

**JNI** 25<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024

**DEAUVILLE**  
et la région Normandie

**DEAUVILLE**  
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



*Symposium GRIFOLS : Les immunoglobulines enrichies & hyperimmunes en infectiologie en France : quand y penser ?*

# La supplémentation IgA/IgM chez un patient déficitaire, première illustration dans le DICV



**Dr Guillaume LEFEVRE**

MCU-PH Immunologie CHU LILLE

Institut d'Immunologie & LBMR Déficits Immunitaires Primitifs

Immunologie – Médecine Interne & Centre constitutif CEREDIH CHU Lille



# Liens d'intérêts

- ❖ Grants recherche      Biotest – Grifols, LFB, Takeda, CSL Behring, Octapharma, Vitalaire
- ❖ Congrès, Sympo      LFB, Takeda, Biotest – Grifols, Octapharma
- ❖ Expertises, consulting      Biotest-Grifols, Takeda, LFB

# Plan

- ❖ Le « DICV ».. Qu'est-ce que c'est ?
- ❖ Cas clinique: Juliette 40 ans
- ❖ Substitution par Ig polyvalentes enrichies en IgA et M: données préliminaires françaises

# Le déficit immunitaire commun variable ou DICV

## Q1. Concernant le DICV, quelles propositions sont exactes ?

1. Le risque infectieux porte principalement sur les infections ORL et pulmonaires bactériennes
2. Les complications digestives sont uniquement de nature infectieuse
3. Une polyadénopathie et une splénomégalie associées à une hypogammaglobulinémie doivent faire évoquer un lymphome
4. Le déficit en AC associe un déficit en IgG et en IgA
5. Une électrophorèse des protéines et une immunofixation sérique suffisent à faire le diagnostic

VOTER

# Le déficit immunitaire **commun** variable ou **DICV**

## Critère de classification (vs diagnostic) du DICV

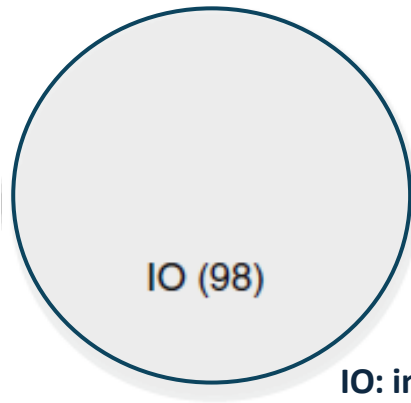


European Society  
for Immunodeficiencies

1. Déficit en IgG et en IgA +/- IgM
2. Susceptibilité aux infections bactériennes (ORL/pulmonaires) et/ou, auto-immunité (PTI +++), et/ou, granulomatose ou lymphoprolif° polyclonale des OLS (ADP, SMG), pulmonaire ou digestive
3. Défaut de réponse vaccinale et/ou de B mémoire switchés
4. Exclusion des causes secondaires d'hypogamma: LLC, myélome, lymphome, syndrome néphrotique, corticoïdes, anti-épileptiques

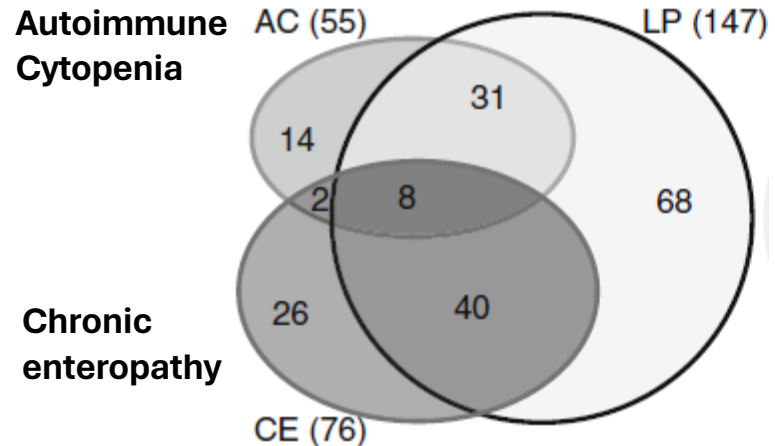
# Le déficit immunitaire commun **variable** ou **DICV**

