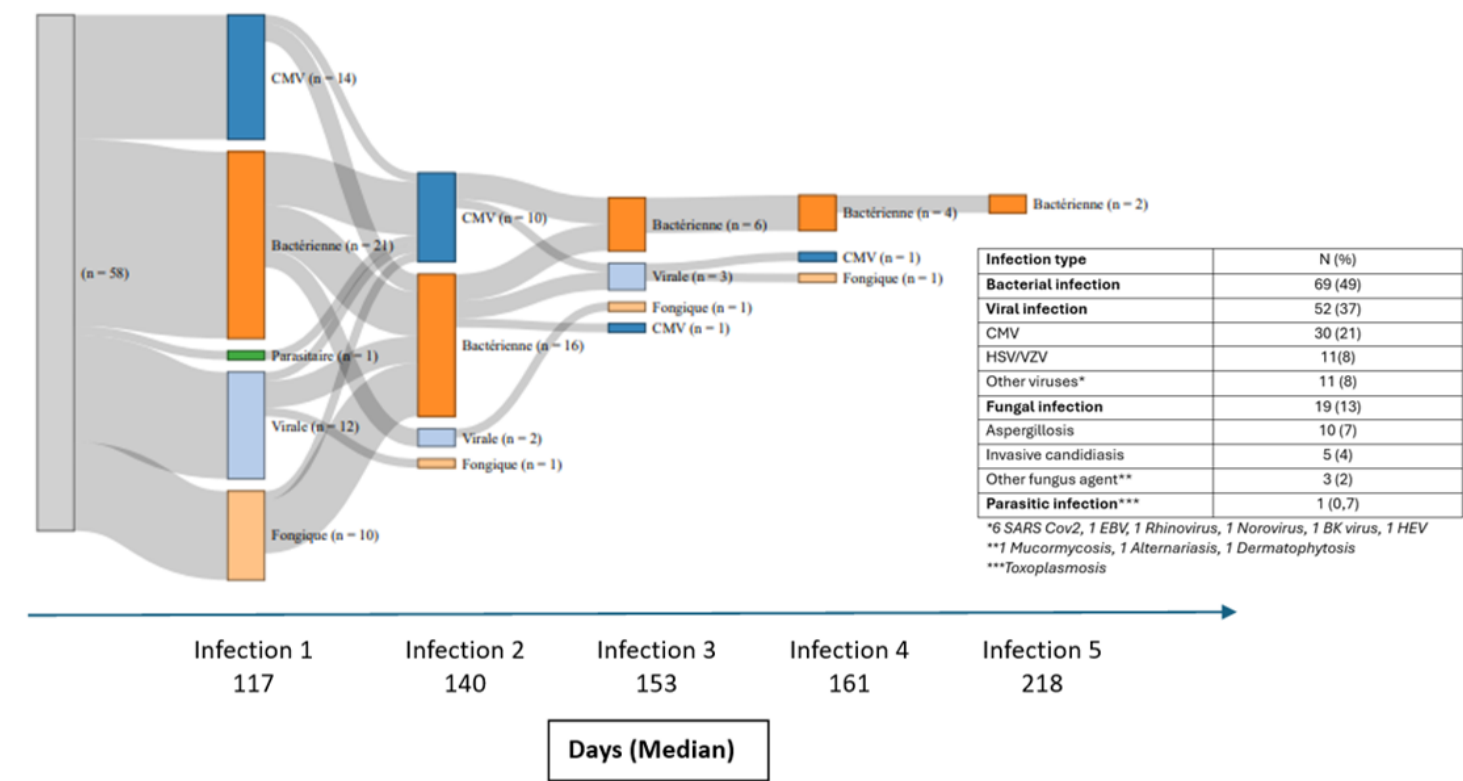
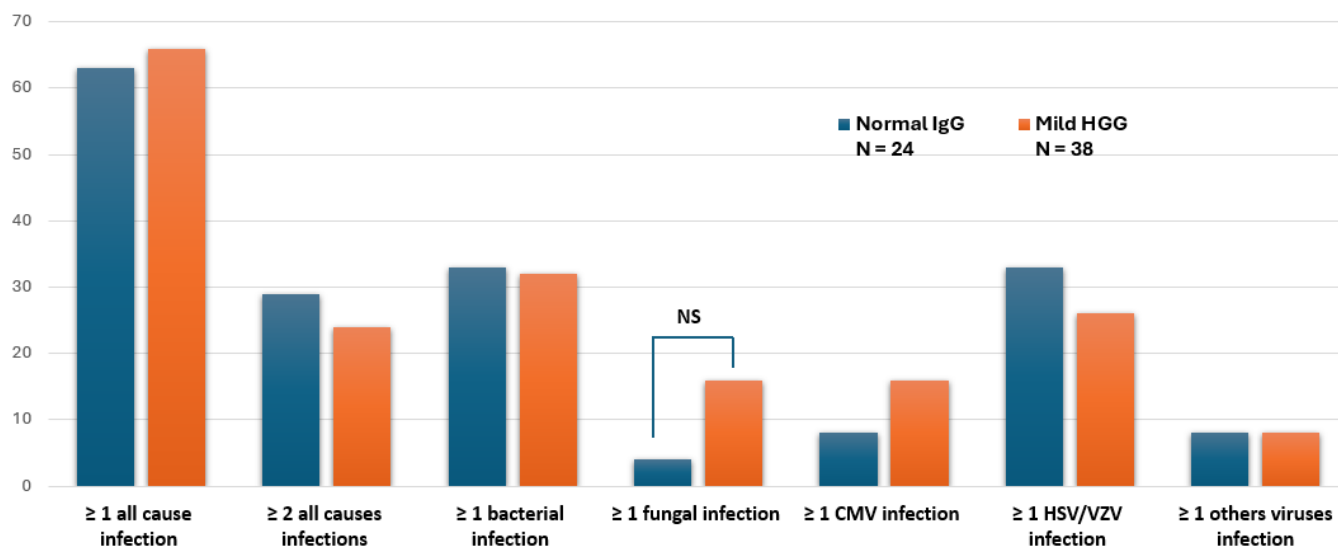


