

Déficits immunitaires primitifs les options thérapeutiques

Dr F. Sarrot-Reynauld

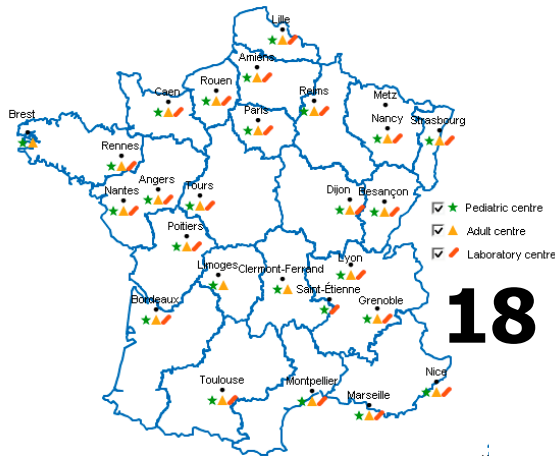
Centre de Compétence
sur les Déficits Immunitaires Héréditaires



CEREDIH <http://www.ceredih.fr>



Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires



Plan National Maladies Rares 2005
1 centre de référence à Paris

**18 centres de compétences labellisés
(pédiatrie / adulte)**

3300 déficits immunitaires primitifs (DIP)

ESiD <http://www.esid.org>



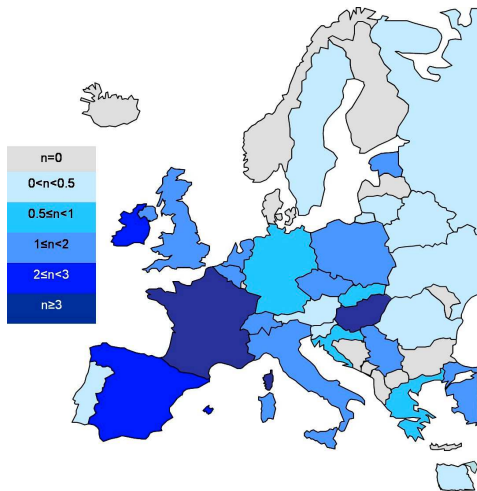
European Society for Immunodeficiencies

créée en 1994

65 centres en Europe

centre français le plus actif

10 747 déficits immunitaires primitifs

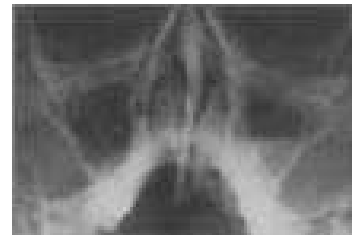


Cas clinique 1

Laurent, 15 ans, lycéen

déficit immunitaire commun variable **Ig G 5 g/l**

infections ORL,
bronchites récidivantes
purpura thrombopénique (splénectomie)



Ig IV 30 g / 3 semaines au CHU

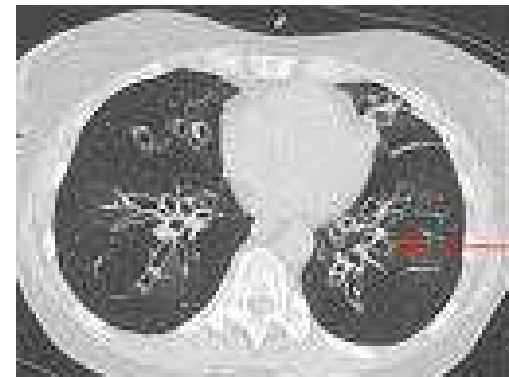
PREDNISONE 30 mg/j, ORACILLINE 2 MU/j

Cas clinique 2

Solène, 32 ans, commerciale

déficit immunitaire commun variable **Ig G 5 g/l**

infections ORL,
bronchites récidivantes
dilatation des bronches



Ig IV 35 g/m au CHU puis SC 7 g/s à domicile
ZITHROMAX 1 cp 1 j/2 en hiver, kinésithérapie