Adapté de Mouillot et al, JCI, 2010



IgG et A ↓↓  
Infections ORL / respi bactériennes seules  
Peu / pas d'anomalies B et T  
*Substitution IgG efficace*

**Lymphoprolifération**  
(ADP, SMG, granulome, *lymphome*)



IgG, A et M ↓↓↓↓  
Inf° bactériennes ORL / respi +++ , DDB +++  
Inf° digestives (giardia, C jejuni, v. entériques)  
Hépatopathies +++  
B et/ou B mémoires ↓↓, T CD4 ou TCD4 naïfs ↓↓  
*Cortico, IS, Substitution IgG +/- efficace*

# Juliette, 40 ans

## ❖ Diagnostic de DICV posé en 2012

- IgG et A  $\approx$  0, IgM abaissées
- Infections ORL, bronchites bactériennes, PFLA, DDB
- Hépatopathie => Cirrhose avec HTP sur HNR  
+/- séquelle hépatite auto-immune de l'enfance
- SMG +++
- B mémoires switchés effondrés puis B effondrés , T CD4 140 / mm<sup>3</sup>



Scanner 2022

## ❖ Année 2022: sous Hizentra (résiduel IgG 8- 9g/L) + Wellvone + Azithro 250x3/semaine

- Encombrement bronchique chronique + surinfections bactériennes ++
- 4 PFLA dans l'année (RP ou scanner tho)
- 1 ECBC+ à pneumocoque
- Otites x2
- Sinusites bactériennes sur RSC
- Au total:  $\approx$  1 ATB /mois malgré prophylaxie et des Ig polyvalentes

# Le traitement substitutif par Ig polyvalentes conventionnelles

## Concernant les Ig polyvalentes, quelles propositions sont exactes ?

1. Elles ne contiennent que très peu d'IgA et d'IgM par crainte des réactions allergiques
2. L'objectif est d'obtenir un taux d'IgG  $> 8\text{g}$  chez tous les patients
3. Le risque d'anaphylaxie justifie de recourir aux préparations « sans IgA » chez les patients n'ayant pas d'IgA sériques détectables
4. L'efficacité des Ig administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse est comparable
5. Elles permettent d'empêcher les infections bactériennes et la progression des bronchectasies chez tous les patients

VOTER





# Les « allergies aux IgA »: mythe ou réalité ?

**ViDAL**

## Des libellés des produits...

« Hypersensibilité »

« Anaphylaxie »

« les vraies réactions allergiques sont rares »

Mise en garde voire contre-indications en cas de déficit sélectif en IgA et AC anti-IgA

