

Prophylaxie anti-infectieuse dans les déficits immunitaires primitifs

Romain Micol

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Le choix de l'antibiothérapie repose sur le type du déficit immunitaire. À ce jour, aucune étude n'a validé le bénéfice d'une stratégie par rapport à une autre dans une telle population de patients.

Chez les patients ayant un déficit de production d'anticorps

En cas d'infections récurrentes, une antibioprophyllaxie peut être indiquée durant plusieurs mois de l'année. L'antibioprophyllaxie au long cours est prescrite au cas par cas et peut l'être par exemple d'octobre à avril en couvrant les deux bactéries les plus fréquemment en cause : *Hæmophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*.¹ Cette antibioprophyllaxie est indiquée en cas d'infections récurrentes, indépendamment de la vaccination, et doit être adaptée à l'antibiogramme des germes identifiés, grâce à des examens à visée bactériologique (examen cytotactériologique des crachats et éventuellement prélèvement nasopharyngé pour la recherche de pneumocoque). Ces examens doivent être réalisés tous les 6 mois chez les patients ayant des antécédents d'atteintes oto-rhino-laryngées et broncho-pulmonaires, voire tous les 3 mois en cas d'atteintes récurrentes et mal contrôlées. L'antibioprophyllaxie utilise, par exemple, le cotrimoxazole. Il est également possible d'utiliser l'azithromycine ou l'amoxicilline. L'azithromycine pourrait avoir un effet bénéfique anti-inflammatoire chez les patients ayant une dilatation des bronches.² Les céphalosporines de deuxième génération ne doivent pas être utilisées, sauf cas particulier, du fait d'une moins bonne diffusion ; la seule utilisable est le céfuroxime axetil. En cas d'infections symptomatiques à

bactéries multirésistantes, il faut discuter une antibiothérapie intraveineuse et/ou une antibiothérapie en aérosols (associant tobramycine et colimycine) avec le service de maladies infectieuses ayant une expérience chez ces patients. La kinésithérapie respiratoire est particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

La prophylaxie la plus efficace reste bien entendu un traitement substitutif par des immunoglobulines (Ig) pour atteindre une valeur résiduelle d'IgG d'au moins 8g/L.

L'antibioprophyllaxie est nécessaire avant et durant chaque intervention chirurgicale pour prévenir, en particulier, une complication infectieuse au niveau de l'incision. De même, il est possible de prescrire une antibioprophyllaxie avant un geste dentaire à risque ; celle-ci repose alors sur les recommandations de prévention de l'endocardite infectieuse chez les sujets à risque. Tout patient atteint de déficit immunitaire héréditaire et splénectomisé doit recevoir de la pénicilline V (Oracilline) au long cours.

Chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire

Le cotrimoxazole permet une prophylaxie contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* et à *Toxoplasma gondii*. L'indication repose sur le niveau du déficit cellulaire qui, chez les patients ayant un déficit immunitaire combiné sévère, est alors systématique. Le cotrimoxazole est prescrit à la dose de 20 à 25 mg/kg chez l'enfant 3 fois par semaine, ou 800/160 mg 3 fois par semaine ou de 400/80 mg une fois par jour chez l'adulte. Chez l'adulte, il est associé au valaciclovir (500mg/j) en prophylaxie d'une réactivation herpétique ou à virus varicelle-zona (VZV). La kinésithérapie respiratoire est

particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

Chez les patients ayant un déficit de la phagocytose

Ces patients ont un déficit quantitatif des polynucléaires (p. ex. neutropénie congénitale sévère ou syndrome de Kostmann) ou un déficit qualitatif de la phagocytose (p. ex. granulomatose septique chronique).

Les germes les plus fréquemment rencontrés sont *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* et *Candida*. L'itraconazole ou le fluconazole sont utilisés dans le cadre des infections fongiques telles la candidose. L'itraconazole a un spectre plus large avec une activité sur *Aspergillus species* et les dermatophytes ; la surveillance du bilan hépatique en cas de traitement prolongé est réalisée. Une prophylaxie par voie orale associant cotrimoxazole quotidien (20/25 mg/kg chez l'enfant, 800/160mg/j chez l'adulte) et itraconazole (200 à 400mg/j) est quasi systématique. La prophylaxie par itraconazole semble plus efficace que celle par fluconazole chez les patients neutropéniques.³ La kinésithérapie respiratoire est particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

VACCINATION ANTI-INFECTIEUSE

Quelles vaccinations faire et pour quels types de déficits immunitaires ?

Chez les patients ayant un déficit humoral complet (agammaglobulinémie) ou un syndrome d'hyper-IgM et une réponse cellulaire T normale, seules les vaccinations induisant une réponse T cellulaire certaine sont réalisables, car possiblement efficaces : vaccins dirigés contre la grippe, la coqueluche et la varicelle. Pour la varicelle, il convient de vacciner avant le début de la substitution.