Cas clinique 3

Gaëlle, 27 ans, sœur de Solène

déficit immunitaire commun variable **Ig G 6 g/l**

asymptomatique

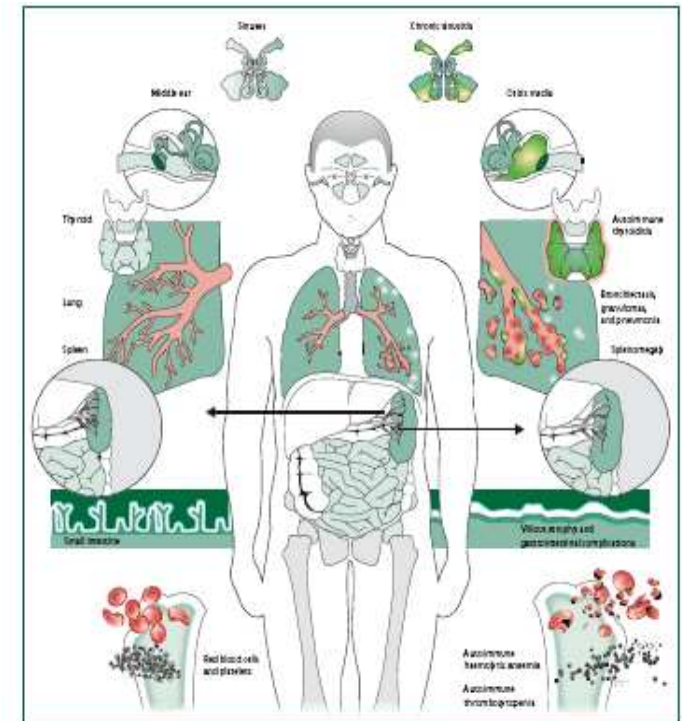
(dépistée dans le cadre de l'enquête familiale)

pas de traitement ; vaccinations

simple surveillance clinique

Traitement des déficits humoraux primitifs

- Substitution en Ig
- Antibiothérapie
- Vaccination
- I°modulateurs/suppresseurs
- Education



d'après Park *Lancet* 2008, 372:489-502

1- Substitution en Ig

cf. Bruton *Pediatrics* 1952, 9, 722-8



« Following the administration of human globulin (3.2 gm. gamma globulin) at monthly intervals, he has been free of pneumococcal sepsis for more than 1 year,

whereas he had experienced clinical sepsis at least 19 times in the previous 4 years »

1- Substitution en Ig



cf. Busse *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109, 1004-10

étude de cohorte 50 DICV

avant et après Ig IV

300-400 mg/kg/3 ou 4 semaines

	avant IgIV (× 1,7 ans)	après IgIV (× 6,6 ans)
1 à 2 PNP	20	8
3 à 7 PNP	11	3
> 8 PNP	11	0
	<hr/>	<hr/>
	42	11

1- Substitution en Ig

- Pour qui ?
- En IV ou en SC ?
- Avec quelle Ig ?
- A quelle dose ?
- A quel rythme ?
- A l'hôpital ou à domicile ?



a- Qui substituer en Ig ?

- Agammaglobulinémie

- HIGM

- DICV

 - ↓ IgG et IgA et/ou IgM

 - ↓ de la réponse Ac (vaccin → taux Ac < x 2)

 - infections bactériennes répétées, bronchites, PNP, DDB

- certains déficits en sous-classes d'IgG

 - si anomalies de réponse aux Ag polysaccharidiques
et si R à l'antibioprophylaxie



b-Quelle voie : IV ou SC ?

- Efficacité et sécurité similaires



cf. Chapel *J Clin Immunol* 2000, 20, 94-100

n = 40, cross-over x 2 ans (Baxter Subcuvia)



- ↓ coût et ↑ qualité de vie avec SC

cf. Fasth *Acta Paediatr* 2007, 96, 1474-8

n = 12, étude ouverte (Baxter Subcuvia)

b- Quelle voie : IV ou SC ?

■ Voie sous-cutanée:

- Si problèmes d'abord veineux
- Si problèmes de tolérance IV
- Si nécessité de perfusions trop rapprochées
- Si besoin d'autonomie du patient

■ Voie intraveineuse (éviter matériel implantés)

- Si thrombopénie

c-Avec quelle Ig ?

- La plus efficace
- La plus sûre
- La plus pratique
- La plus disponible et la moins chère



Gammagard, Kiovig, Octagam,
Privigen, Tegeline ?

Gammanorm, Subcuvia, Vivaglobin ?

c- Avec quelle Ig ?

- La plus efficace
 - Pas d'étude randomisée comparative



Gammagard, Gammanorm, Kiovig,
Octagam, Privigen, Subcuvia,
Tegeline, Vivaglobin ?

c-Avec quelle Ig ?