## ... qui soulèvent des questions...

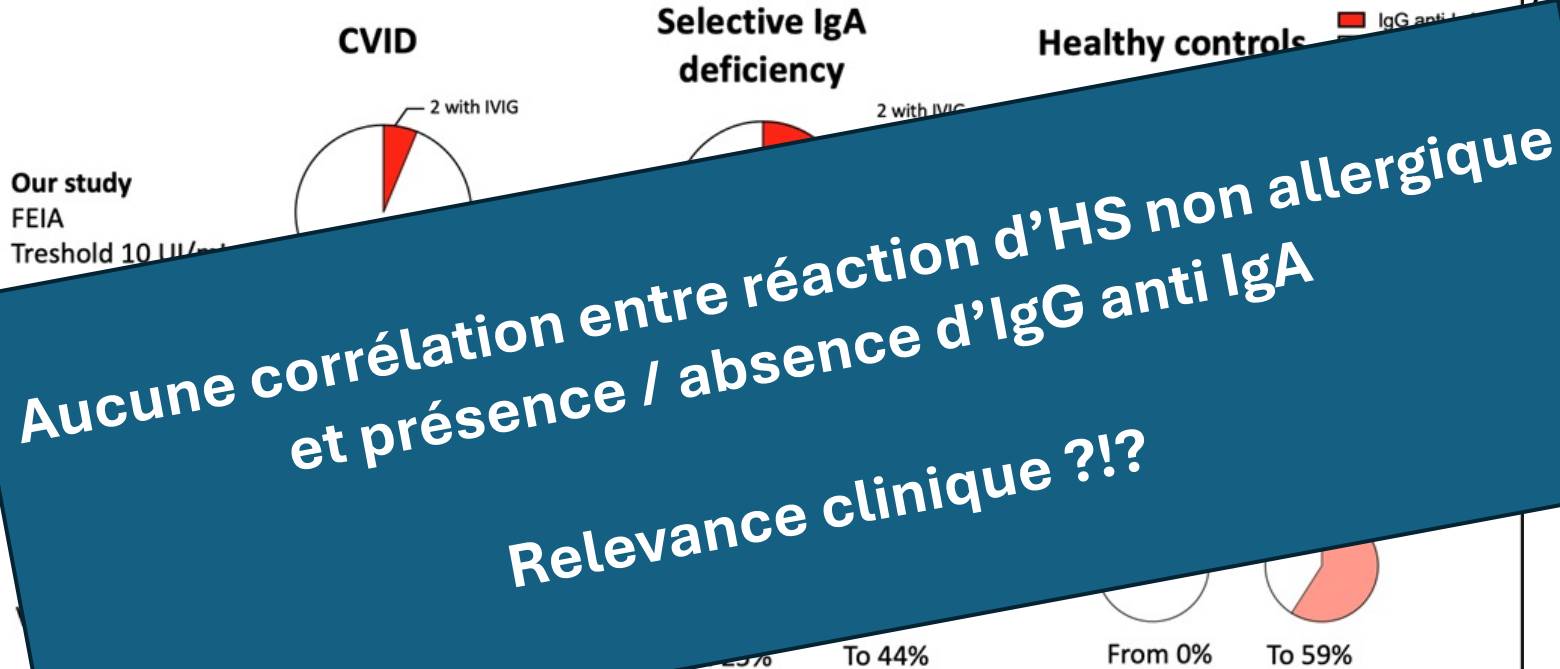
Les allergies / anaphylaxie ... IgE médiée (pas IgG ?)

Chez des patients.. qui ne produisent pas d'AC ?

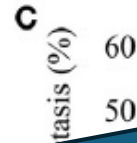
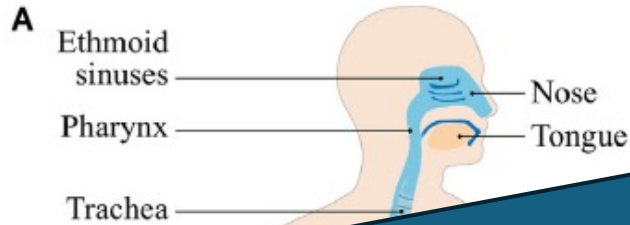
# Les « allergies aux IgA »: mythe ou réalité ?



Dr Aurore COLLET



# Les IgG seules ne suffisent pas à tous les patients



**Persistance des infections respiratoires hautes / basses  
dans les XL-agamma malgré Ig conventionnelles,  
et dans les DICV avec IgA et M effondrées**

Chapel and Cunningham-Rundles, BJH 2009 - Shillito B and Gennery A, Clin Immunol 2017 - Plebani et al. Clinical Immunol 2002 - Howard et al. Clin Immunol 2006 - Hurst et al. J Clin Immunol 2014 - Resnick et al. Blood 2012