Figure 4. Infectious risk by HGG group (A: Mild HGG; B: severe HGG)

A



B

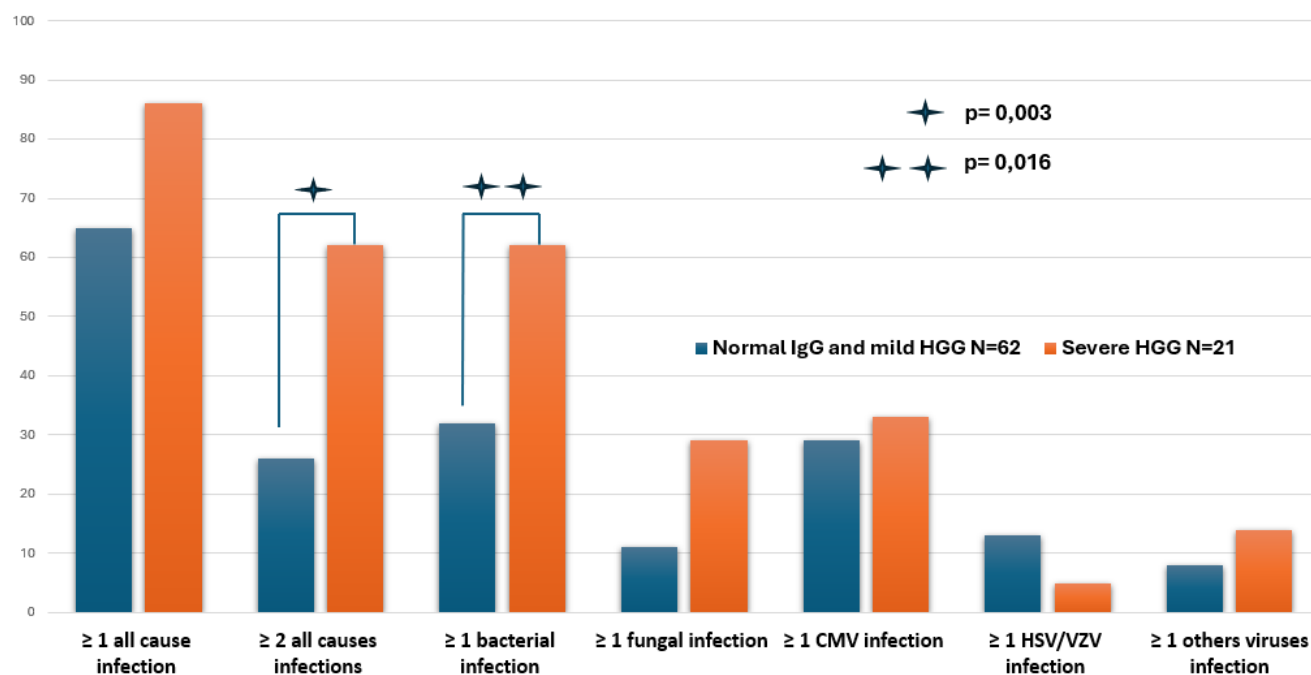
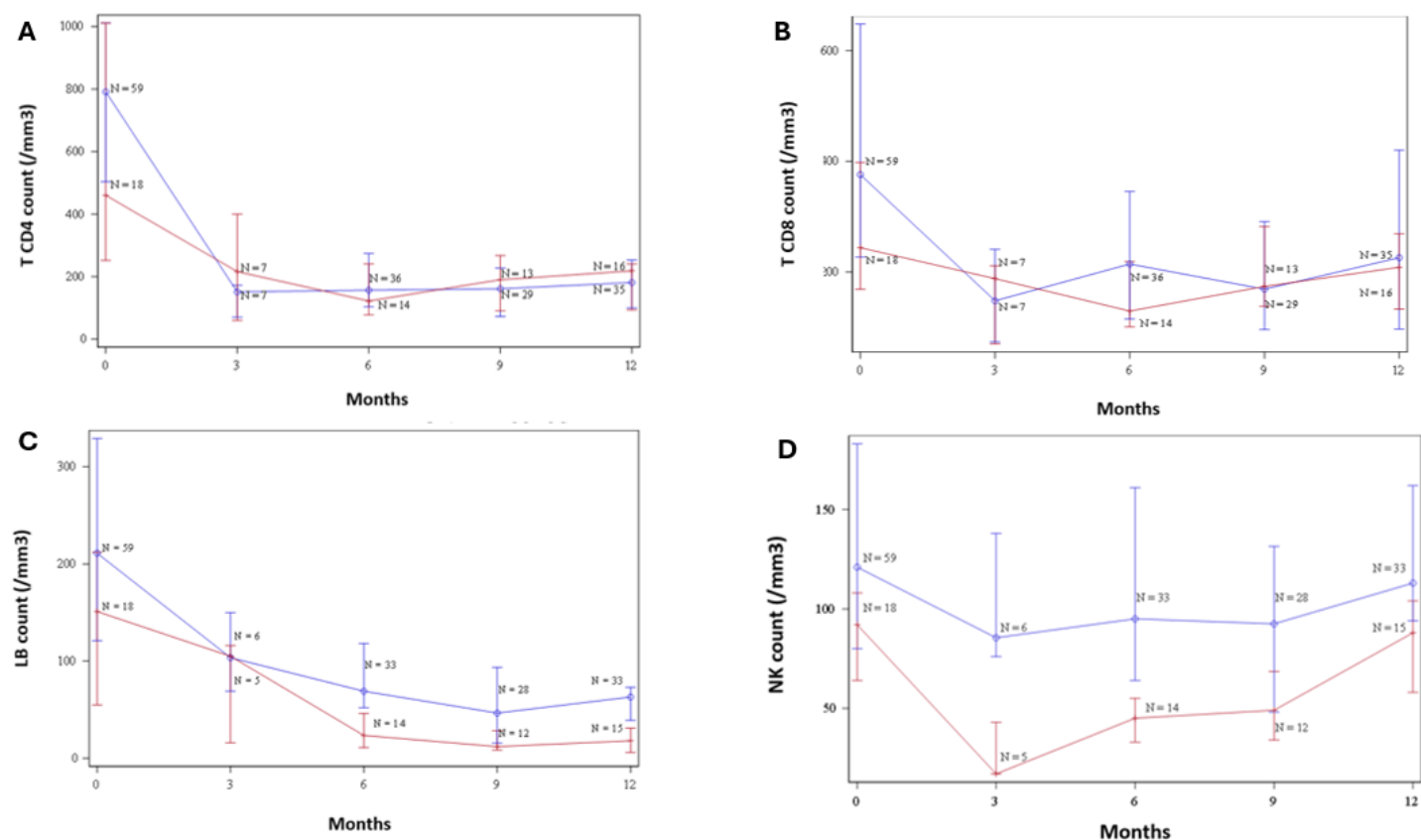


