



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 1/131

**Date de creation du document final : 11/09/2012**

**Auteurs :**

Dr Claire Aguilar, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*

Dr Nizar Mahlaoui, *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris*

Pr Olivier Lortholary, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*

**Date de validation par le Comité de relecture :**

**Date de parution sur le site : 11/09/2012**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 2/131

## **Prophylaxies anti-infectieuses au cours des déficits immunitaires primitifs**

<b>Introduction</b>	<b>page 3</b>
<b>Matériels et Méthodes</b>	<b>page 4</b>
<u>1) Granulomatose Septique Chronique (CGD)</u>	<b>page 5</b>
<u>2) Neutropénies sévères primitives</u>	<b>page 16</b>
<u>3) Déficits en facteurs du complément</u>	<b>page 25</b>
<u>4) Asplénies</u>	<b>page 35</b>
<u>5) Agammaglobulinémie liée à l'X</u>	<b>page 42</b>
<u>6) Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV), déficits en IgA, en sous-classes d'IgG, en IgM</u>	<b>page 52</b>
<u>7) Syndromes hyper IgM..</u>	<b>page 75</b>
<u>8) Déficits immunitaires combinés sévères</u>	<b>page 84</b>
<u>9) Déficits immunitaires combinés</u>	<b>page 88</b>
A. Généralités	page 88
B. Wiskott-Aldrich	page 90
C. Syndrome de Di George	page 92
D. Ataxie-Télangiectasie	page 93
<u>10) Déficit en STAT3</u>	<b>page 95</b>
<b>Conclusion</b>	<b>page 105</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>page 106</b>
<u>Annexe 1 :</u>	<b>page 130</b>
<u>Annexe 2 :</u> Force des recommandations et niveaux de preuves (d'après les recommandations de L'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease)	<b>page 131</b>

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 3/131

## **INTRODUCTION**

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) exposent à des risques infectieux, variables tant dans leur sévérité que dans leur présentation en fonction de la pathologie sous-jacente. Ces complications infectieuses représentent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de DIP.

La prise en charge doit comporter, lorsque cela est possible, des mesures prophylactiques visant à limiter les risques infectieux. Ces mesures peuvent comprendre plusieurs volets : chimioprophylaxie par antibiotiques et/ou antifongiques, substitution en immunoglobulines, vaccinations, mesures environnementales. L'information du patient et de la famille quant au risque infectieux est également un élément majeur.

Cependant, il existe peu de données dans la littérature sur ces mesures prophylactiques, et les attitudes sont souvent variables d'un centre à un autre. Le but de ce travail est de faire la synthèse des données existantes sur les risques infectieux associés à différents déficits immunitaires primitifs, ainsi que sur les mesures prophylactiques évaluées dans la littérature. Dans le but de permettre une prise en charge plus adaptée et homogène d'un centre à l'autre en France, le Centre National de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires (CEREDIH) a émis des recommandations, basées sur les données de la littérature et les avis de différents experts provenant de différentes disciplines.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 4/131

## METHODES

Nous avons effectué une revue de la littérature sur les infections et les mesures prophylactiques associées aux déficits immunitaires primitifs suivants : granulomatose septique chronique (Chronic Granulomatous Disease, CGD), neutropénies congénitales, déficits en facteurs du complément, asplénie, agammaglobulinémie liée à l’X, déficit immunitaire commun variable (DICV), déficits en sous-classes d’IgG, en IgA, en IgM, déficits de production spécifique d’anticorps, syndromes hyper IgM (SHIGM), déficits immunitaires combinés sévères (Severe Combined Immune Deficiency, SCID), déficits immunitaires combinés (Combined Immune Deficiency, CID) (dont syndrome de Wiskott Aldrich, syndrome de Di George et Ataxie-télangiectasie), déficit en STAT3. Pour chaque déficit immunitaire, le nom était utilisé en mot clé, associé à « infection » et « prophylaxis » + « prévention », sur Pubmed (sans limite de temps).

Nous avons rédigé un premier document comprenant pour chaque déficit immunitaire une synthèse des principales infections associées et les données de la littérature sur les mesures prophylactiques utilisées. Chaque chapitre a été adressé à un expert français désigné par le CEREDIH pour correction. Le document corrigé a ensuite été adressé en totalité à un comité de relecture multi-disciplinaire dont tous les membres sont impliqués dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs (annexe 1). Le comité de relecture s’est ensuite réuni pour discuter les points pouvant faire débat, et procéder à la gradation des recommandations.

Lors de cette réunion, tous les experts disposaient de tableaux à remplir avec la force de recommandation et le niveau de preuve (annexe 2). Celles-ci ont été inspirées des recommandations émises par l’European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) sur la prise en charge des infections à *Candida spp.*

Les recommandations présentées dans ce document sont la synthèse des recommandations émises par les experts.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 5/131

## 1- Granulomatose Septique Chronique (CGD)

La CGD est un déficit immunitaire héréditaire touchant l'immunité innée, affectant le pouvoir microbicide des cellules phagocytaires(270). Ce déficit est dû aux mutations de gènes codant pour les sous-unités d'une enzyme, la Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase), impliquée dans la génération de dérivés toxiques de l'oxygène (253). En effet, le phénomène dit de "burst" oxydatif permet la lyse des agents pathogènes présents dans le phagocyte après leur ingestion.

La maladie peut être transmise sur le mode récessif lié à l'X, en rapport avec une mutation du gène *CYBB* codant pour de l'un des constituants membranaires de la NADPH oxydase, la gp91<sup>phox</sup>, ou sur le mode autosomique récessif, par mutation du gène *CYBA* codant pour l'autre constituant membranaire, la p22<sup>phox</sup>, ou des gènes *NCF* codant pour les composants de la partie cytoplasmique de la NADPH oxydase, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> ou p40<sup>phox</sup> (253, 254). Les formes de transmission autosomique récessive semblent avoir une révélation plus tardive et des manifestations cliniques un peu moins sévères que celles en rapport avec la mutation de gp91<sup>phox</sup>(278, 296). L'activité résiduelle oxydative est corrélée à la survie (162).

La maladie est révélée par des infections répétées, bactériennes et fongiques, survenant fréquemment dès les premiers mois de vie. Elle peut également comporter des manifestations granulomateuses, fréquemment "aseptiques", dues à une réponse inflammatoire excessive causée par un défaut de dégradation des chimiokines pro inflammatoires (139, 270).

### A- Infections

Depuis la description en 1954 d'une hypergammaglobulinémie associée à des infections sévères et récurrentes, puis l'identification plus précise d'une entité initialement nommée « granulomatose fatale de l'enfance » (26) de multiples descriptions des complications infectieuses de la CGD ont été rapportées (36, 95, 99, 101, 150, 174, 188, 200, 203, 264, 278, 296).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 6/131

Les infections les plus fréquentes sont les infections pulmonaires (42 à 79% des patients), les adénites (45 à 53% des patients), les abcès sous-cutanés (20 à 53% des patients), les abcès hépatiques (21 à 32% des patients), les abcès péri rectaux (15 à 28% des patients), les ostéomyélites (12 à 25% des patients), les septicémies (15 à 23% des patients), les abcès cérébraux (3 à 7% des patients), les infections urinaires, les infections digestives.

### a- Infections bactériennes

Parmi les pathogènes les plus fréquemment impliqués, on retrouve des bactéries Gram + :

- *Staphylococcus aureus* est le principal agent pathogène, notamment en ce qui concerne les abcès et les infections cutanés. Dans toutes les séries, il est le germe le plus fréquemment documenté dans les adénites, les abcès sous-cutanés, ainsi que dans les abcès hépatiques. Ainsi dans une étude rétrospective reprenant 61 cas d'abcès hépatiques chez des patients suivis pour CGD, ceux-ci étaient documentés dans 67% des cas et *S. aureus* était retrouvé dans 88% des cultures (177). *S. aureus* est également fréquemment retrouvé dans les prélèvements pulmonaires, parfois associé à d'autres pathogènes.
- Les infections à *Nocardia spp.* semblent relativement fréquentes; une étude rétrospective des données de 150 patients suivis au National Institute of Health (NIH)(74) montrait que 16% d'entre eux avaient eu au moins un épisode d'infection à *Nocardia sp.* (29 épisodes chez 24 patients). L'infection était pulmonaire chez tous les patients, et il s'y ajoutait une dissémination dans 25% des cas (ostéomyélite, abcès cérébral). Dans 21% des cas, il y avait une infection fongique concomitante.

Les bactéries Gram – sont fréquemment en cause :

- *Burkholderia spp.* est un pathogène « classique » chez ces patients (128), impliqué dans des pneumopathies et des septicémies, et représentant une des causes principales de décès d'origine infectieuse .
- *Serratia marcescens* est fréquemment impliqué, notamment dans les ostéomyélites (115).
- *Escherichia coli* et *Salmonella spp.* sont documentés dans les septicémies et les infections urinaires(278).
- *Pseudomonas aeruginosa* peut être un pathogène colonisant les bronches, surtout en cas de bronchectasies, lesquelles sont rapportées mais peu évaluées dans la littérature.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 7/131

Certaines bactéries sont émergentes dans ce contexte :

- Des infections à *Actinomyces spp.*, bactéries à gram positif, dépourvues de catalase, commensales des muqueuses, ont été récemment mises en évidence chez 10 patients atteints de CGD (239). Les principales localisations étaient des adénites cervicales (7/10), mais également des abcès hépatiques (4/10) ou des infections pulmonaires (3/10). Le diagnostic microbiologique peut être difficile.
- Un coccobacille gram négatif, catalase +, jusqu'alors inconnu a été décrit en 2006 chez un patient atteint de CGD et dénommé *Granulibacter bethesdensis* (127). Ce germe à croissance lente, et de mise en évidence difficile peut être à l'origine d'infections récidivantes, d'évolution chronique, avec des adénites ou une hépatosplénomégalie (129).
- Il a été rapporté une susceptibilité particulière des patients atteints de CGD à l'infection, dont l'incidence reste cependant très faible, à *Chromobacterium violaceum* dans certaines régions (Sud des Etats-unis notamment) (180, 259).


