



**JNI** 14<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand  
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au  
vendredi 14 juin 2013  
Polydome, centre d'expositions  
et des congrès



# Prophylaxies anti-infectieuses au cours des Déficits Immunitaires Héréditaires: Recommandations CEREDIH

Claire AGUILAR  
Service des Maladies infectieuses et Tropicales  
Hôpital Necker

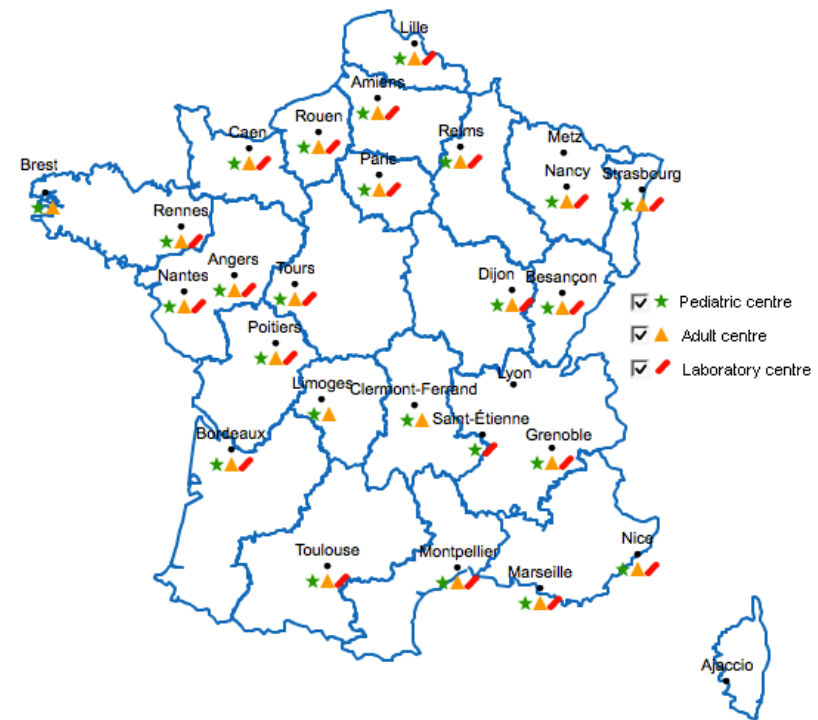


14<sup>es</sup> JNI, Clermont-Ferrand  
du 12 au 14 juin 2013

# CEREDIH : CEntre de REference des Deficits Immunitaires HéRéditaires

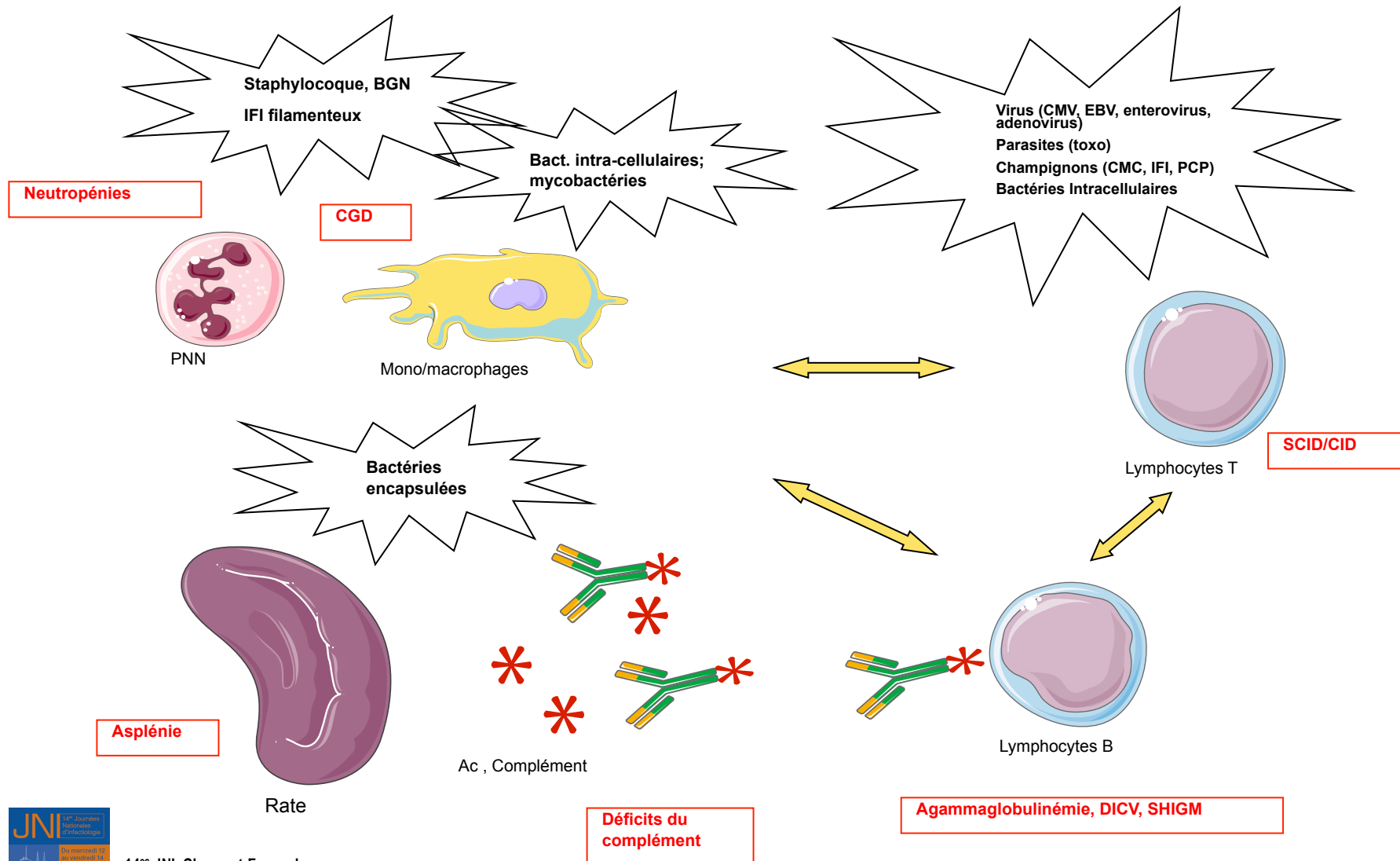
- Créé en 2005
- Missions
  - Structurer la prise en charge des patients atteints de DIH
  - Améliorer les connaissances et les pratiques
- Cohorte

5040 patients enregistrés, dont 3500 vivants (prévalence 5,27 pour 100 000h)



19 centres de compétence

# Déficits immunitaires Héréditaires: rappels



# Prophylaxies anti-infectieuses au cours des DIH

- Infections = principale cause morbi-mortalité au cours des DIH
- Phénotype infectieux variable en fonction du déficit immunitaire

## → Intérêt de mesures prophylactiques adaptées

- Chimio prophylaxies, immunoprophylaxies, vaccinations, mesures environnementales
- Efficacité/ Effets secondaires
- Déficits rares : parfois peu d'études

# Elaboration des recommandations : méthodologie (1)

Coordination du projet: Claire Aguilar, Nizar Mahlaoui, Olivier Lortholary

## 1° Revue de la littérature sur infections et prophylaxies au cours des DIP

- Granulomatose Septique Chronique
- Neutropénies Chroniques
- Déficits en facteurs du complément
- Asplénie
- DICV et déficits en sous-classes
- Agammaglobulinémie
- Syndromes hyper IgM
- Déficits Combinés Sévères
- Déficits Combinés
- Syndrome de Job-Buckley
- ALPS
- Ataxie-Télangiectasie
- Syndrome de Di-George
- Syndrome de Wiskott-Aldrich