Table 3. Infectious risk by IgM and IgA group

	Patients with normal IgM N=53	Patients IgM deficiency N=30	p value
≥ 1 bacterial infection (N,%)	17 (32.1)	16 (53.3)	0.057
≥ 1 fungal infection (N,%)	7 (13.2)	6 (20.0)	0.53
≥ 1 CMV infection (N,%)	15 (28.3)	10 (33.3)	0.63
≥ 1 HSV/VZV infection (N,%)	9 (17.0)	0 (0.0)	0.023
≥ 1 others viruses infection (N,%)	4 (7.5)	4 (13.3)	0.45
	Patients with normal IgA N=65	Patients IgA deficiency N=17	p value
≥ 1 bacterial infection (N,%)	26 (40.0)	7 (41.2)	0.93
≥ 1 fungal infection (N,%)	10 (15.4)	3 (17.6)	1.00
≥ 1 CMV infection (N,%)	22 (33.8)	3 (17.6)	0.20
≥ 1 HSV/VZV infection (N,%)	7 (10.8)	2 (11.8)	1.00
≥ 1 others viruses infection (N,%)	6 (9.2)	2 (11.8)	0.67

Figure 5. Kinetics of lymphocyte immunophenotypes (Blue: Normal IgG and mild HGG ; Red: Severe HGG)



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Insuffisance cardiaque n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque> (accessed October 5, 2023).
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [3] Komajda M, Gandjbakhch I, Dorent R, Leprince P, Trochu J-N, Welty C. Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l’adulte. *Bull Académie Natl Médecine* 2021;205:111–7. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.12.008>.
- [4] ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - TTX Registry Slides n.d. <https://www.isHLT.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides> (accessed October 5, 2023).
- [5] Biomedecine P. Chiffres 2022 de l’activité de prélèvement et de greffe d’organes et de tissus et Baromètre 2023 sur la connaissance et la perception du don d’organes en France. Agence Bioméd 2023. <https://presse.agence-biomedecine.fr/chiffres-2022-de-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-dorganes-et-de-tissus-et-barometre-2023-sur-la-connaissance-et-la-perception-du-don-dorganes-en-france/> (accessed October 5, 2023).
- [6] Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2021;40:1035–49. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.015>.
- [7] Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2020;39:1003–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.010>.
- [8] Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2019;38:1056–66. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>.
- [9] Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2023;42:e1–141. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>.
- [10] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMr064928>.
- [11] Timsit J-F, Sonnevile R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. *Intensive Care Med* 2019;45:573–91. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05597-y>.
- [12] Multani A, Moayed Y, Puing A, Henricksen E, Garvert DW, Gomez CA, et al. Recent Trends of Infectious Complications Following Heart Transplantation. *Transplantation* 2020;104:e284. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003307>.
- [13] Shultes KC, Shuster JE, Micek S, Vader JM, Balsara K, Itoh A, et al. Outcomes and Predictors of Early Infection after Heart Transplantation. *Surg Infect* 2018;19:516–22. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.295>.
- [14] Gómez-López R, Barge-Caballero E, Fernández-Ugidos P, Paniagua-Martin MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, et al. In-Hospital Post-Operative Infection after Heart Transplantation: Epidemiology, Clinical Management, and Outcome. *Surg Infect* 2020;21:179–91. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.073>.