Enfin, il est de plus en plus suggéré qu'il existe au cours de la CGD une susceptibilité particulière aux **infections mycobactériennes** (33, 180, 238, 259). En effet, si dans les principales séries américaine, européenne, italienne et anglaise, l'incidence des infections mycobactériennes reste faible, la fréquence des tuberculoses est nettement plus élevée en zone d'endémie, comme en Chine (169) ou en Iran (203) (31,7% des patients de la cohorte iranienne présentaient une tuberculose pulmonaire, parfois associée à d'autres agents pathogènes) ou en Amérique latine (17).

De nombreux cas de BCGites ont été décrits, qu'elles soient localisées ou disséminées (33, 89) et il importe donc de ne pas vacciner ces enfants par le BCG. De même, une infection par le BCG doit faire rechercher une CGD. Par contre les cas d'infection à mycobactéries atypiques sont très rares (moins d'une dizaine de cas dans la littérature) (8, 50, 212).

De plus, il a été récemment mis en évidence, dans plusieurs familles au sein desquelles des garçons avaient présenté une tuberculose, des mutations de *CYBB* (codant pour gp91phox) affectant sélectivement la fonction oxydative des macrophages (34).

L'utilisation des anti TNF, parfois nécessaire lors d'atteintes granulomateuses sévères, doit inciter à la prudence quant au risque d'émergence d'infections mycobactériennes, bien

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.

 Site : <a href="http://www.ceredih.fr">www.ceredih.fr</a>	Titre : <b>RECOMMANDATION SUR LES  PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  AU COURS DES DEFICITS  IMMUNITAIRES HEREDITAIRES</b>	CEREDIH_R009_v2 Date de mise à jour : 12/06/2013 Page : 8/131
---	--	--

qu'aucun cas n'ait été rapporté dans une série de 5 patients recevant des anti-TNF (277), et dans l'expérience du CEREDIH (non publiée).

## b- Infections fongiques

La principale infection fongique est l'aspergillose : dans les différentes séries une aspergillose survient chez environ 1/3 des patients. Dans la cohorte du CEREDIH, comprenant 159 sujets suivis pour CGD entre 1976 et 2008, 42,6% des patients avaient eu au moins un épisode d'infection fongique invasive, 6,5% des patients avaient eu 2 épisodes et 1 patient avait eu 6 épisodes. L'âge médian au diagnostic était de 6,5 ans (3,3-11,3) (20).

*Aspergillus fumigatus* est le plus fréquemment rencontré, mais *Aspergillus nidulans* a aussi été mis en évidence comme étant particulièrement fréquent au cours de cette maladie (22, 252) à la différence des autres patients à risque d'aspergillose (neutropénies chroniques au cours des pathologies onco-hématologiques notamment). Le site le plus souvent atteint est le poumon ; les infections à *Aspergillus nidulans* se compliquent plus fréquemment d'atteinte pariétale adjacente (20, 76). Plus récemment *Neosartorya udagawa* (284) (espèce émergente au sein de la section fumigati) a été rapporté comme étant responsable d'infections pulmonaires invasives chez des patients atteints de CGD, ainsi que *Emericella quadrilineata* (forme sexuée d'*A. nidulans*) (281).

Des candidoses invasives sont rapportées (abcès et septicémies).

De façon beaucoup plus rare, des infections impliquant d'autres agents fongiques ont été décrites : infections à *Paecilomyces sp.* (295), *Penicillium sp.* (249) *Scedosporium apiospermum* (145), *Fusarium sp.* (184), *Phaeoacremonium parasiticum* (193). Des formes « fulminantes » de pneumopathies fongiques ont été décrites suite à des expositions massives à des moisissures (257). Enfin les *mucorales* sont impliqués principalement chez des patients recevant également un traitement anti-inflammatoire pour une pathologie inflammatoire associée, situation fréquente chez ces patients (inflammation du tube digestif et du tractus urinaire principalement) (283).

Il faut noter que les critères diagnostiques d'infection fongique sont différents de ceux utilisés au cours des neutropénies prolongées. Ainsi pour le diagnostic d'aspergillose invasive,

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 9/131

l'antigène aspergillaire (galactomannane) est très souvent absent dans le sérum au cours de la CGD, ainsi que dans le lavage broncho-alvéolaire. Le diagnostic nécessite le plus souvent une documentation histologique, permettant de mettre en évidence une réaction granulomateuse importante et la présence de filaments fongiques sur les colorations spéciales ; l'identification précise du pathogène peut nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire.

### **c- Infections virales**

Il n'a pas été décrit de susceptibilité particulière aux infections virales chez ces patients.

Néanmoins, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs pour les manifestations inflammatoires doit inciter à la vigilance. Ainsi est rapporté par Arimura *et al.* un cas d'infection à VZV disséminée ayant entraîné le décès d'un patient suivi pour CGD avec granulomatose intestinale chronique sous corticothérapie prolongée (13).

### **d- Infections parasitaires**

Quelques cas de **leishmaniose** viscérale sont rapportés, en Italie et en Espagne (14, 97, 188).

## **B- Prophylaxies**

### **a- Antibioprophylaxie**

En raison de la fréquence des infections bactériennes, et notamment à staphylocoque, l'utilisation du **cotrimoxazole** a été assez précoce en prophylaxie : cette association d'antibiotiques comprenant sulfaméthoxazole et triméthoprime a un spectre comprenant notamment les bactéries à Gram + et *Nocardia spp.*, et possède une tolérance satisfaisante permettant son utilisation au long cours. Plusieurs équipes rapportent une diminution d'incidence des infections bactériennes sous cotrimoxazole au cours d'études rétrospectives sur de faibles effectifs (101, 114, 160, 200, 290).

En 1989, une étude rétrospective (200) de 48 patients montrait une diminution d'incidence des infections sous cotrimoxazole : 0,43 infection/patient/an versus 2,06 infection/patient/an sans prophylaxie.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 10/131

En 1990, Margolis et al (187) rapportent l'incidence des infections bactériennes dans une cohorte de patients (n=36) suivis au NIH, recevant ou non une prophylaxie par cotrimoxazole. Cette étude rétrospective a mis en évidence une diminution significative de l'incidence des infections bactériennes chez les patients sous prophylaxie (de 15,8 à 6,9 pour 100 patients-mois dans les CGD de transmission liée à l'X et de 7,1 à 2,4 infections pour 100 patients-mois chez les patients atteints d'une forme autosomique récessive). Il n'y avait pas d'effet du cotrimoxazole sur l'incidence des infections fongiques.

De même dans une série allemande (174) (n=39) l'incidence des infections bactériennes passe de 5,1 pour 100 patients-mois avant antibioprofylaxie à 3,5 pour 100 patients-mois sous cotrimoxazole ; l'incidence des infections sévères passe de 4,8 pour 100 patients-mois à 1,6.

Dans ces études, la dose utilisée varie entre 15 et 50 mg/kg/j de sulfaméthoxazole chez l'enfant.

Chez l'adulte, une étude sur l'incidence des infections bactériennes chez les patients infectés par le VIH recevant une prophylaxie de la pneumocystose montre une diminution d'incidence des infections bactériennes (notamment ORL et pulmonaires) sous Bactrim forte® (160mg de Triméthoprime et 800mg de Sulfaméthoxazole) (70).

Bien qu'il n'y ait pas d'étude prospective randomisée contrôlée à ce sujet, il paraît licite, au vu des données concordantes apportées par ces études rétrospectives, de proposer une **antibioprofylaxie systématique par cotrimoxazole, à la dose quotidienne de 25 mg/kg/j de sulfaméthoxazole (dose maximale : 800 mg/j) en 1 prise (AII).**

Le cotrimoxazole est contre-indiqué avant l'âge de 1 mois. Aucune autre antibioprofylaxie n'a été évaluée au cours de la CGD, en cas d'intolérance ou d'échec du cotrimoxazole, bien que plusieurs équipes rapportent l'utilisation d'autres molécules de façon occasionnelle : dicloxacilline par exemple, fluoroquinolones ou céphalosporines orales, voire antibiothérapie alternée, sans que l'efficacité de ces antibiotiques n'ait été évaluée.

L'impact de l'antibioprofylaxie au long cours sur l'émergence de germes résistants n'est pas évalué dans le contexte des déficits immunitaires primitifs. Les données sur l'utilisation du cotrimoxazole au long cours, issues de la surveillance microbiologique (dans des pays où l'administration de cotrimoxazole est plus prolongée du fait de l'absence de traitements anti-rétroviraux) montrent que la prophylaxie n'augmente pas le risque d'infection à germes

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 11/131

résistants, et diminue même la colonisation par ce type de germes. Si des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline sont parfois retrouvés, cela ne se traduit pas par des infections invasives (256).