■ La plus sûre

•Risque allergique:

Si déficit en IgA avec anticorps anti-IgA:
utiliser une Ig déplétée en IgA

Gammagard IV IgA < 2,2 µg/ml



c-Avec quelle Ig ?

■ La plus sûre

- Risque d'insuffisance rénale: **multifactoriel**
rôle du saccharose ?

autres facteurs:



**dose++, âge, IRC, obésité,
HTA, déshydratation,
diabète, hyperviscosité
AINS, IEC...**

- Risque de transmission d'agents infectieux
= risque « théorique »
- Risques autres: thrombose, méningite \forall Ig

c- Avec quelle Ig ?

- La plus pratique

- forme liquide → pas de reconstitution

Kiovig Octagam Privigen / Gammanorm Subcuvia Vivaglobin

- forme liquide et conservable 1 mois à T° ambiante

Kiovig Octagam Privigen / Gammanorm Subcuvia Vivaglobin

- forme plus concentrée → perfusion plus courte

Kiovig Privigen / Gammanorm



c-Avec quelle Ig ?

- La plus disponible et la moins chère
 - selon capacités de production
 - selon stratégies de marché

prix CEPS # 45,9 € le gramme

prix négociés localement



c-Avec quelle Ig IV ?

Nom	Gammagard	Kiovig	Octagam	Privigen	Tegeline
Labo	Baxter	Baxter	Octapharma	CSL Behring	LFB
IgA µg/ml	< 2,2	140	100	25	850
Saccharose	non	non	non	non	oui
Forme	lyophilisée	liquide	liquide	liquide	lyophilisée
Cθ	5%	10%	5%	10%	5%
Q max ml/kg/h	8	6-8	4	4,8-7,2	4
Temps 35 g IV	2,5 h	1,5 h	2,4 h	1,5 h	2,5 h

c-Avec quelle Ig SC ?

Nom	Gammanorm	Subcuvia	Vivaglobin
Labo	Octapharma	Baxter	CSL Behring
Ig A µg/ml	< 82,5	4800	1700
Forme	liquide	liquide	liquide
Cθ mg/ml	165	160	160
Conservation	T° ambiante	T° ambiante	T° ambiante
Posologie hebdomadaire	100-200 mg/kg (100 mg/kg)	100-200 mg/kg (100 mg/kg)	100-200 mg/kg (50-150 mg/kg)
Q max ml/h/site	10-20	10-20	10-22
Temps perfusion patient 60 kg	1 h - 2 sites	1 à 2 h - 2 à 4 sites	1 à 2 h - 2 à 4 sites

d-Dose d'Ig efficace ?

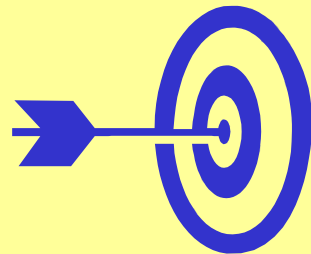
- En général:

- 400 (à 500) mg/kg/3 à 4 semaines IV
- 100 (à 200) mg/kg/semaine SC

- Si DDB, entéropathie exsudative

- 600 à 800 mg/kg/mois cf. Roifman *Lancet* 1987;1:1075-7

taux résiduel d'IgG (après 3 à 6 mois)



> 5 voire 8 g/l

d-Dose d'Ig efficace ?