- [15] Méndez-Eirín E, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Grille-Cancela Z, et al. Incidence, risk factors and prognostic impact of cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Med Clin (Barc)* 2020;154:381–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.07.024>.
- [16] Yoon M, Oh J, Chun K-H, Lee CJ, Kang S-M. Post-transplant absolute lymphocyte count predicts early cytomegalovirus infection after heart transplantation. *Sci Rep* 2021;11:1426. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80790-4>.
- [17] Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, et al. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 1994;13:381–92; discussion 393.
- [18] Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2011;13:598–607. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00646.x>.
- [19] Perry WA, Paulus JK, Price LL, Snyderman DR, Chow JK. Association Between Lymphopenia at 1 Month Posttransplant and Infectious Outcomes or Death in Heart Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021;73:e3797–803. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1800>.
- [20] La Hoz RM, Wallace A, Barros N, Xie D, Hynan LS, Liu T, et al. Epidemiology and risk factors for varicella zoster virus reactivation in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2021;23:e13519. <https://doi.org/10.1111/tid.13519>.
- [21] Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, Naftel D, Pruitt E, Hoffman TM, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: Epidemiology, risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2017;36:996–1003. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.009>.
- [22] San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2007;7:964–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01694.x>.
- [23] Bruminhent J, Cawcutt KA, Thongprayoon C, Petterson TM, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology, risk factors, and outcome of *Clostridium difficile* infection in heart and heart-lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2017;31. <https://doi.org/10.1111/ctr.12968>.
- [24] Møller DL, Sørensen SS, Perch M, Gustafsson F, Rezahosseini O, Knudsen AD, et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in solid organ transplant recipients: results from a Danish cohort with nationwide follow-up. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2022;28:391–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.021>.
- [25] Kho MML, Roest S, Bovée DM, Metselaar HJ, Hoek RAS, van der Eijk AA, et al. Herpes Zoster in Solid Organ Transplantation: Incidence and Risk Factors. *Front Immunol* 2021;12:645718. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645718>.
- [26] Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice TAIC of. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13563. <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>.
- [27] HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014.
- [28] Gensous N, Turpin D, Duluc D, Contin-Bordes C, Blanco P. SA.1 - Genèse des anticorps. *Rev Rhum* 2016;83:A27–32. [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(16\)30201-0](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(16)30201-0).
- [29] Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency

and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1525–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.025>.