### **b- Prophylaxie anti-fongique**

Dans les années 1980 le ketoconazole (dont le spectre comprend essentiellement candida et les agents responsables des mycoses superficielles, mais est peu actif sur *Aspergillus sp.*) était utilisé par certaines équipes en prophylaxie des infections fongiques, mais une étude rétrospective a montré que celle-ci n'avait pas de bénéfice clinique (200).

Dans les années 1990, plusieurs équipes ont utilisé l'**itraconazole** en prophylaxie primaire des infections fongiques chez les patients atteints de CGD. L'itraconazole est un antifongique de la famille des triazolés qui a une bonne activité sur *Aspergillus sp.*, les champignons dimorphiques, *Cryptococcus spp.* et *Candida spp.* (avec une activité moindre sur *C. glabrata* et quasi nulle sur *C. krusei*).

Un travail français (202) a montré dans une étude prospective ouverte que l'itraconazole permettait une réduction d'incidence des infections fongiques : 3,4 infections/patients-années chez 30 patients recevant de l'itraconazole en prophylaxie versus 11,5 dans un groupe historique ne recevant pas de prophylaxie et 9,55 chez des patients recevant une prophylaxie par ketoconazole.

Ces résultats ont ensuite été confirmés dans une étude randomisée en double aveugle, séquentielle en cross-over (alternance d'un an de traitement par itraconazole -la posologie utilisée était 100mg/j chez les patients âgés de moins de 13 ans et pesant moins de 50kg, et de 200mg/j chez les autres- et d'un an de placebo) sur l'utilisation de l'itraconazole en prophylaxie des infections fongiques (113) ; 39 patients ont été inclus dans cette étude, de 1991 à 2001 ; 8 infections fongiques sévères sont survenues pendant l'étude, 7 chez des patients recevant alors le placebo, contre 1 chez un patient recevant l'itraconazole. 5 infections fongiques superficielles ont été rapportées, toutes dans le groupe placebo. Ces résultats étaient significatifs. 3 patients avaient présenté des effets secondaires non graves. Aucune autre molécule n'a été évaluée dans la prophylaxie des infections fongiques.

L'itraconazole est largement utilisé actuellement dans la pratique chez ces patients ; dans la cohorte européenne (278) dans laquelle 53% des patients recevaient de l'itraconazole, l'impact

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 12/131

précis de celui-ci sur l'incidence des infections fongiques n'est pas précisé. Dans la cohorte du CEREDIH, la fréquence des infections fongiques invasives était significativement plus basse chez les patients recevant une prophylaxie (0,027 infections fongiques invasives/patient/an versus 0,053 chez les patients ne recevant pas de prophylaxie) (20, 22).

**La prophylaxie par itraconazole est recommandée de façon systématique chez les patients atteints de CGD, à la dose de 10mg/kg/j chez l'enfant (existe en suspension buvable ou en gélules) et 200mg/j chez l'adulte. (AI)**

Comme pour les autres anti-fongiques de la classe des azolés, des dosages sériques doivent être réalisés, du fait de la variabilité intra et inter-individuelle de l'absorption (notamment pour la forme gélules) ; les pathologies inflammatoires digestives peuvent également altérer l'absorption des antifongiques, incitant à une surveillance rapprochée des concentrations sériques. Chez les patients suivis en onco-hématologie, le seuil de concentration résiduelle de 500ng/ml est retenu en prophylaxie (53). Une surveillance régulière du bilan hépatique est souhaitable.

Les gélules doivent être administrées au cours d'un repas riche en lipides ou avec un verre de Coca-Cola ; la solution buvable doit en revanche être prise à distance d'un repas. Cette solution buvable a une meilleure absorption, et devrait donc être privilégiée autant que possible. Néanmoins, elle présente la contrainte d'une conservation au réfrigérateur, ce qui peut poser des problèmes pratiques conduisant à une mauvaise compliance, problème majeur lors de traitements administrés de façon extrêmement prolongée.

L'itraconazole est un inhibiteur du cytochrome P450, et il existe donc des risques d'interaction médicamenteuse (par exemple diminution des concentrations d'itraconazole en cas d'administration concomitante de rifampicine, ou encore augmentation de l'effet des anticoagulants oraux).

Cependant, la prophylaxie au long cours doit inciter à la prudence quant au risque d'émergence d'infections à champignons résistants à l'itraconazole. C'est notamment le cas de *Geosmithia argillacea*, qui récemment a été identifié comme étant responsable d'infections invasives fatales chez des patients sous prophylaxie par azolés au long cours (68, 181). Il se pourrait que ce pathogène ait également été à l'origine d'autres cas, puisque l'identification peut en être difficile, avec notamment des difficultés pour le distinguer de *Paecilomyces sp.* Ces

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 13/131

exemples d'infections à champignons résistants illustrent également la nécessité de savoir recourir, chez ces patients, à des examens permettant une analyse précise de l'espèce fongique impliquée, et de sa susceptibilité vis à vis des antifongiques.

L'utilisation du posaconazole a été rapportée en prophylaxie primaire chez 9 patients, une administration biquotidienne permettant d'obtenir des taux sériques satisfaisants (292), mais pas encore d'évaluation de son efficacité. L'itraconazole reste donc la molécule de choix actuellement en prophylaxie primaire.

**De plus, en cas d'infection fongique invasive, le traitement curatif doit être obligatoirement suivi d'une prophylaxie secondaire adaptée.**

Le voriconazole est souvent utilisé dans cette indication, et il faut alors être vigilant quant à la survenue d'une photosensibilité lors d'un traitement au long cours, qui peut se compliquer de carcinome baso-cellulaire (85, 86, 109, 191). Le posaconazole peut être une alternative, mais les taux sériques doivent être monitorés car l'absorption est très variable.

### **c- Traitement par interféron gamma**

L'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) a été utilisé dans la CGD du fait de son rôle dans l'augmentation de la phagocytose microbienne par les macrophages. Il s'utilise par voie sous-cutanée à la dose de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2 \times 3/\text{semaine}$  (si la surface corporelle est  $> 0,5 \text{ m}^2$ ) ou à la dose de 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (si la surface corporelle est  $< 0,5 \text{ m}^2$ ). Ses effets secondaires principaux sont fièvre, céphalées, frissons, myalgies, vomissements, syndrome dépressif, manifestations auto-immunes. En prophylaxie il est utilisé en routine en Amérique du Nord (305). En effet, une étude randomisée montrait une diminution de l'incidence des infections sous IFN  $\gamma$ . Néanmoins, l'incidence des infections dans cette étude, même sous IFN  $\gamma$  était nettement supérieure à celle rapportée chez les patients européens, faisant émettre des réserves sur l'interprétation de cette étude (188, 201). De plus, ce traitement comporte de nombreux effets secondaires, présents chez 38% des patients dans une étude américaine sur l'utilisation de l'interféron gamma au long cours (186). L'interféron gamma n'est donc pas utilisé en routine en Europe, et le CEREDIH ne recommande pas son utilisation en prophylaxie primaire (CII). En revanche, même si son efficacité n'a pas été démontrée en situation curative, l'IFN- $\gamma$  pourrait avoir une place en cas de situation infectieuse imparfaitement contrôlée avec les anti-infectieux.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 14/131

## d- Vaccinations

### *Vaccins contre les germes encapsulés*

Les vaccinations contre les germes encapsulés (pneumocoque et *Haemophilus influenzae*) sont recommandées selon le calendrier habituel, avec les mêmes schémas d'administration que chez les enfants immunocompétents. **(AIII)**

### *Vaccination anti-grippale*

La vaccination anti-grippale, d'autant plus s'il existe des antécédents d'infections pulmonaires, pourrait permettre de réduire la fréquence des surinfections bactériennes surajoutées (même s'il ne semble pas exister de forme plus grave d'infection par le virus grippal en lui même), et est donc recommandée chaque année. **(AIII)**

### *Vaccins vivants*

Les vaccins vivants du calendrier vaccinal (ROR) sont autorisés, en raison de l'absence de déficit lymphocytaire T **(BIII)**. De la même façon, la vaccination anti-amarile semble théoriquement possible, mais l'absence de données dans cette pathologie et le risque même excessivement faible de maladie vaccinale sévère justifient une discussion avec un expert, au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque de la vaccination **(CIII)**. **La vaccination par le BCG est formellement contre-indiquée chez les patients atteints de CGD. (DII)**

### *Vaccinations et voyages*

Il n'y a pas au cours de la CGD de déficit cellulaire profond qui contre-indiquerait une vaccination anti-amarile. Néanmoins, on ne dispose d'aucune donnée dans cette population, et cette vaccination nécessite un avis spécialisé. **(CIII)**

L'augmentation d'incidence des infections à *Salmonella sp.* chez les patients atteints de CGD peut inciter à la réalisation du vaccin contre *Salmonella typhi* avant un voyage dans une zone à risque **(CIII)**. Néanmoins, l'immunogénicité de ce vaccin est limitée dans la population générale, et la prévention de la typhoïde doit donc reposer essentiellement sur les conseils d'hygiène.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 15/131

### ***DTP/coq/HBV/HAV***

Les vaccinations par des vaccins inertes sont recommandées selon le calendrier habituel, avec les mêmes schémas d'administration que chez les enfants immunocompétents. **(AIII)**

### **e- Greffe de cellules souches hématopoïétiques/thérapie génique**

Notons que des infections répétées survenant sous chimioprophylaxie bien menée peuvent amener, y compris chez l'adulte, à discuter un traitement par allogreffe de CSH. En effet, plusieurs équipes rapportent de bons résultats de ces greffes, avec un conditionnement adapté, y compris en cas de manifestations infectieuses (255). Pour les patients ne pouvant bénéficier d'une allogreffe de cellules souches périphériques, une perspective de thérapie génique pourrait être envisagée dans des centres de référence.