Bronchiectasis

increased mucus

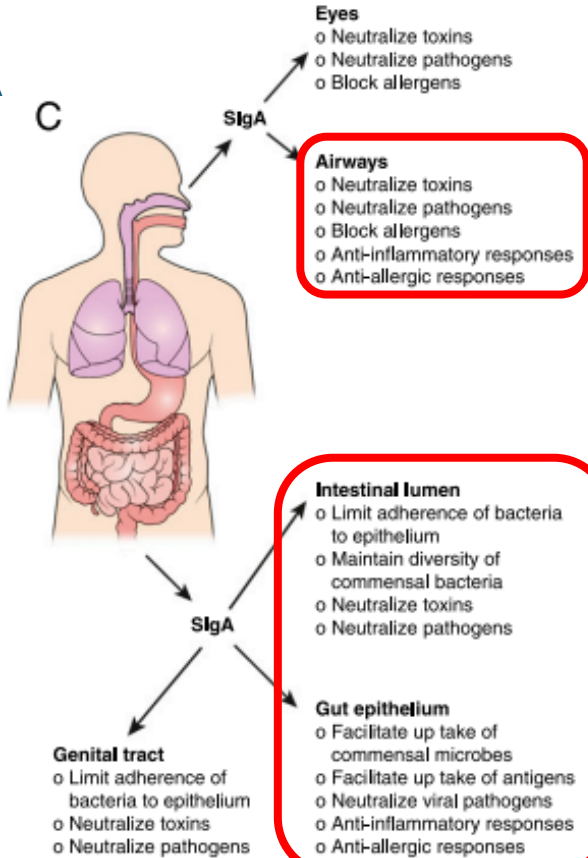
Alveoli  
Bronchioles

Normal bronchus

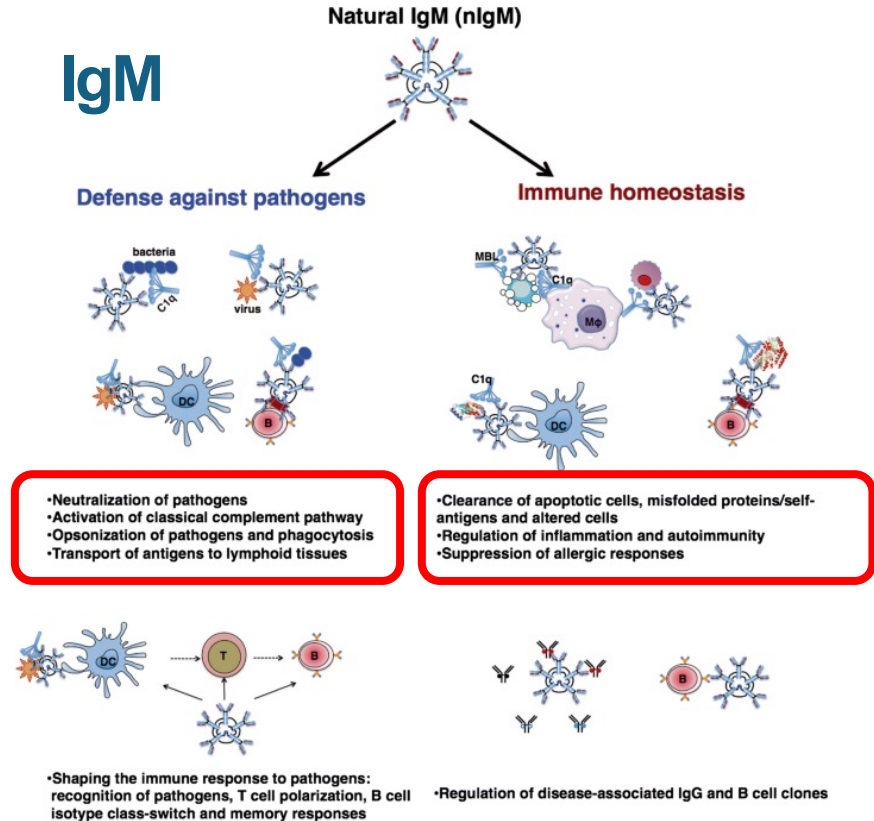
Baumann et al. Front Immunol 2018,  
d'après Quinti et al. J Clin Immunol (2011)

# Les IgG seules ne suffisent pas à tous les patients

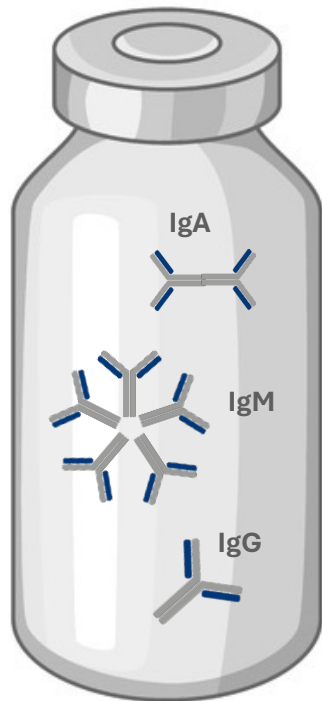
## IgA



## IgM



# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1er patients français



76% IgG, 12% IgA, 12% IgM



## Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Accès compassionnel - Solution d'Ig enrichies en IgA et IgM

### Critères d'octroi

Traitement de substitutions chez les patients présentant :

- un déficit immunitaire primitif responsable d'un défaut de production d'anticorps caractérisé par un taux d'IgA et/ou IgM sérique  $< 0,07$  g/L,
- ET des infections graves ou récurrentes en échec d'un traitement antibiotique et malgré un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes conventionnelles bien conduit.

# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

## ❖ Patients n=12

- DICV n=6
- XL-Agammma n=4
- Déf. Combinés n=2

## ❖ Problématiques infectieuses:

- DDB diffuses n=7
- Eligibles à TX pulmonaire n=2
- Greffé pulmonaire n=1 (avril 2023).
- Infections respi hautes/basses récurrentes n=12
- Infections digestives
  - Giardia n=2
  - Aichi virus n=1
  - Campylobacter j. n=2
  - Norovirus n=1

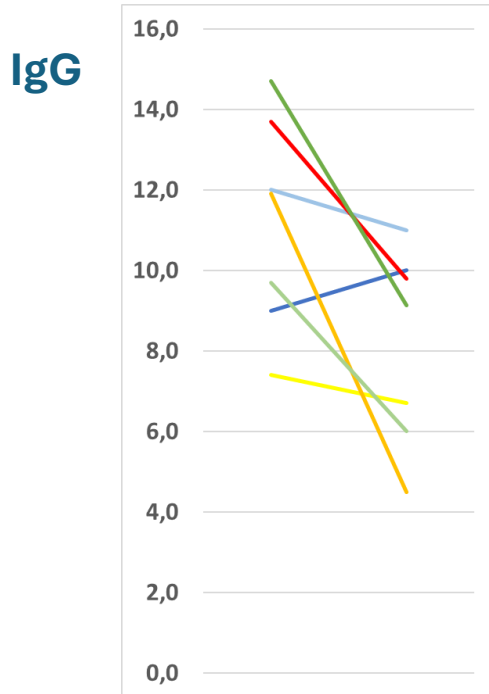
# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

- ❖ **Effets secondaires n=6/10** *(2 initiations en cours)*
  - **Réactions d'hypersensibilité non allergiques**

immédiate	n=1
retardée	n=5
  - Et une neutropénie fébrile (non imputable) n=1
  
- ❖ **Arrêt du traitement n=5/10**
  - ❖ Hypersensibilité n=2
  - ❖ Choix personnel / fréquence des injections n=1
  - ❖ Choix personnel / neutropénie n=1
  - ❖ Inefficacité sur Aichi virus + hypersensibilité n=1

# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

❖ Taux d'Ig sériques à J14 avec schéma Penta / 2 semaines



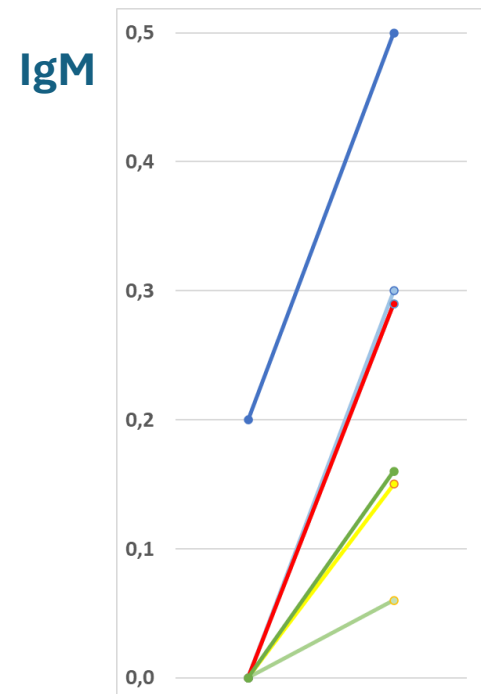
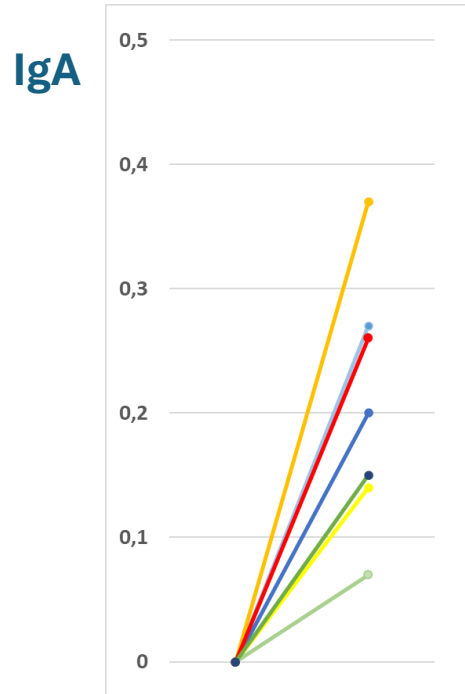
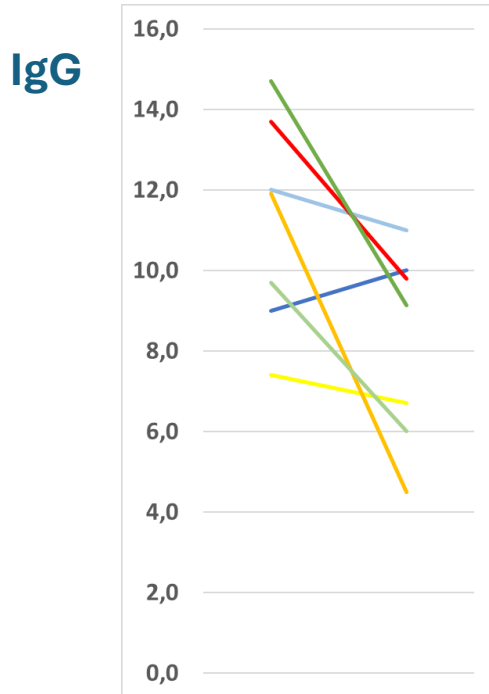
## Difficultés à adapter les doses