- [30] Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019;10:33. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00033>.
- [31] Settipane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:162–6. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(78\)90101-x](https://doi.org/10.1016/0091-6749(78)90101-x).
- [32] Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. *J Pediatr* 1996;129:898–903. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70035-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70035-5).
- [33] Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol* n.d. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13121> (accessed October 3, 2023).
- [34] Wirsum C, Glaser C, Gutenberger S, Keller B, Unger S, Voll RE, et al. Secondary Antibody Deficiency in Glucocorticoid Therapy Clearly Differs from Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2016;36:406–12. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0264-7>.
- [35] Kubiet MA, Gonzalez-Rothi RJ, Cottey R, Bender BS. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. *Chest* 1996;110:367–70. <https://doi.org/10.1378/chest.110.2.367>.
- [36] Keven K, Sahin M, Kutlay S, Sengul S, Erturk S, Ersoz S, et al. Immunoglobulin deficiency in kidney allograft recipients: comparative effects of mycophenolate mofetil and azathioprine. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2003;5:181–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2003.00035.x>.
- [37] Yip NH, Lederer DJ, Kawut SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Wang Y, et al. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:917–21. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1609OC>.
- [38] Levy J, Barnett EV, MacDonald NS, Klinenberg JR, Pearson CM. The effect of azathioprine on gammaglobulin synthesis in man. *J Clin Invest* 1972;51:2233–8. <https://doi.org/10.1172/JCI107031>.
- [39] Heidt S, Roelen DL, Eijssink C, Eikmans M, van Kooten C, Claas FHJ, et al. Calcineurin inhibitors affect B cell antibody responses indirectly by interfering with T cell help. *Clin Exp Immunol* 2010;159:199–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04051.x>.
- [40] Kraaijeveld R, Li Y, Yan L, de Leur K, Dieterich M, Peeters AMA, et al. Inhibition of T Helper Cell Differentiation by Tacrolimus or Sirolimus Results in Reduced B-Cell Activation: Effects on T Follicular Helper Cells. *Transplant Proc* 2019;51:3463–73. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.08.039>.
- [41] Traitanon O, Mathew JM, La Monica G, Xu L, Mas V, Gallon L. Differential Effects of Tacrolimus versus Sirolimus on the Proliferation, Activation and Differentiation of Human B Cells. *PloS One* 2015;10:e0129658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129658>.
- [42] Büchler M, Longuet H, Lemoine R, Herr F, Gatault P, Thibault G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of two different rabbit antithymocyte globulin dosing regimens: results of a randomized trial. *Transpl Immunol* 2013;28:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.03.001>.
- [43] Zand MS. B-cell activity of polyclonal antithymocyte globulins. *Transplantation* 2006;82:1387–95. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000244063.05338.27>.
- [44] Zand MS, Vo T, Huggins J, Felgar R, Liesveld J, Pellegrin T, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005;79:1507–15. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000164159.20075.16>.
- [45] Bingyi S, Ming C, Yeyong Q, Chunbai M, Wenqiang Z. The effect of anti-CD25 monoclonal antibody (Simulect) to the lymphocytes in the peripheral blood of the recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:243–5. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)04041-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)04041-1).

- [46] Viallard JF, Lebail B, Begueret H, Fieschi C. [Common variable immunodeficiency disorders: Part 2. Updated clinical manifestations and therapeutic management]. *Rev Med Interne* 2021;42:473–81. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.12.015>.
- [47] Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:120–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.016>.
- [48] Kralickova P, Mala E, Vokurkova D, Krcmova I, Pliskova L, Stepanova V, et al. Cytomegalovirus disease in patients with common variable immunodeficiency: three case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:69–74. <https://doi.org/10.1159/000355957>.
- [49] Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2019;114:648–55. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000140>.
- [50] Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:661–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.6.661>.
- [51] Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi* 2006;39:114–20.
- [52] Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What Is the Impact of Hypogammaglobulinemia on the Rate of Infections and Survival in Solid Organ Transplantation? A Meta-Analysis: Risk of Infections in Severe Hypogammaglobulinemia. *Am J Transplant* 2013;13:2601–10. <https://doi.org/10.1111/ajt.12401>.
- [53] Fujino T, Kumai Y, Nitta D, Holzhauser L, Nguyen A, Lourenco L, et al. Hypogammaglobulinemia following heart transplantation: Prevalence, predictors, and clinical importance. *Clin Transplant* 2020;34. <https://doi.org/10.1111/ctr.14087>.
- [54] Pellett Madan R, Penkert RR, Surman SL, Jones BG, Houston J, Lamour JM, et al. Persistent hypogammaglobulinemia in pediatric solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2020;34:e14021. <https://doi.org/10.1111/ctr.14021>.
- [55] Broeders EN, Wissing KM, Hazzan M, Ghisdal L, Hoang A-D, Noel C, et al. Evolution of immunoglobulin and mannose binding protein levels after renal transplantation: association with infectious complications. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2008;21:57–64. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00556.x>.
- [56] Augusto J-F, Garnier A-S, Demiselle J, Langs V, Picquet J, Legall R, et al. Hypogammaglobulinemia and risk of severe infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2016;18:741–51. <https://doi.org/10.1111/tid.12593>.
- [57] Origüen J, Fernández-Ruiz M, Lumberras C, Orellana MÁ, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, et al. Potential role of post-transplant hypogammaglobulinemia in the risk of *Clostridium difficile* infection after kidney transplantation: a case-control study. *Infection* 2015;43:413–22. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0737-2>.
- [58] Petrov AA, Traister RS, Crespo MM, Silveira FP, Xie M, Coffey K, et al. A Prospective Observational Study of Hypogammaglobulinemia in the First Year After Lung Transplantation. *Transplant Direct* 2018;4:e372. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000811>.
- [59] Robertson J, Elidemir O, Saz EU, Gulen F, Schecter M, McKenzie E, et al. Hypogammaglobulinemia: Incidence, risk factors, and outcomes following pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13:754–9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01067.x>.
- [60] Kawut SM, Shah L, Wilt JS, Dwyer E, Maani PA, Daly TM, et al. Risk factors and outcomes of hypogammaglobulinemia after lung transplantation. *Transplantation* 2005;79:1723–6. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000159136.72693.35>.