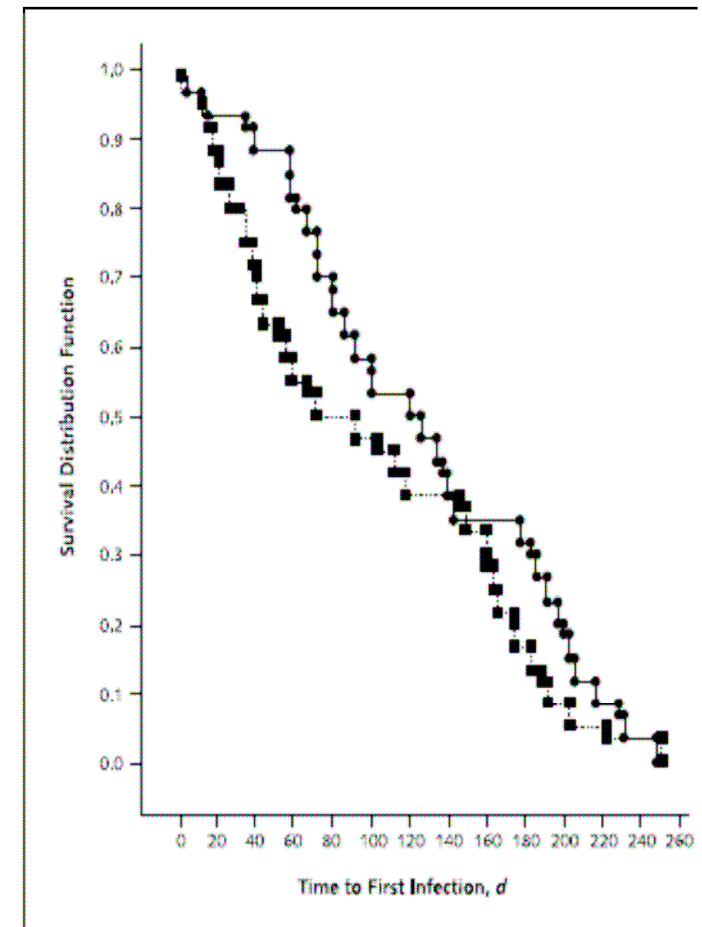
cf. Eijkhout *Ann Intern Med* 2001, 135:165-74

essai randomisé en DA et cross-over
n= 41 hypoglobulinémies

Ig IV 300 à 400 mg/kg/4s ----
 600 à 800 mg/kg/4s —

« because IgG levels differed considerably among patients in the same treatment group, we advocate the use of IgG levels instead of dosage scheme »

Figure 2. Kaplan-Meier estimate of survivor function.

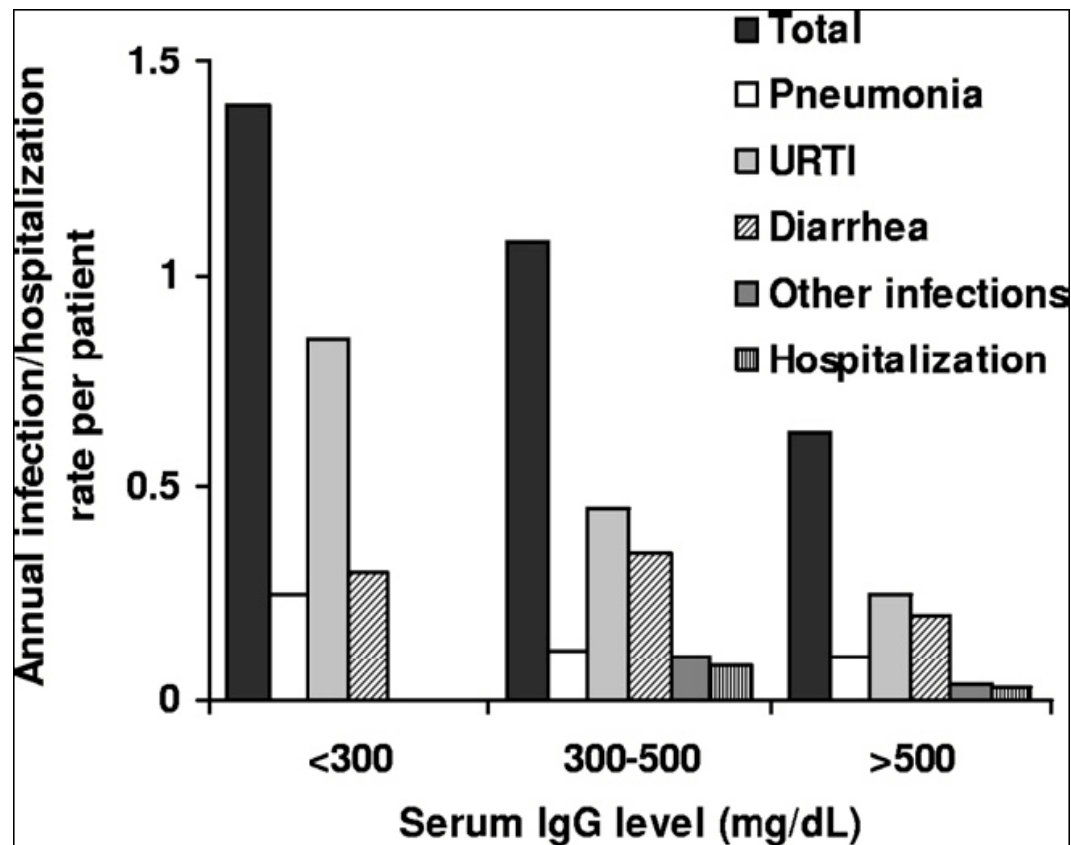


d-Dose d'Ig efficace ?

cf. Bayrakci *Turk J Pediatr* 2005, 47: 239-46

20 DICV :

5 g/l...
un peu juste !



d-Dose d'Ig efficace ?