### **f- Recommandations aux patients et à leur famille**

La fréquence des infections fongiques doit inciter à éviter les activités à risque : jardinage, métiers du bois, exposition au foin etc... (description de pneumopathies fulminantes suite à des expositions à la paille (257) **(AII)**).

Il est important d'évaluer régulièrement l'observance des chimioprophylaxies, une mauvaise compliance au traitement pouvant être responsable d'« échecs » des mesures prophylactiques.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 16/131

## 2- Neutropénies chroniques sévères primitives

Les neutropénies chroniques sévères sont définies par un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $500/\text{mm}^3$  pendant plusieurs mois ou années (73, 170, 219).

Les étiologies de ces neutropénies sont très diverses (voir recommandations « prise en charge des neutropénies » sur le site du CEREDIH), et on distingue schématiquement, parmi les neutropénies chroniques (219):

### **-les neutropénies congénitales**

- *neutropénie sévère congénitale* (anciennement appelée syndrome de Kostmann), de transmission héréditaire variée (plus d'une dizaine de gènes sont actuellement connus, de transmission autosomique dominante, récessive ou récessive liée au sexe exceptionnellement). L'anomalie génétique la plus fréquente est une mutation du gène *ELANE* (*neutrophil elastase*)

- *neutropénies cycliques* (transmission autosomique dominante par mutation du gène *ELANE*)

- *neutropénies associées à un syndrome malformatif ou une pathologie plus générale* (glycogenose type Ib, maladie de Shwachman Diamond, syndrome de Barth, myelokathexis, syndrome WHIM etc...)

- *neutropénies associées à un déficit immunitaire adaptatif* : agammaglobulinémie liée à l'X, syndromes hyper IgM etc...

### **-les neutropénies idiopathiques de l'adulte**

### **-les neutropénies auto-immunes**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 17/131

## A- Infections

Les neutropénies chroniques sévères exposent à un risque infectieux majoré, essentiellement bactérien et fongique. Néanmoins, l'incidence de ces infections est variable selon la pathologie sous-jacente.

Ce risque est très marqué chez les patients présentant une neutropénie congénitale permanente, une glyco-génose de type Ib, moindre mais présent chez les patients présentant une neutropénie cyclique et faible chez les patients présentant une neutropénie auto-immune (forme du petit enfant).

L'incidence des infections est inversement corrélée au nombre de neutrophiles circulants et à la richesse médullaire en précurseurs de la lignée granuleuse (167).

Ces données sont illustrées dans le registre français des neutropénies chroniques sévères, où sont rapportées les incidences des infections dans les différents groupes de patients. La courbe montrant l'âge de survenue de la première infection sévère reflète également cette variabilité du risque infectieux en fonction des groupes de patients (infections plus précoces et plus nombreuses dans les neutropénies congénitales sévères que dans les neutropénies cycliques par exemple).

### **a- Infections bactériennes**

Les infections rencontrées sont essentiellement des infections bactériennes. Ces infections peuvent être sévères, avec des localisations variées : omphalite, septicémie, cellulites, pneumopathies essentiellement, plus rarement abcès hépatiques, méningites, ostéites, arthrites.

Les infections stomatologiques sont très fréquentes : plus de la moitié des patients suivis pour neutropénie congénitale sévère ont eu au moins un épisode de gingivite, d'aphte ou de parodontopathie au cours de leur vie. Ces complications peuvent apparaître précocement ou se constituer progressivement.

Les germes documentés dans les infections bactériennes sont des bactéries à Gram positif (par ordre décroissant de fréquence : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*,

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 18/131

*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*) et des bactéries à Gram négatif (*Echerichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, Salmonelles mineures, *Haemophilus influenzae*, *Proteus sp.* et autres BGN).

### **b- Infections fongiques**

Dans le registre français 12 patients/486 ont eu au moins un épisode d'Aspergillose invasive (la plupart de ces patients souffrant de neutropénie congénitale sévère), et 11/486 un épisode de candidose invasive. L'incidence des infections fongiques apparaît ainsi notablement plus faible que dans les pathologies fonctionnelles des phagocytes comme la granulomatose septique chronique.

Cependant, il n'existe que peu de données sur le risque infectieux de cohortes avant l'utilisation du G-CSF et il est donc difficile d'estimer de façon précise le risque d'infection fongique sans traitement par G-CSF.

## **B- Prophylaxies**

La prophylaxie (antibioprophylaxie ou G-CSF) n'est pas systématique en cas de neutropénie chronique, le risque étant variable en fonction des étiologies et d'un patient à un autre. L'indication doit donc être portée au cas par cas. Deux attitudes prophylactiques sont possibles: l'utilisation d'une antibioprophylaxie ou l'utilisation du G-CSF pour augmenter le chiffre de polynucléaires neutrophiles et limiter le risque infectieux. En pratique l'antibioprophylaxie est généralement prescrite en première intention en cas d'infections modérées récidivantes, et le G-CSF est ajouté en cas d'efficacité insuffisante. En revanche en cas d'infection sévère, ou de manifestations stomatologiques sévères, le G-CSF est prescrit en première intention. Néanmoins, cette attitude initiale doit être nuancée en tenant compte de l'étiologie de la neutropénie. En effet, le risque étant très variable, à chiffre de polynucléaire égal (y compris pour des valeurs très basses), en fonction des étiologies, il paraît nécessaire de

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 19/131

confirmer l'indication avec un médecin expert. Par exemple au cours des neutropénies auto-immunes la neutropénie peut être très sévère mais pourtant peu symptomatique.

### a- Antibioprophylaxie

**Aucune antibioprophylaxie n'a été évaluée prospectivement dans cette population.**

Le cotrimoxazole est souvent utilisé. Cette approche est compatible avec une utilisation prolongée et est recommandée par plusieurs auteurs, mais ne repose sur aucune étude dans cette population. En revanche, cette antibioprophylaxie est utilisée dans un autre déficit immunitaire avec altération de la fonction phagocytaire, la granulomatose septique chronique, associée à une susceptibilité particulière aux infections à germes catalase + (*Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia sp.*, *Salmonella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus sp.* etc...). Il a été montré dans plusieurs études rétrospectives que l'administration d'une prophylaxie par **cotrimoxazole** diminuait de façon significative la fréquence des infections bactériennes chez les patients atteints de CGD (174, 187, 200).

En pratique, cette antibiothérapie prophylactique par cotrimoxazole est souvent utilisée chez les patients neutropéniques chroniques, malgré le fait que l'un des effets secondaires possibles de ce traitement soit la survenue d'une toxicité hématologique (ce qui limite son utilisation chez les patients d'onco-hématologie venant de recevoir une chimiothérapie myélotoxique)

Chez les patients ayant une neutropénie secondaire à une chimiothérapie, il a été montré que l'administration d'une antibiothérapie prophylactique (le plus souvent par fluoroquinolones) pouvait réduire le taux d'infections chez ces patients (112, 141). Cependant, à ce jour, il n'existe aucune donnée sur l'utilisation des fluoroquinolones de façon prolongée (>3mois) chez les patients atteints de neutropénie chronique. De plus l'impact écologique est désormais bien démontré (*Citrobacter sp.* et *Pseudomonas aeruginosa* cipro R, entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones). De plus, le contexte est très différent de celui des neutropénies post-chimiothérapie. Après une chimiothérapie, la neutropénie est en

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 20/131

règle profonde, avec une altération du compartiment de réserve médullaire, une déplétion en monocytes et lymphocytes, et souvent des lésions muqueuses. La neutropénie post-chimiothérapie est de courte durée, dépassant rarement 30 jours. A l'inverse, les neutropénies chroniques sont par définition un état stable, avec toutefois des compensations du système immunitaire (hypergammaglobulinémie, monocytose). De plus, les neutropénies aiguës sont une situation courante en hématologie, tandis que les neutropénies chroniques sont exceptionnelles. Les études sur les antibioprofylaxies au cours des neutropénies chimio-induites ne sont donc pas transposables aux neutropénies chroniques.