- [61] Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, Young JB, Ratliff NB, Hobbs RE, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:425–30. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(00\)00331-4](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00331-4).
- [62] Perry WA, Martino AEA, Garcia MR, Chow JK, Snyderman DR. Sex- and age-based comparison of serum immunoglobulins following liver transplantation. *Transpl Immunol* 2023;78:101826. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101826>.
- [63] Corales R, Chua J, Mawhorter S, Young JB, Starling R, Tomford JW, et al. Significant post-transplant hypogammaglobulinemia in six heart transplant recipients: an emerging clinical phenomenon?: Post-transplant hypogammaglobulinemia in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;2:133–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2000.020306.x>.
- [64] Sarmiento E, Jaramillo M, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, Gomez-Sanchez M, Crespo-Leiro MG, et al. Evaluation of humoral immunity profiles to identify heart recipients at risk for development of severe infections: A multicenter prospective study. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:529–39. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.10.004>.
- [65] Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, Mehta AC, Schilz R, Smedira N, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:242–6. <https://doi.org/10.1097/00007890-200101270-00013>.
- [66] Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation* 2006;81:697–703. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000180531.66518.9e>.
- [67] Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2012;12:2763–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04192.x>.
- [68] Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San-Juan R, Aguado JM. Post-transplant hypogammaglobulinemia and risk of infection after kidney transplantation: Magnitude matters. *Transpl Infect Dis* 2017;19:e12628. <https://doi.org/10.1111/tid.12628>.
- [69] Sarmiento E, Jimenez M, di Natale M, Rodriguez-Ferrero M, Anaya F, Lopez-Hoyos M, et al. Secondary antibody deficiency is associated with development of infection in kidney transplantation: Results of a multicenter study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2021;23:e13494. <https://doi.org/10.1111/tid.13494>.
- [70] Yamani MH, Avery R, Mawhorter S, Young JB, McNeill A, Cook DJ, et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: impact of pre-emptive use of immunoglobulin replacement (CytoGam®) on infection and rejection outcomes. *Transpl Infect Dis* 2001;3:40–3. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2001.00008.x>.
- [71] Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, McNeill A, Cook D, Ratliff NB, et al. The Impact of CytoGam on Cardiac Transplant Recipients With Moderate Hypogammaglobulinemia: A Randomized Single-Center Study. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1766–9. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.016>.
- [72] Carbone et al. - 2007 - The Potential Impact of Substitutive Therapy With .pdf n.d.
- [73] Sarmiento E, Diez P, Arraya M, Jaramillo M, Calahorra L, Fernandez-Yañez J, et al. Early intravenous immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic heart transplant recipients: results of a clinical trial. *Transpl Infect Dis* 2016;18:832–43. <https://doi.org/10.1111/tid.12610>.
- [74] Bourassa-Blanchette S, Knoll G, Tay J, Bredeson C, Cameron DW, Cowan J. A national survey of screening and management of hypogammaglobulinemia in Canadian transplantation centers. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2017;19. <https://doi.org/10.1111/tid.12706>.
- [75] Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Grant W, Morris MC, Schmidt CM, et al. Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant* 2014;28:1249–55. <https://doi.org/10.1111/ctr.12458>.