- Patients qui ont de gros besoins en IgG versus Ig totales 5%
- Erreurs de calcul



# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

❖ Taux d'Ig sériques à J14 avec schéma Penta / 2 semaines

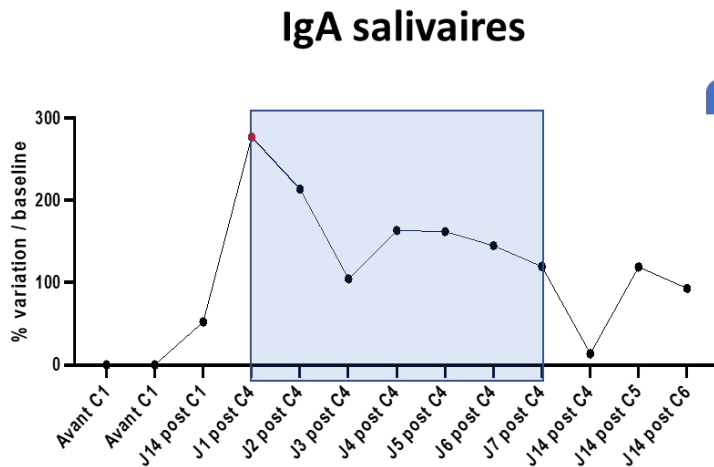


# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

## ❖ Taux d'Ig salivaires après Penta / 2 semaines

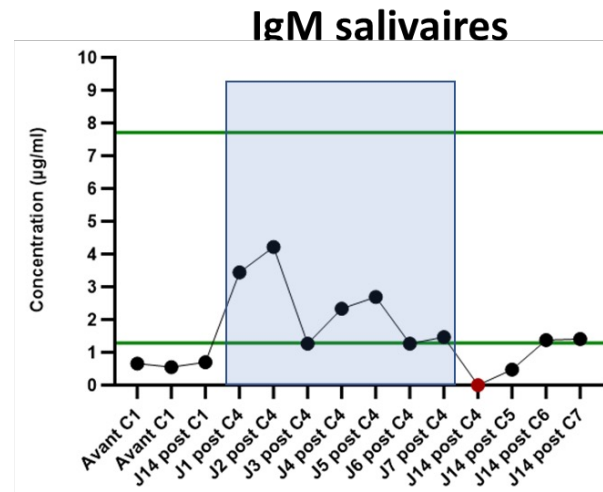
Ex 1.  
patiente DICV

J1 – J7 cure



Taux maximal : **8.2 µg/mL**

Sujets contrôles: 93-974 µg/mL



Taux maximal : **4,2 µg/mL**

Sujets contrôles: Lim sup/inf

# Ig enrichies en IgA/M dans les DIP sévères: 1ers patients français

## ❖ Efficacité clinique: difficile à évaluer

- patients parmi les + sévères, DDB & durées de suivi courtes
- 5 patients avec 6 à 15 mois de suivi:
  - 3 à 4 améliorations modérées (au mieux) ?
    - Moins d'infections graves ?
    - Persistance portage et/ou récurrence Haemophilus (n=4), Aichi virus (n=1), Giardia (n=1), Campylobacter jejuni (n=2)
    - 1 infection à Mycobacterium chimerae sur DDB
  - 1 voire 2 améliorations spectaculaires:
    - **Juliette**: plus de toux sur DDB, plus de RSC ; 1<sup>ère</sup> infection significative = 1 bronchite à Hi à 12 mois
    - **Patient Bordeaux**: amélioration spectaculaire des SF digestifs + reprise poids malgré persistance Giardia (=> Quinacrine), une récurrence à Campylo jejuni

# DISCUSSION

## ❖ Tolérance

Et acceptables vs autres IgIV ... !?  
Tolérance débit jusqu'à 150 ml/h et adapté à HDJ  
Passage à domicile : possible en HAD (n=2)

## ❖ Efficacité

Probable !?  
Bénéfice IgA/M : traitement de référence des DIP graves ??

## ❖ Limites

Patients gravissimes  
Ig à 5% => gros volumes nécessaires  
Fréquence des infections vs infections graves ?  
Quid du répertoire Penta vs pathogènes ?

## ❖ Schéma de traitement 7j ? 10j ? 14j ?

# CONCLUSION

Parmi ces propositions, que pouvons-nous retenir de l'utilisation des Ig enrichies en IgAM ?