**Au total, en cas de neutropénie sévère et/ou symptomatique (en l'absence d'infection sévère ou de manifestation stomatologique sévère), l'antibioprofylaxie est indiquée en première intention, afin de limiter le risque infectieux et le recours au G-CSF. La molécule recommandée est le cotrimoxazole, à la dose de 25mg/kg/j (prise quotidienne) chez l'enfant (maxi 800mg/j) et 800mg/j chez l'adulte (AIII).**

**L'utilisation des fluoroquinolones en administration prolongée n'est pas recommandée dans le contexte des neutropénies chroniques (DIII).**

### **b- G-CSF**

Les molécules utilisées sont le Filgrastim (Neupogen®) et le Lenograstim (Granocyte®)

L'efficacité du G-CSF a été montrée dans une étude publiée en 1993 (61) randomisée contrôlée en cross-over utilisant le Filgrastim. Sur 120 patients ayant une neutropénie chronique (congénitale, cyclique ou idiopathique sévère) avec moins de 500 PNN à plusieurs reprises pendant 6 mois, la moitié recevait le traitement pendant 4 mois (après une période d'équilibration de la dose) et l'autre moitié recevait le traitement après une période d'observation de 4 mois. Chez 90% des patients, le traitement permettait d'obtenir un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1500/mm<sup>3</sup>, et réduisait de moitié le nombre et la durée des événements infectieux.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 21/131

La posologie initiale quotidienne recommandée pour l'instauration du traitement par le G-CSF est de 5 µg/kg, et cette dose doit ensuite être adaptée à la réponse sur le chiffre de polynucléaires neutrophiles, et en fonction de l'efficacité clinique. La dose est variable selon les patients, plus importante dans les neutropénies congénitales sévères que dans les neutropénies cycliques ou les neutropénies idiopathiques. Les données sur l'efficacité clinique au long cours de ce traitement sont peu nombreuses dans la littérature. Au sein du registre français, il est notable que parmi 231 patients, les seules complications infectieuses létales (chez 8 patients) ont été observées chez des patients ne recevant pas de G-CSF au moment de l'épisode septique, tandis qu'il n'a pas été observé de décès parmi les patients recevant un traitement par G-CSF.

L'utilisation prolongée du G-CSF augmente le risque de myelodysplasies et/ou de leucémie aigue surtout en cas d'exposition prolongée et à fortes doses (effet cumulatif) au delà d'un certain seuil qui reste à définir (62). La nécessité d'utiliser de fortes doses de G-CSF (en pratique dose > 20µg/kg/jour plus de 3 mois dans l'année) peut faire discuter l'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le G-CSF retard (Neulasta®) n'est pas recommandé dans les neutropénies congénitales **(DIII)**. Outre le prix unitaire de chaque injection, il existe une difficulté à adapter le schéma thérapeutique à la fois en dose par injection et en intervalle entre les injections (18). Dans la cohorte française, un décès a été attribué à l'administration de Neulasta dans un contexte de détresse respiratoire contemporaine de l'augmentation brutale du chiffre de polynucléaires neutrophiles chez une patiente ayant une neutropénie compliquant une glycogénose Ib (72).

**Au total, le traitement par G-CSF doit être instauré **(AI)** en première intention en cas de :**

- infection sévère inaugurale **(AII)****
- pathologie stomatologique très importante (associée dans la pratique à un échec du cotrimoxazole)**(BIII)**.**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 22/131

**Il peut être proposé en deuxième intention en cas d'échec de l'antibioprophylaxie (BII)**

Le schéma thérapeutique individuel doit être évalué au moins 3 à 4 fois par an en fonction de l'évolution infectieuse sous traitement, de la tolérance, avec comme principe de minimiser la dose de G-CSF reçue au long cours par le patient, tout en le protégeant des infections.

### **c- Prophylaxie anti-fongique**

La survenue d'infections fongiques, à la différence des patients atteints de granulomatose septique chronique semble relativement faible dans cette population (9). Dans le registre français, 2,5% des patients ont eu une aspergillose et 2,3% une candidose, et ce avant traitement par G-CSF.

**Ainsi il n'est pas justifié d'instaurer une prophylaxie anti-fongique systématique chez ces patients (CIII).**

En cas de neutropénie profonde persistante malgré le G-CSF, une prophylaxie pourrait être envisagée (BIII). La molécule utilisée dans la granulomatose septique chronique est l'itraconazole avec une bonne tolérance à la dose de 100mg/j chez l'enfant de moins de 13 ans et 200mg/j chez le grand enfant et l'adulte.

Après une infection fongique invasive et si la neutropénie persiste, une prophylaxie secondaire adaptée à l'identification du pathogène documenté est indispensable.

### **d- Vaccinations**

#### ***DTP coq/HAV/HBV***

Ces vaccins doivent être réalisés selon les mêmes modalités que chez les patients immunocompétents. (AIII)

#### ***Vaccins contre les germes encapsulés***

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 23/131

Les patients neutropéniques semblent avoir une susceptibilité particulière aux infections par le pneumocoque. La vaccination anti-pneumococcique doit donc être réalisée, chez l'enfant par le Prevenar 13® selon les modalités du calendrier vaccinal **(AIII)**, et chez l'adulte par le vaccin polysaccharidique Pneumo23® (en l'absence d'argument pour une immunogénicité plus faible de ce type de vaccin chez les patients atteints de CGD par rapport à la population générale). Chez les adultes de plus de 50 ans, le Prevenar 13® a désormais l'AMM. La vaccination anti-haemophilus doit être réalisée chez les patients selon les mêmes modalités que chez l'immunocompétent. **(BIII)**

#### ***Vaccins vivants***

La vaccination par le BCG est contre-indiquée de principe, par analogie avec les autres déficits de l'immunité innée, bien qu'aucun cas de BCGite n'ait été décrit dans cette population. **(AIII)**

Les autres vaccins vivants (ROR) ne sont pas contre-indiqués en cas de neutropénie isolée **(BIII)**. Cependant, il faut noter que les neutropénies pouvant s'intégrer dans le cadre d'un déficit immunitaire plus complexe, il convient de s'assurer de l'absence de déficit cellulaire associé qui pourrait contre-indiquer ces vaccinations.

#### ***Vaccination anti-grippale***

La vaccination anti-grippale est recommandée de façon annuelle, afin de limiter le risque de surinfections bactériennes **(AIII)**.

#### ***Vaccinations et voyages***

La vaccination contre la fièvre jaune semble possible en théorie, en l'absence de déficit immunitaire cellulaire ; néanmoins, en l'absence de données dans cette population, la vaccination sera soumise à l'avis d'un expert lors d'une consultation dans un centre de médecine des voyages **(CIII)**.

#### **e- Recommandations aux patients et à leur famille**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 24/131

Les mesures prophylactiques ne doivent pas faire omettre l'éducation vis à vis du risque infectieux, en particulier la nécessité d'une consultation urgente en cas de fièvre. En effet, les neutropénies fébriles nécessitent une antibiothérapie curative sans délai, par voie intra-veineuse en cas d'infection invasive (comprenant une beta-lactamine à large spectre).

Si la chimioprophylaxie antifongique n'est pas systématique dans cette population, il paraît en revanche indispensable de préconiser des mesures environnementales pour limiter le risque d'infection fongique. Les situations à risque sont les travaux, le jardinage, l'exposition à la paille.

Chez ces patients les injections intra-musculaires doivent être évitées au maximum. La prise de température rectale doit être évitée, en raison du risque de cellulite périnéale.

Il n'y a pas de contre-indication à la vie en collectivité, ces enfants n'étant pas particulièrement sensibles aux infections virales.

En cas de stomatite, il faut privilégier les bains antiseptiques et vérifier le taux de PNN si les lésions évoluent ou ne disparaissent pas sous traitement local.

#### **f- Prise en charge des gingivites et stomatites chroniques**

Les infections aiguës de la bouche soit sous forme d'aphtes, soit sous forme d'une parodontopathie sont fréquentes, voire constantes dans les neutropénies sévères. La conséquence ultime est la chute dentaire, et les pertes dentaires sont très fréquentes dès l'âge de 15 ans. L'utilisation d'une antibioprofylaxie a peu d'impact sur cette évolution. Le G-CSF apparaît efficace et, en soi, une parodontopathie peut constituer l'indication d'un traitement par G-CSF. Une prise en charge stomatologique permet de limiter la vitesse de dégradation du tissu gingival.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 25/131

### 3- Déficits en facteurs du complément

Le système du complément est un ensemble de protéines intervenant dans la réponse immune innée : trois voies d'activation du complément sont décrites, chacune aboutissant à la formation d'une C3 convertase (287, 288):

- *la voie classique*, au cours de laquelle le C1q se lie aux complexes immuns puis fait intervenir le C2 et le C4
- *la voie alterne*, par liaison aux polysaccharides, liposaccharides et acide teichoïque des agents pathogènes (properdine, facteurs D, I et H)
- *la voie des lectines*, par interaction de la MBL (Mannose binding lectin) et des ficolines avec différents composés de surface des agents pathogènes.

Après formation de la C3 convertase, le C3 est clivé en C3a (opsonine) et en C3b, qui va à son tour provoquer la formation du complexe d'attaque membranaire, constitué des composés C5b à C9, jouant un rôle dans la lyse cellulaire.

Enfin d'autres protéines du complément jouent des rôles de régulation ; inhibition de l'activation par les facteurs H et I et stabilisation de la C3 convertase par la properdine notamment.

Le complément joue donc un rôle majeur dans l'immunité, par différentes voies : en coopération avec d'autres acteurs du système immunitaire (clairance des complexes immuns, augmentation de la phagocytose par les opsonines, co-activation lymphocytaire B), ou seul (lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire).