## 2° Relecture de chaque chapitre par un expert (= Groupe de Travail)

- Stéphane Blanche
- Olivia Chandesris
- Hélène Coignard
- Jean Donadieu
- Alain Fischer
- Fanny Lanternier
- Capucine Picard
- Marion Malphettes
- Felipe Suarez

# Elaboration des recommandations : méthodologie (2)

## 3° Relecture de l'ensemble du document par le groupe de relecture

- Vincent Barlogis
- Stéphane Blanche
- Emilie Catherinot
- Olivia Chandesris
- Hélène Coignard
- Paul-Henri Consigny
- Jean Donadieu
- Alain Fischer
- Arnaud Jaccard
- Fanny Lanternier
- Odile Launay
- Marc Lecuit
- Vincent Le Moing
- Marion Malphettes
- Florence Moulin
- Eric Oksenhendler
- Isabelle Pellier
- Capucine Picard
- Jean-Louis Stephan
- Felipe Suarez

## 4° Gradation des recommandations

Proposition de gradation sur le modèle de recommandations européennes de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)

- force de recommandation (A à D)
- niveau de preuve (I à III)

## 5° Rédaction du document final

- En Français pour mise en ligne sur le site du CEREDIH (version longue + version courte)

# Exemple : Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV)

- **Déficit immunitaire humoral:** → **IgG et IgA +/- IgM**
- **Révélation à l'âge adulte** (*Chapel H., Blood 2008* Registre européen: âge médian 1eres manifestations 24 ans)
- **Infections:**
  - Infections ORL et bronchiques récidivantes; pneumopathies, méningites, septicémies germes encapsulés (***Streptococcus pneumoniae* +++**)
  - Infections digestives: *Campylobacter sp.*, *Giardia intestinalis*
  - **Attention: DICV + IO ou  $CD4 < 200/mm^3$  = «Late Onset Combined Immune Deficiency»**  
*Malphettes et al. CID 2009.* 8% des patients dans la cohorte française DEFI (toxoplasmose, pneumocystose, CMV, MAC...)

# DICV : substitution en Ig

- **Réduction des infections sévères à germes encapsulés** (*Quartier et al. Journal of Pediatrics 1999*: infections sévères 0,4/pt/an avant substitution, 0,06/pt/an sous substitution (>250mg/kg/3 semaines))
- **Dose nécessaire pour prévenir les infections variable en fonction des patients** (*Lucas et al. JACI 2011*; étude rétrospective 22 ans; 90DICV, 17 XLA, 0,2 à 1,2g/kg/mois)
- **Pas de corrélation nette taux Ig/infections** (*Quinti et al. JCI 2011*, Etude multicentrique sur 5 ans; 201 DICV, 101 XLA)
- **Meta analyse : diminution des pneumopathies avec augmentation du taux d'IgG** (*Orange et al. Clin Immunol 2010*: 5 fois plus à 5g/l qu'à 10g/l)  
  
=> Substitution adaptée à la clinique, avec objectif minimal IgG > 5g/l
- **SC=IgIV** (*Thepot et al. JCI 2010*)
- **Infections chroniques persistantes et DDB malgré substitution** (*Quinti et al. JCI 2011*)



# DICV : Antibioprophylaxie

- **Aucune étude**
- **« Candidats »**
  - **Cotrimoxazole**
    - spectre = gram+, haemophilus
    - Bonne tolérance
    - Réduction des infections bactériennes chez VIH (*Di Rienzo, 2001*)
  - **Macrolides** : intérêt dans les DDB
    - Mucoviscidose, y compris sans colonisation à pyo , DDB non muco
    - Effet anti-inflammatoire
- **Indications :**
  - DDB: Azithromycine (250mgx3/semaine)
  - infections modérées persistantes malgré substitution: Cotrimoxazole ou Azithromycine

# DICV avec DDB + Colonisation à pyocyanique

- Pas d'étude dans cette population
- Mucoviscidose : Attitude dans les DDB colonisées à pyocyanique
  - **Antibiothérapie inhalée** : amélioration fonction pulmonaire et fréquence des exacerbations. (*Ryan et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011*)  
Modalités:
    - Tobramycine 300mgx2/J (enfant et adulte)
    - Coli 2MUx2/j 1 mois sur 2
    - Alternance TOBI/Coli
  - **Azithromycine**