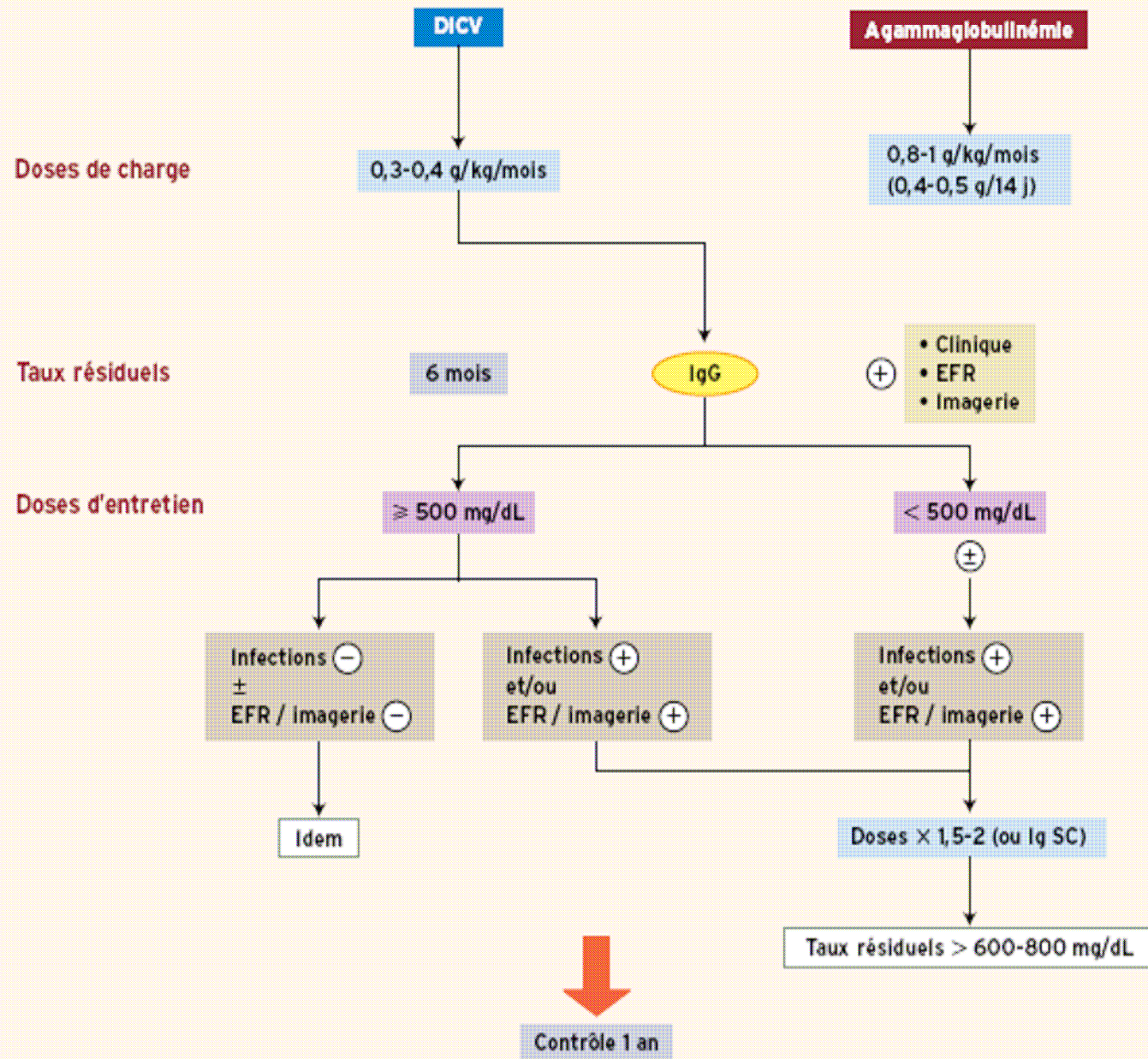
cf. de Gracia *Int Immunopharmacol* 2004, 4:745-53

24 DICV adultes :

	maladie pulmonaire chronique		
	oui	non	
	n= 9	n=15	
taux résiduel d'Ig G en g/l	7,1	8,5	<i>p 0,006</i>

8 à 9 g/l ?