Certains déficits génétiques du complément confèrent une susceptibilité particulière aux infections à germes encapsulés essentiellement (272) de façon variable selon le facteur considéré (cf. tableau).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 26/131

Les déficits en complément peuvent également s'accompagner d'autres pathologies, par exemple le lupus érythémateux disséminé, en particulier pour les déficits en C1 ou C4 (224) ou encore la glomérulonéphrite membrano-proliférative dans les déficits en C3 ; les déficits en inhibiteurs du complément s'accompagnent quant à eux de pathologies diverses mais avec peu de susceptibilité aux infections : déficits en facteur H et glomérulonéphrite membrano-proliférative et syndrome hémolytique et urémique (SHU) ; déficit en C1 inhibiteur provoquant l'angio-œdème héréditaire.

## A- Infections

### **a- Déficiets de la voie classique**

Les déficits autosomiques récessifs en facteurs précoces de la voie classique (C1, C2, C4) prédisposent surtout aux infections invasives (pneumopathies, septicémies, méningites) à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* type b, avec une fréquence moindre des infections à *Neisseria meningitidis* (236).

Ainsi dans une étude décrivant la cohorte des patients avec déficit héréditaire en C2 en Suède (152) (40 patients, avec un suivi moyen de 39 ans), tous les patients avaient eu au moins un épisode infectieux. 25% avaient eu uniquement des infections mineures à répétition (otites, sinusites, infections des voies respiratoires) ; 17,5% des patients avaient eu des infections bactériennes mineures associées à au moins un épisode de pneumopathie, 27,5% un épisode d'infection invasive (méningite, septicémie, ostéite, pyélonéphrite, péritonite) associé à des infections mineures ou des pneumopathies ; enfin 30% des patients avaient eu plusieurs infections bactériennes invasives. Le principal germe documenté dans les pneumopathies était *S. pneumoniae*.

Les méningites (récidivantes chez quelques patients) étaient dues à *S. pneumoniae* (64%), *Neisseria meningitidis* (14%), *Streptococcus agalactiae* (14%), *Haemophilus influenzae* type b (7%).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 27/131

Quant aux septicémies, les principaux germes documentés étaient *S. pneumoniae* (52%), *Staphylococcus aureus* (13%), et occasionnellement d'autres germes (*S. agalactiae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Kingella kingae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus sp*).

Dans cette cohorte les infections ORL survenaient essentiellement dans l'enfance et diminuaient ensuite ; la première infection bactérienne invasive survenait généralement dans l'enfance.

Dans les déficits autosomiques récessifs en C1 et en C4 des infections invasives à *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *H. influenzae* sont décrites (272) ainsi que plus rarement des infections invasives à *S. aureus* (92).

### **b- Déficiences de la voie des lectines**

Le **déficit en MBL** semble très fréquent dans la population générale (272) bien que les taux définissant un déficit significatif soient mal définis. Bien que certaines équipes rapportent des infections bactériennes chez des patients ayant un déficit en MBL (265) et que des taux bas semblent être corrélés à une incidence accrue d'infections (par exemple chez les nouveaux-nés (102)) ou encore à la sévérité dans certaines infections (par exemple dans les infections à pneumocoque (82)), la plupart des sujets avec des taux bas de MBL semblent sains. Ainsi une étude comparant la morbidité et la mortalité des personnes avec taux bas et normaux de MBL ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (60).

L'impact clair de ces anomalies de la voie des lectines sur la susceptibilité infectieuse reste encore à définir précisément.

### **c - Déficiences en C3, en facteurs H ou I**

Au cours des déficits autosomiques récessifs en C3, la fréquence des infections est élevée essentiellement liées à *Neisseria sp.* et *S. pneumoniae*, moins souvent à *H. influenzae* (92, 272).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 28/131

Dans une revue de la littérature en 2006 (79) sur les manifestations cliniques des patients avec déficit primitif en C3, 48% des patients avaient des infections ORL, des voies respiratoires supérieures et des pneumopathies ; 34% des patients avaient des méningites.

Le déficit en C3 est le déficit du complément conférant la susceptibilité la plus marquée aux infections invasives à pneumocoque, qui sont fréquemment sévères (223). Les infections débutent généralement dans l'enfance.

Les déficits autosomiques récessifs de la voie alterne en facteur H et I partagent le même phénotype infectieux (79).

#### **d- Déficits en properdine (héréditaire récessif lié à l'X)**

Les déficits en properdine exposent à un risque accru d'infections à *N. meningitidis* (189). Ce déficit a été décrit pour la première fois en 1982 dans une famille dont 4 membres étaient décédés d'une infection fulminante à méningocoque (260). Par la suite ce déficit a été retrouvé dans plusieurs familles avec infections à méningocoque, la plupart du temps de sérogroupes non communs (W135,X,Y,Z ou non groupables) (92, 189, 250, 262). Il s'agit d'un déficit immunitaire lié à l'X et donc seuls les garçons sont touchés.

A partir d'un travail évaluant la fréquence des déficits en complément chez les patients ayant présenté une infection à méningocoque aux Pays Bas, et l'étude des sujets apparentés, Fijen et al. (94) ont montré que 18% des personnes ayant un déficit en properdine font des infections à méningocoque, avec un risque 250 fois supérieur à celui de la population générale.

Les infections à méningocoque dans cette population se caractérisent par leur évolution fulminante et une mortalité élevée (94). L'âge de survenue est également inhabituel, avec une première infection survenant généralement au début de l'adolescence, alors que la majorité des infections surviennent dans la petite enfance dans la population générale.

En revanche le taux d'infections récurrentes est relativement faible, à la différence des déficits en facteurs tardifs (92).

#### **e- Déficits en facteurs tardifs du complément (C5b, C6, C7, C8, C9)**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 29/131

Les déficits autosomiques récessifs des facteurs de la voie terminale du complément (complexe d'attaque membranaire) exposent essentiellement aux infections à *N. meningitidis* (261) avec de très rares cas d'infections invasives à *S. pneumoniae* (92) et à *H. influenzae* (218).

Environ 50 à 60% des patients avec déficit en facteur tardif font des infections (92).

Les infections à méningocoque chez ces patients se caractérisent par leur âge de survenue tardif, à l'adolescence (17 ans dans une revue de la littérature de 1984 (245)), et par leur évolution moins sévère que dans la population générale (226, 227) avec une mortalité moindre mais des récurrences fréquentes (dans environ 50% des cas).

Ainsi dans une revue étudiant les cas de méningites récurrentes (au moins 2 épisodes), les cas de méningites récurrentes à méningocoque (24,5% des cas) étaient dues dans 92% des cas à un déficit du complément, essentiellement en composants tardifs (271).

La fréquence des déficits en différents facteurs tardifs du complément est variable selon les populations (301).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 30/131

	<b>Infections</b>	<b>Agents pathogènes</b>	
C1q, C1r, C1s, C4	Infections ORL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Neisseria meningitidis</i>	<b>VACCINATIONS</b> - meningocoque - haemophilus - pneumocoque
C2	Infections ORL Pneumopathies Septicémies Méningites Autres	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus B</i> <i>Staphylococcus sp.</i> Autres	
C3		<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b	
I,H		<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b	
properdine	Méningites, purpura fulminans	<i>Neisseria meningitidis</i>	
C5b, C6, C7, C8, C9	Méningites	<i>Neisseria meningitidis</i>	

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 31/131

## B- Prophylaxies

### a- Vaccinations

#### *Vaccins contre les germes encapsulés*

Au cours de tous les déficits en facteurs du complément, les vaccinations contre les germes encapsulés sont recommandées **(AII)**.

• Vaccination anti-pneumococcique : Dans la population générale la vaccination est réalisée en dessous de l'âge de 5 ans par le vaccin conjugué, comprenant actuellement 13 valences (Prevenar 13®). Cette stratégie de vaccination systématique dans la population générale a permis une réduction de la morbidité et de la mortalité associées aux infections invasives à pneumocoque (293). Chez les enfants de moins de 2 ans, 3 doses de Prevenar 13® sont administrées à 1 mois d'intervalle, avec une injection de rappel entre 12 et 15 mois. Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés auparavant, deux doses de Prevenar 13® sont réalisées à 2 mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin Pneumo 23® au moins 2 mois après la deuxième dose de Prevenar 13®.

Chez l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique doit également être réalisée, mais la question du vaccin à utiliser est ouverte. Le vaccin classiquement utilisé est le vaccin polysaccharidique Pneumo 23® (non utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de l'immaturation des réponses aux polysaccharidiques à cet âge là). Ce vaccin, s'il présente l'avantage de couvrir de nombreux sérotypes, est cependant d'efficacité incertaine. En effet, au cours des dernières années des études ont mis en évidence des limites liées à une immunogénicité variable, une absence de preuve d'efficacité clinique dans les populations à risque d'infection pneumococcique (hors DIP) (149). Enfin, il semble provoquer une hypo-réponse au décours d'injections répétées. Ces réserves ont conduit à proposer en France le Prevenar 13® à la place du Pneumo 23® chez les sujets de plus de 50 ans (extension d'AMM en 2012). Chez les patients atteints de déficit en facteur du complément, il n'existe

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 32/131

pas de données sur l'efficacité et l'immunogénicité des différents vaccins. Néanmoins, dans le contexte particulier d'un déficit immunitaire conférant une susceptibilité importante au pneumocoque, il paraît licite de proposer le vaccin supposé être le plus efficace, y compris chez les adultes de moins de 50 ans.

Enfin, une stratégie de « prime boost » utilisant une vaccination par le Prevenar 13®, puis au moins 8 semaines mois après une injection de Pneumo 23® pourrait permettre de combiner les avantages des 2 types de vaccin. Cette stratégie a montré son efficacité avec le Prevenar 7® en terme d'immunogénicité dans d'autres populations (sujets infectés par le VIH (171) et sujets âgés (69)), mais reste à évaluer au cours des déficits immunitaires primitifs.