1. Le médicament n'est disponible qu'en accès compassionnel avec PUT
2. Il est destiné aux patients ayant un DICV responsable d'un défaut de production d'AC caractérisé par un taux d'IgA et/ou d'IgM sérique  $<0,07\text{g/L}$  et souffrant d'infections graves ou récurrentes en échec d'ATB et malgré un traitement substitutif par des Ig polyvalentes conventionnelles bien conduit
3. Il est contre-indiqué en présence d'IgG anti-IgA (dosage préalable obligatoire)
4. La tolérance du produit semble acceptable au regard de la quantité d'IgA et M et du risque allergique « théorique »
5. Les modalités d'action ne sont pas encore parfaitement connues
6. L'efficacité d'IgA ou d'IgM vis-à-vis de certains pathogènes d'intérêt restent à établir
7. Des études contrôlées seront nécessaires pour démontrer son efficacité, sa tolérance et les mécanismes d'action dans les DIP avec déficit en AC

VOTER



# MERCI DE VOTRE ATTENTION & PARTICIPATION

**Equipe BIOTEST/GRIFFOLS**

**Dr Guillaume Rondeau, Dr Aurélie Hubert, Mme Sandrine Fiacre**

**Lille Méd Interne**

**Dr Emmanuel Ledoult, Dr Sébastien Sanges, Iris Bruneau**

**Infectiologie**

**Dr Sarah Stabler**

**Laboratoire d'Immunologie**

**Dr Aurore Collet et Floriane Mirgot (ARC),**

**Sandrine Poizot (TL), Emeline Delaunay (PhD), Dr Mathieu Tronchon, Dr Stéphanie Rogeau**



**Dr Aurore COLLET**

**Hôpital Pitié-Salpêtrière – Pr Guy Gorochov**

**Hôpital Saint-Louis, Paris – Pr Claire Fieschi, Dr Jehane Fadlallah, Dr Marion Malphettes**

**CHU La Timone, Marseille – Pr Nicolas Schleinitz, Dr Lionel Galicier**

**Hôpital Necker, Paris – Dr Morgane Cheminant, Pr Felipe Suarez, Dr Alexandra Serris, Dr C Mellenote**

**CHU Bordeaux – Chloé Dumas de la Marque, Dr Claire Tinevez, Pr J-François Viillard**

**CHU Nantes – Dr Tanguy Le Scornet, Pr Antoine Néél**

**CH Granville – Dr Anne-Sophie Bravard**

**CH Béthune – Dr A Ampère – Dr T Stoup**



**Dr Emmanuel LEDOULT**