Stratégie de traitement par doses individualisées



e-Rythme d'administration ?

- En IV:

0,5 à 1 ml/kg/h x 30'

puis augmentation jusqu'à 4 à 8 ml/kg/h max



- Toutes les 3 à 4 semaines
- Plus fréquent si grossesse ou infection grave

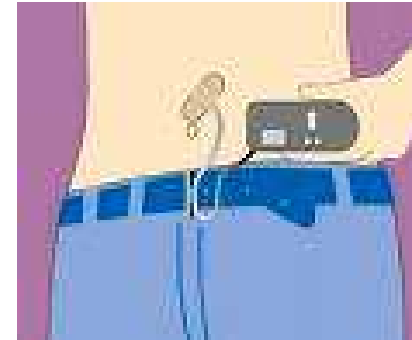
e-Rythme d'administration ?

■ En SC:

- Toutes les semaines avec 1 ou 2 pompes

ex: CRONO super PID

10 à 20 ml/h avec 15 ml/site max



- Tous les jours par « push » 1 ml/min x 10 min
seringue 20 ml, tubulure trifurquée MCTI3606-SS MarCal,
aiguille 27G x 6 mm
cf Shapiro J Clin Immunol. 2010;30(2):301-7



f- A l'hôpital ou à domicile ?

- **Traitement initial:**
 - toujours à l'hôpital (minimum 4 injections)

- **Traitement ultérieur:**
 - possible à domicile après éducation du patient
 - IV: nécessité d'une IDE et d'une tierce personne
 - SC: pas besoin d'IDE

f- A l'hôpital ou à domicile ?

cf. Debré *Presse Med* 2004, 33:682-8

13 patients, 218 perfusions IV à domicile
(patients sélectionnés, éducation des malades et des familles)

10 patients: aucun problème

3 patients: difficultés d'abord veineux
(2 cas: retour CHU)



2-Antibiothérapie



■ Curative

cf. Yong *Immunol Allergy Clin N Am* 2008, 28:367-86

- **probabiliste, sans délai après HC et ECBC**
- adaptée / germes du sujet **pneumo, HI, moraxella**
- AUGMENTIN, ROCEPHINE, TAVANIC, ZITHROMAX
- faire « tourner » pour éviter les résistances
- 10-14 jours pour bronchite, 14 j pour sinusite
- cures alternées si DDB ou pullulation digestive
- FLAGYL si giardiase

2-Antibiothérapie



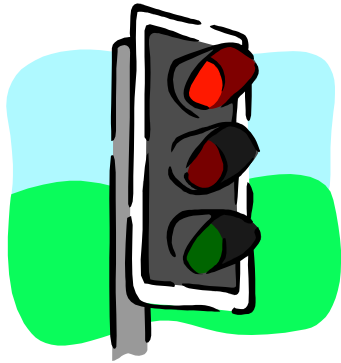
- **Prophylactique (pas de consensus)**

cf. Yong *Immunol Allergy Clin N Am* 2008, 28:367-86

- pour certains déficits en sous-classes non substitués
- avant toute chirurgie ou soin dentaire (comme EI)
- sinon en cas d'infection grave ou plus de 3 fois/an malgré un taux résiduel d'Ig G satisfaisant
- AMOXICILLINE, BACTRIM ou ZITHROMAX
ex: ZITHROMAX 250 mg 1 j/2 oct-nov à mars-avril