En ce qui concerne les rappels, ils sont classiquement réalisés par le Pneumo 23®, mais sans donnée sur leur efficacité. Chez des patients très à risque, l'attitude pragmatique pourrait être la mesure répétée des réponses vaccinales (avant vaccination puis de façon annuelle, avec une revaccination lorsque les taux ne sont plus considérés comme protecteurs). Cependant, la relation entre le taux des anticorps post-vaccinaux et la protection clinique reste peu claire, y compris chez l'immunocompétent.

- Vaccination anti *Haemophilus influenzae* type b : Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* b est un vaccin conjugué, qui fait partie du calendrier vaccinal en France (3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de 2 mois, avec une 4<sup>ème</sup> dose à 16 mois). Chez l'adulte, une dose semble suffisante.

- La vaccination anti-méningococcique est idéalement faite par le vaccin tétravalent conjugué (A,C,W135,Y), utilisable chez l'enfant de plus de 2 ans avec des facteurs de risque et chez l'adulte. Chez l'enfant de moins de 2 ans, le vaccin conjugué C est utilisable.

Un des problèmes est celui de l'évaluation de la protection conférée par la vaccination chez ces patients.

Chez les sujets avec déficit en facteurs tardifs du complément, plusieurs études ont montré que la protection obtenue grâce à la vaccination par le vaccin anti-méningococcique tétravalent polysidique était efficace avec une diminution du taux d'Ac au-dessous du seuil de protection au bout de 3 ans environ, comme chez le sujet sain. Les rappels semblent donc

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 33/131

nécessaires tous les 3 ans (93). En revanche, il n'y a pas d'étude sur l'immunogénicité du vaccin tétravalent conjugué chez les patients atteints de déficits en facteurs du complément. En pratique en France, cette mesure des Ac vaccinaux n'est pas réalisée en routine.

Enfin, une des limites importante de la vaccination est que le vaccin anti-méningococcique tétravalent ne couvre pas le séro groupe B, le plus fréquemment en cause dans les épidémies en France. Différents vaccins anti-meningocoque B sont en cours d'essai (126).

### *Vaccination anti-grippale*

Il est recommandé de vacciner les patients tous les ans contre la grippe, celle-ci pouvant favoriser des surinfections à pneumocoque **(AIII)**.

### *Vaccins vivants*

Au cours des déficits en complément, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des vaccins vivants **(AIII)**.

### *Vaccins acellulaires*

Les vaccins inertes (Diphtérie, Tetanos, Poliomyélite, Coqueluche, Hépatites A et B) doivent être réalisés selon les mêmes modalités que chez les patients immunocompétents **(AIII)**.

### *Vaccinations et voyages*

Au cours des déficits en complément, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des vaccins vivants **(AIII)**.

## **b- Antibioprophylaxie**

Bien qu'elle soit évoquée dans plusieurs revues de la littérature, l'utilisation d'une antibioprophylaxie en plus des vaccinations reste peu argumentée.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 34/131

En effet, il existe actuellement peu d'études mentionnant le taux d'infections résiduelles chez les patients vaccinés ; dans l'étude de Fijen (93) qui évaluait l'efficacité de la vaccination par le vaccin anti-méningococcique ACYW chez 53 patients âgés de plus de 9 ans (dont 19 avaient un déficit en properdine, 7 en C3 et 27 en 1 des facteurs du complexe d'attaque membranaire), il n'existait aucun échec clinique à 3 ans de la vaccination, en ce qui concerne les sérotypes vaccinaux (deux patients avaient présenté des infections à meningo Y mais plus de 3 ans après la vaccination). Néanmoins, 6 épisodes de méningites à meningo B étaient survenus.

Une étude réalisée en Afrique du Sud (229), dans une zone où le méningocoque B est endémique, chez des patients ayant un déficit en facteur tardif du complément (C6) montrait une diminution d'incidence des infections à *N. meningitidis B* chez 11 patients recevant une prophylaxie mensuelle par pénicilline IM (Extencilline®) versus 9 patients ne recevant pas de prophylaxie.

Au total, plusieurs éléments plaident en faveur d'une antibioprofylaxie, en plus des vaccinations :

- la particulière gravité des infections à pneumocoque au cours des déficits en C3, des infections à méningocoque au cours des déficits en properdine
- le fait que le vaccin tétravalent conjugué anti-méningococcique ne soit actuellement pas utilisable en dessous de 2 ans
- Le fait que le vaccin anti-méningococcique ne couvre pas le sérotype B

La pénicilline V (Oracilline®) offre l'avantage d'un spectre comprenant le pneumocoque et le meningocoque. L'efficacité de la péni V n'a pas été montrée dans cette indication. En revanche, elle a montré une diminution d'incidence des infections à pneumocoque chez les enfants drépanocytaires aspléniques (118), et est largement utilisée dans l'indication de l'asplénie.

**L'antibioprofylaxie par pénicilline V à la dose de 50,000 UI/kg/j en 2 prises par jour (1 million d'unités 2 fois par jour chez l'adulte) est recommandée chez tous les patients ayant un déficit en facteur du complément (AIII), sauf les patients ayant un**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 35/131

déficit en facteur tardif du complément (C5b, C6, C7, C8, C9). En effet dans ce cas particulier, les infections sont récidivantes mais de gravité modérée; l'antibioprophylaxie pourrait être réservée aux patients ayant des récurrences à meningocoque B ou des récurrences malgré la vaccination **(BIII)**.

Le problème est évidemment celui de l'observance au long cours de cette antibioprophylaxie.

Une alternative pourrait être l'utilisation de l'Extencilline® IM comme cela avait été réalisé dans l'étude de Potter (229). Ce schéma d'administration est utilisé au cours de la prophylaxie des récurrences d'érysipèle, à la dose de 2,4 MU toutes les 2 à 3 semaines ou encore en prophylaxie secondaire du rhumatisme articulaire aigu (185).

#### 4- Asplénie

La situation d'asplénie peut se rencontrer au cours de différentes pathologies:

- asplénies congénitales, rares (182)
- asplénies ou hyposplénies fonctionnelles, dont les principales causes sont : drépanocytose homozygote, maladie cœliaque, maladies inflammatoires digestives chroniques, amylose, éthylisme chronique, lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Wegener, syndrome APECED (Auto Immune Polyendocrinopathy, Candidiasis Ectodermal Dysplasia)
- asplénies secondaires à une splénectomie, qui peut être réalisée pour différentes causes (traumatisme, hémopathies lymphoïdes, traitement de cytopénies auto-immunes ou d'hémolyses corpusculaires héréditaires). Une splénectomie est aussi parfois réalisée chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (dans le cadre d'une cytopénie auto-immune notamment), notamment au cours du syndrome de Wiskott Aldrich.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 36/131

L'asplénie expose à un risque infectieux majoré, en raison du rôle majeur joué par la rate dans l'immunité :

- rôle de filtre des agents pathogènes
- rôle important dans la phagocytose par les macrophages spléniques
- rôle dans l'immunité adaptative du fait de la constitution de la pulpe blanche, qui joue un rôle majeur dans la génération d'une immunité spécifique vis à vis des antigènes dits T-indépendants (polysaccharidiques notamment) et la clairance des complexes immuns.

## A- Infections

Il existe une susceptibilité importante aux infections par des germes encapsulés : *Streptococcus pneumoniae* essentiellement, plus rarement *Haemophilus influenzae* capsulé et *Neisseria meningitidis* (236).

Ces infections sont particulières par leur évolution clinique souvent fulminante, avec des prodromes non spécifiques et une évolution très rapide pouvant conduire au décès en quelques heures (*Overwhelming Post Splenectomy Infections*, OPSI).

Par ailleurs, ces patients sont également plus sensibles à d'autres agents pathogènes : bactériens, parmi lesquels *Ehrlichia sp.*, ou encore *Capnocytophaga canimorsus*, transmis par morsures de chien, ou encore des parasites intra-cellulaires: *Plasmodium sp.*, ou *Babesia sp.* (parasite transmis par morsure de tique dans les régions tempérées et humides, pouvant donner un tableau clinique proche de celui d'un paludisme) (244).

Dans les études de cohorte de patients splénectomisés, l'incidence annuelle des infections varie entre 0,23% (83) et 0,89% (54, 165). L'incidence cumulée d'OPSI au cours de la vie chez les splénectomisés est estimée à 5% (179). Néanmoins, la plupart de ces données proviennent de registres de patients splénectomisés après un traumatisme, et les comorbidités ont probablement un effet sur l'incidence des infections. En particulier, les patients ayant un déficit immunitaire primitif et étant splénectomisés (principalement pour des cytopénies auto-immunes), ont probablement un risque infectieux nettement supérieur aux personnes splénectomisées après un accident.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 37/131

Dans une étude française récente (51) qui évaluait l'application des mesures prophylactiques chez des patients splénectomisés sur 6 ans, la part des patients avec une immunodépression sous-jacente était de 65,6%, expliquant peut-être la mortalité plus importante dans cette étude (11,7%) par rapport aux données de la littérature.