- [76] Hoang J, Krisl J, Moaddab M, Nguyen DT, Graviss EA, Hussain I, et al. Intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with mild to moderate hypogammaglobulinemia and infection. *Clin Transplant* 2022;36:e14571. <https://doi.org/10.1111/ctr.14571>.
- [77] Clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) - Scientific guideline | European Medicines Agency n.d. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-scientific-guideline#current-effective-version-section> (accessed June 23, 2024).
- [78] Eberhardt TE, Kim DH, Nethersole S, Pearson GJ. Assessment of immunosuppression induction with basiliximab compared to antithymocyte-globulin in adult heart transplant patients. *Clin Transplant* 2024;38:e15332. <https://doi.org/10.1111/ctr.15332>.
- [79] 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* 2014;134:116–26. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>.
- [80] 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* 1994;13:374–8. <https://doi.org/10.1007/BF01971993>.
- [81] Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E, et al. The Potential Impact of Substitutive Therapy With Intravenous Immunoglobulin on the Outcome of Heart Transplant Recipients With Infections. *Transplant Proc* 2007;39:2385–8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.050>.
- [82] Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodriguez-Molina JJ, Navarro J, Fernandez-Yañez J, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant* 2012;26:E277–83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2012.01653.x>.
- [83] Hoang J, Krisl J, Moaddab M, Nguyen DT, Graviss EA, Hussain I, et al. Intravenous immunoglobulin in heart transplant recipients with mild to moderate hypogammaglobulinemia and infection. *Clin Transplant* 2022;36:e14571. <https://doi.org/10.1111/ctr.14571>.

AUTEUR : Lauwerier Nicolas

Date de soutenance : 11/10/2024

Titre de la thèse : Prévalence, facteurs de risque et impact clinique de l'hypogammaglobulinémie dans la première année post-transplantation cardiaque

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Maladies infectieuses et tropicales

Mots-clés : transplantation cardiaque, hypogammaglobulinémie, risque infectieux

Résumé :

Contexte : L'hypogammaglobulinémie (HGG) semble fréquente chez les transplantés cardiaques et pourrait jouer un rôle crucial dans le risque infectieux et la survie de ces patients. Le but de notre étude était de décrire la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences cliniques de l'hypogammaglobulinémie au cours de la première année de transplantation cardiaque.

Matériel/méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été conduite chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque au CHU de Lille entre 2018 et 2022. Les patients ont été suivis pendant 1 an après la transplantation ou jusqu'à leur décès. Ils ont été classés en trois groupes en fonction du taux d'IgG le plus bas au cours du suivi : normal ($\text{IgG} > 7 \text{ g/L}$) ; HGG légère ($7 \geq \text{IgG} > 4,5 \text{ g/L}$) ; et HGG sévère, ($\text{IgG} \leq 4,5 \text{ g/L}$). Les infections et l'évolution des patients ont ensuite été comparées.

Résultats : Quatre-vingt-trois patients ont été inclus dans l'analyse finale. La prévalence de l'HGG était très élevée à 3 mois (94%) mais diminuait avec le temps (45% à un an). L'HGG sévère était significativement associée à la survenue d'au moins deux infections toutes causes confondues ($p=0,003$) et à la survenue d'infections bactériennes ($p=0,016$). Un faible taux d'IgM semblait être associé à au moins une infection bactérienne ($p=0,057$). L'âge avancé s'est avéré être le seul facteur prédictif de l'HGG ($\text{OR } 1.039 [1.002;1.077]$). Les infections étant survenues précocement (médiane 145 jours [IQR 79-230]), une prophylaxie spécifique doit être discutée rapidement après la transplantation. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le rejet. Le taux de mortalité n'a pas pu être étudié statistiquement.

Conclusion : La prévalence de l'HGG est élevée à un stade précoce de la transplantation cardiaque. Seules l'HGG sévère et le déficit en IgM ont été associés aux infections multiples et bactériennes.

Composition du Jury :

Président : Pr Karine FAURE

Assesseurs : Dr Fanny VUOTTO, Dr Céline GOEMINE, Dr Guillaume LEFEVRE

Directeur de thèse : Dr Sarah STABLER