3- Vaccination

cf. Park *Lancet* 2008, 372: 489-502

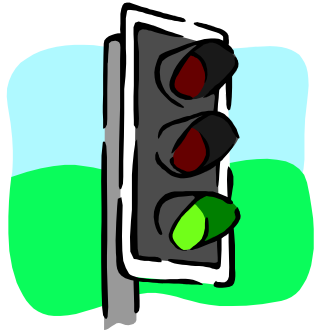


**pas de vaccin vivant atténué
ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune
si déficit cellulaire associé**



**toujours contrôler
les sérologies post-vaccinales**





3- Vaccination



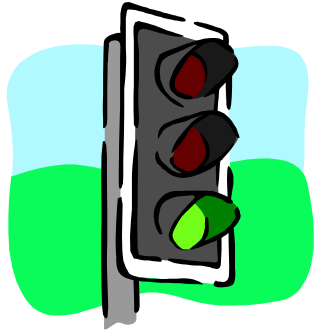
■ Vaccins vivants :

possibles si réponse T normale
à faire à distance des Ig

varicelle

ROR (rougeole, oreillons, rubéole)

fièvre jaune



3- Vaccination



■ Vaccins non vivants : coqueluche

grippe (tous les ans)

vacciner par PNEUMO-23 (polysaccharidique non conjugué)

puis refaire sérologie,

si bonne réponse aux sérotypes 1, 5 et 7,

proposer les vaccins polysaccharidiques conjugués:

pneumo (PREVENAR sérotypes 4,6,9,14,18,19,23),

méningo, hemophilus

hépatite A : possible (à distance des Ig)

cf Goldacker *Clin Immunol* 2007, 124, 294-303

4- I°modulateurs /suppresseurs

- Quand ?
 - autoimmunité, granulomatose, lymphome, cancer...
- Quoi ?
 - corticoïdes, IS, anti-CD20, splénectomie, chimio
- Comment ?
 - au cas par cas, en intégrant le risque infectieux

splénectomie → ORACILLINE 2 MU/j

5- Education

■ Information patient

- vis à vis de la maladie:
plaquettes d'information
CEREDIH et association IRIS

<http://www.associationiris.org>

<http://www.cvid.info/>

- vis à vis du traitement:
formulaire info / MDS
matériel pédagogique
réunions



Lettre d'information au patient
AVANT TRAITEMENT PAR
UN MÉDICAMENT DÉRIVÉ DU SANG

d'après la Circulaire Ministérielle DGS SQ4 n°98/231 du 09/04/1998

Madame, Monsieur,

Votre état de santé nécessite que l'on vous administre un Médicament Dérivé du Sang.

Qu'est-ce qu'un
Médicament
Dérivé du
Sang ?

- C'est un produit fabriqué à partir du plasma ou du sang humain.
- Comme tout médicament, son utilisation chez le malade n'est autorisée qu'après évaluation par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSaPS), de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité. Il est dispensé par les pharmaciens.
- Comme tout médicament, il peut entraîner des effets indésirables dont vous pouvez parler à votre médecin.

Comment la
sécurité vis à vis
des maladies
infectieuses est-
elle assurée ?

- La sécurité infectieuse est assurée par 3 mesures qui s'additionnent :
 1. la sélection des donneurs de sang,
 2. les tests de dépistage effectués sur chaque don de sang,
 3. le procédé de fabrication. Il comporte des traitements d'élimination et/ou d'inactivation des virus par des méthodes validées, ainsi que des contrôles qui sont effectués à différents stades de la fabrication.

5- Education

■ Carte nationale de soins et d'urgence

Logo of the French Republic (Liberté • Égalité • Fraternité) and the Ministry of Health and Sports (Ministère de la Santé et des Sports), Direction Générale de la Santé.

Carte de soins et d'urgence

Emergency and Healthcare Card

Déficits immunitaires primitifs

Primary Immunodeficiency

Groupe de pathologies génétiques, caractérisées par une atteinte qualitative ou quantitative du système immunitaire, entraînant une susceptibilité accrue aux infections.

Group of different inherited diseases characterised by a quantitative and/or functional defect of the immune system, leading to an increased susceptibility to infections.

Nom de la maladie: <i>(Cadre à remplir par le médecin)</i>	Name of the disease:
.....

Risque de cytopénies et d'infections invasives.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

Logo of the French Republic (Liberté • Égalité • Fraternité) and the Ministry of Health and Sports (Ministère de la Santé et des Sports), Direction Générale de la Santé.

Informations et conseils

Déficits immunitaires primitifs

Primary Immunodeficiency

Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

5- Education

- Protection / risque de contagion
- « Allo docteur » si T°
- Kinésithérapie respiratoire
- Alimentation saine
- Soins dentaires



Prise en charge multidisciplinaire



Carnet de suivi patient