# DICV : vaccinations

- **Germes encapsulés** : efficacité probablement limitée, mais
  - Utile pour évaluation fonction humorale;
  - Efficace pour certains patients (*Goldacker et al, Clin Immunol 2007*)
  - Etude Prevenar® puis Pneumo23® en cours
- **Grippe** (*Pedersen et al. Scand J Immunol 2011*)
- **Vaccins vivants** : CI si LOCID

# DICV : Recos CEREDIH (hors LOCID)

	Chimioprophylaxies				Immunothérapie			Vaccins			
	Anti PCP	Anti- bactérienne	Anti- fongique autre que PCP	Anti- virale	Substitution Ig	G-CSF	IF N -γ	Germes encapsulés	Grippe	Vaccins vivants	Autres vaccins (DTP/coq/HBV, HAV)
Modalités		<p><b>Si indiqué**</b>  <b>En l'absence DDB:</b>  <b>Cotrimoxazole (Bactrim®)</b> (enfant: 30mg/kg/j SMX ; adulte 800mg/j)  <b>Si DDB:</b>  <b>Azithromycine (Zithromax®)</b> 250mgx3/sem  <b>Si DDB + pyo:</b>  <b>Azithromycine +ATB inhalés+/- cures IV ***</b></p>			<p><b>Si indication****</b>            SC ou IV <b>dose début 0,4g/kg/3 sem: Objectif résiduelle IgG &gt;5g/l minimum</b> puis augmenter si 1 infection sévère ou &gt;2 infections modérées par an</p>			<p><b>Pneumocoque:</b>            - <i>Enfant &lt; 5ans:</i> Prevenar 13® (cf immunocompétent)            - <i>Enfant &gt; 5ans et adultes:</i> Pneumo 23®; Prevenar 13® puis Pneumo23® si pas de Pneumo23® préalable (ou datant de plus de 2 ans)  <b>Haemophilus b</b>            - <i>Enfant:</i> cf immunocompétent            - <i>Adulte:</i> 1 dose</p>	Annuelle	ROR/ Fièvre jaune	Idem immunocompétent avec évaluation réponse vaccinale
Force reco*	D	B	D	D	A	D	D	A	A	C/C	A
Niveau de preuve*	III	III	III	III	II	III	III	III	III	III/III	III
Commentaire		**Si infections malgré IgG>8g/l et/ ou DDB			<p><b>****Indications:</b>            -IgG&lt;3,5g/l, y compris en l'absence infection            - 1 infection sévère            - &gt;3 infections modérées par an</p>	Sauf si neutropénie associée (cf neutropénies)		Pneumo23® réalisé au cours du bilan diagnostique  Efficacité incertaine de ces vaccinations mais parfois réponse, et pas de contre-indication	Vaccination de l'entourage	<b>ROR</b> efficacité ?; couvert par Ig <b>Fièvre jaune:</b> pas de donnée dans cette population; au cas par cas	Efficacité incertaine de ces vaccinations mais parfois réponse, et pas de contre-indication

# Remerciements

Vincent Barlogis  
Stéphane Blanche  
Emilie Catherinot  
Olivia Chandesris  
Hélène Coignard  
Paul-Henri Consigny  
Jean Donadieu  
Alain Fischer  
Arnaud Jaccard  
Fanny Lanternier  
Odile Launay

Marc Lecuit  
Olivier Lortholary  
Vincent Le Moing  
Nizar Malhaoui  
Marion Malphettes  
Florence Moulin  
Eric Oksenhendler  
Isabelle Pellier  
Capucine Picard  
Jean-Louis Stephan  
Felipe Suarez



[www.ceredih.fr](http://www.ceredih.fr)

Onglet « Téléchargements »

Stéphane Gérart