Les sérotypes 14, 19 et 23 de *Streptococcus pneumoniae* sont fréquents au cours des infections invasives pneumococques chez

Centre de référence Déficiits immunitaires héréditaires (CEREDIH), groupe hospitalier Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15 www.ceredih.fr

les patients non vaccinés. Ces sérotypes sont contenus dans le vaccin conjugué à 7 valences (Prevenar). Les sérotypes 1, 5 et 7 sont contenus dans le vaccin non conjugué polysaccharidique à 23 valences (Pneumo 23) et non dans le Prevenar. La détermination du taux de ces anticorps spécifiques (1, 5 et 7) permet d'étudier un défaut de réponse aux polysaccharides chez les patients ayant été vaccinés par le Prevenar. En effet, les patients ayant un tel défaut répondent au Prevenar et non au Pneumo 23.

Chez les patients ayant un déficit immunitaire commun variable, il convient d'étudier la réponse aux polysaccharides avant substitution, c'est-à-dire de vacciner par le vaccin antipneumococcique 23 valences et de doser avant et après les sérotypes 1, 5 et 7. Si la réponse est satisfaisante, il est recommandé de vacciner par les vaccins conjugués suivants : vaccin antipneumococcique 7 valences (Prevenar), vaccin antiméningococcique (Menomune), vaccin *anti-Haemophilus influenzae* (Act-Hib ou Hiberix). Si la réponse est insatisfaisante, la vaccination par le Prevenar est néanmoins possible. Chez ces patients, il est possible de vacciner contre l'hépatite A. Toute vacci-

nation doit être contrôlée par un dosage pré- puis post-vaccinal à 21 jours par le dosage d'IgG spécifiques.

Chez les patients ayant eu une transplantation de moelle osseuse, la revaccination contre la diphtérie, l'anatoxine tétanique, les poliovirus, *Haemophilus influenzae* B, le méningocoque C et le pneumocoque (7 puis 23 valences) est indiquée et efficace.⁴ Cette revaccination est alors réalisée à partir du sixième mois en l'absence de réaction du greffon contre l'hôte nécessitant la poursuite d'une immunosubstitution significative. Le vaccin ROR (rougeole-oreillons-rubéole) peut être utilisé 2 ans après la greffe si, et seulement si, la reconstitution immunologique est satisfaisante.

Quelles sont les contre-indications formelles ?

Tous les vaccins vivants atténués (ROR, BCG, fièvre jaune) sont contre-indiqués en cas de déficit cellulaire sévère. Seule la revaccination par le vaccin ROR peut être effectuée après transplantation de moelle osseuse. En cas de déficit en anticorps substitué par immunoglobulines, l'utilisation d'un vaccin vivant atténué (p. ex.

contre la fièvre jaune) est possible et repose sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la vaccination.

1. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* (Baltimore) 2006;85:193-202.
2. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides. An underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21.
3. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005;131:22-8.
4. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44:625-34.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

toires (EFR) et tomodynamométries sont réalisées tous les 6 à 12 mois.

Immunologiques

Le taux résiduel d'IgG permet de moduler le rythme et les doses d'immunoglobulines.

Résultats obtenus

De nombreuses études ont mis en évidence le fait que les immunoglobulines par voie veineuse ont totalement modifié l'histoire clinique des déficits immunitaires communs variables et des agammaglobulinémies, quel que soit l'âge,^{4,5} en diminuant de façon très significative la fréquence et la sévérité des infections bactériennes. Certains ont montré que de fortes doses d'immunoglobulines (500-800 mg/kg/mois) permettant d'obtenir des taux résiduels d'IgG supérieurs à 800 mg/dL étaient plus efficaces que de faibles doses (300-400 mg/kg) pour prévenir à la fois les infections bactériennes et l'altération des fonctions pulmonaires, en particulier chez les patients ayant une maladie chronique pulmonaire sévère.^{5,7} Des

taux résiduels de cet ordre peuvent également être requis en cas de sinusites chroniques ou d'infections à entérovirus.

Par ailleurs, une étude randomisée a montré la même efficacité dans le contrôle des infections sévères et modérées des deux formes d'administration (voie intraveineuse ou sous-cutanée) d'immunoglobulines.⁸ Enfin, le remplacement de la voie intraveineuse par la voie sous-cutanée est possible sans perte d'efficacité dans la prévention des infections, quel que soit l'âge.⁹

Au total, on peut recommander la surveillance en routine de la clinique, du taux résiduel d'IgG, des EFR et de la tomodynamométrie pulmonaire à haute résolution. Cette dernière permet de détecter la progression de la maladie pulmonaire même chez les patients en état stable clinique et spirométrique,^{10,11} celle-ci n'étant pas toujours due à un traitement inadéquat par les immunoglobulines. D'autres traitements, tels que des antibiotiques adaptés à la flore bactérienne et ayant une bonne pénétration bronchopulmonaire, administrés au long cours, notamment en rotation mensuelle, des corticostéroïdes inhalés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des broncho-