Concernant les asplénies congénitales isolées, une série rétrospective (182) montrait une incidence élevée (75%) d'infections sévères (septicémies, méningites, pneumopathies) à *S. pneumoniae*, l'âge médian de survenue de la première infection sévère étant de 12 mois. La mortalité était élevée (45%).

Dans le cas où la splénectomie est réalisée dans le cadre d'un DIP, le risque infectieux lié à la splénectomie s'ajoute au risque infectieux lié au DIP. La splénectomie peut également aggraver un risque infectieux qui était par ailleurs faible. C'est le cas par exemple dans le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS pour Auto-Immune Lymphoproliferative Syndrome). Il s'agit d'une pathologie caractérisée par un défaut d'apoptose lymphocytaire induite par la voie Fas. Cette anomalie peut être due à des mutations (germinales +/- somatiques) de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'apoptose (Fas, FasL, CASP10) (100, 241, 242). Les patients se présentent avec une lymphoprolifération (adénopathies, splénomégalie), associée à des pathologies auto-immunes (essentiellement cytopénies auto-immunes). Il existe une incidence accrue de lymphomes et de cancers solides. Sur le plan biologique, le défaut d'apoptose lymphocytaire s'accompagne d'un excès de lymphocytes T alpha beta doubles négatifs (CD4- CD8-). Si dans la plupart des cas il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale (216), certains patients peuvent également développer une hypogammaglobulinémie persistante (37), d'autant plus après un traitement par Rituximab (237), nécessitant parfois une substitution en immunoglobulines. Il semble exister un continuum entre certains ALPS et le déficit immunitaire commun variable (240). Si le risque infectieux semble faible en dehors d'un traitement immunosuppresseur, il a été décrit une susceptibilité particulière aux infections post-splénectomie (263).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 38/131

## B- Prophylaxie

La prophylaxie comporte trois aspects majeurs :

- vaccinations adaptées et à jour
- chimioprophylaxie anti-infectieuse
- information faite au malade et à sa famille sur la conduite à adopter en cas de fièvre

### **a- Vaccinations**

#### ***Vaccins contre les germes encapsulés (AII)***

La vaccination contre les bactéries encapsulées est un aspect majeur de la prise en charge.

• Vaccination anti-pneumocoque : chez l'enfant, le vaccin conjugué (Prevenar 13®), offrant l'avantage d'une meilleure immunogénicité, dans ce contexte de réponse aux antigènes T-indépendants immature, est recommandé dans la population générale. Depuis son introduction dans le calendrier vaccinal, l'incidence des infections invasives à pneumocoques (hors déficit immunitaire) a très nettement diminué (293).

Chez les enfants de moins de 2 ans, 3 doses de Prevenar 13® sont administrées à 1 mois d'intervalle, avec une injection de rappel entre 12 et 15 mois. Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés auparavant, deux doses de Prevenar 13® sont réalisées à 2 mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin Pneumo 23® au moins 2 mois après la deuxième dose de Prevenar 13®. Des rappels peuvent être réalisés avec le vaccin polysaccharidique Pneumo 23® (utilisable à partir de l'âge de 2 ans), en cas de diminution des Ac anti-pneumococciques en dessous du seuil considéré comme protecteur, avec cependant peu de données sur l'immunogénicité conférée par des rappels répétés, surtout dans cette population de patients aspléniques avec diminution des réponses aux polysaccharides.

Chez l'adulte là encore se pose la question du type de vaccin anti-pneumococcique, d'autant plus que les patients splénectomisés ont des réponses diminuées aux vaccins polysaccharidiques (48). Le vaccin polysaccharidique à 23 valences (Pneumo 23®) peut être

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 39/131

utilisé mais il est probablement plus intéressant d'utiliser le vaccin conjugué (Prevenar 13®), malgré l'absence de données dans cette population. Ceci est renforcé par le contexte d'un déficit immunitaire surajouté à la splénectomie, avec un risque majoré de faible réponse au Pneumo23®, même s'il est réalisé avant la splénectomie.

Une stratégie de double vaccination (Prevenar® puis Pneumo23®) pourrait élargir le spectre des sérotypes couverts et favoriser une meilleure réponse immunitaire (266). Une étude sur ce type de stratégie va débuter en France chez les splénectomisés.

- Vaccination anti-Haemophilus influenzae type b : la vaccination est recommandée chez l'adulte en raison du risque théorique d'infection ; chez l'enfant elle fait partie du calendrier vaccinal depuis 1992. Il s'agit d'un vaccin conjugué.

- Vaccination anti-méningocoque : Le risque d'infection à méningocoque semble faible, mais justifie une prévention par la vaccination. Le vaccin tétravalent conjugué ACYW135 est utilisable à partir de l'âge de 2 ans dans ce contexte d'asplénie. Chez l'enfant de moins de 2 ans, le vaccin conjugué contre le méningocoque C est utilisable. Pour rappel, en France le plus fréquent est sérotype B (70%) puis C (22%), W135 (4%) et Y (4%) (centre de référence des Neisseria). Le sérotype A est endémique en Afrique et dans certains pays asiatiques.

### ***Vaccination anti-grippale (AII)***

Une étude rétrospective de plus de 800 patients splénectomisés montrait une réduction de la mortalité due aux infections à pneumocoque corrélée non pas à la vaccination anti-pneumocoque, mais à la vaccination anti-grippale (168). La vaccination anti-grippale est donc recommandée chaque année.

### ***Vaccins vivants :***

L'asplénie en elle-même ne contre-indique pas l'utilisation des vaccins vivants (AIII). Néanmoins, si la splénectomie survient dans le cadre d'un déficit immunitaire plus complexe, il faut raisonner sur le déficit de l'immunité cellulaire.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 40/131

### *DTP/cog/HAV/HBV*

Ils doivent être réalisés selon les mêmes modalités que chez l'immunocompétent. **(AIII)**

### **b- Antibioprophylaxie**

La possibilité de survenue d'infections bactériennes graves, associée à des réponses vaccinales pouvant être mauvaises, pose la question de l'antibioprophylaxie.

Si la pénicilline V orale (**Oracilline®**) est actuellement la molécule la plus utilisée chez les patients splénectomisés, du fait de son activité contre le pneumocoque et le méningocoque, elle pose néanmoins le problème d'une résistance possible (PSDP, beta lactamase ou mutation des PLP de l'*Haemophilus influenzae*). Cependant, l'étroitesse de son spectre, sa bonne tolérance clinique, et son faible coût en ont fait la molécule la plus utilisée dans cette indication. Seule une étude réalisée chez l'enfant drépanocytaire a montré une réduction de la mortalité grâce à l'antibioprophylaxie (118).

La durée optimale de cette antibioprophylaxie après une splénectomie est très débattue. En effet, si la majorité des infections survient dans les premières années suivant la splénectomie, des infections tardives et potentiellement graves ont été décrites. La durée de l'antibioprophylaxie post splénectomie varie selon les équipes, en moyenne 2 ans chez l'adulte et 5 ans chez l'enfant.

Cependant, cette réflexion concerne des patients splénectomisés sans autre déficit immunitaire. **Dans le contexte d'une splénectomie chez un patient ayant un déficit immunitaire sous-jacent, le cumul des risques infectieux incite à recommander une antibioprophylaxie à vie (AIII).**

Chez les patients présentant une asplénie fonctionnelle, la durée de l'antibioprophylaxie n'a fait l'objet d'aucune étude. L'attitude la plus communément admise est celle d'une antibioprophylaxie à vie, posant alors le problème particulier de l'observance au long cours. **(AIII)**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 41/131

En cas de mauvaise observance, il pourrait être intéressant de proposer une administration régulière de pénicilline G par voie intra-musculaire (Extencilline® /3 semaines, en l'absence de trouble de la coagulation) comme cela est réalisé en prophylaxie des érysipèles récidivants par exemple.

En cas d'allergie à la pénicilline, le cotrimoxazole peut être une alternative intéressante (**BIII**). En effet, il est fréquemment prescrit au cours des déficits immunitaires primitifs pour réduire la fréquence des infections à germes pyogènes (à la dose de 25mg/kg/j de SMX), avec une bonne tolérance au long cours, et son spectre comporte également le pneumocoque (environ 10% des pneumocoques sont résistants au cotrimoxazole, et environ 25% si l'on considère les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline)

### **c- Information au patient et/ou à la famille**

Si les vaccinations ne peuvent couvrir tous les sérotypes (pneumocoque, méningocoque), si l'antibioprophylaxie nécessite une bonne observance et ne prévient que de certaines infections pneumococciques, il est donc impératif d'éduquer le patient ou sa famille dans le cas d'enfants aspléniques. Dans une étude au cours de laquelle les patients avaient eu un questionnaire évaluant leur connaissance des risques infectieux liés à la splénectomie (84), 44,8% des patients avaient une bonne connaissance des risques, et ce groupe de patients avaient significativement moins d'OPSI que les patients mal informés quant aux risques. Les patients doivent savoir identifier une situation à risque et consulter leur médecin ou un service d'urgences rapidement (151):

- apparition d'une fièvre
- morsure ou griffure par des animaux particulièrement les chiens et les chats en raison de l'infection possible par *C. canimorsus*
- morsure de tique (*Ehrlichia sp.*, *Babesia sp.*)
- voyages : méningocoque A, paludisme (vis à vis duquel ils semblent plus susceptibles (190))

Certains patients sont formés à l'injection intramusculaire de ceftriaxone dès l'apparition de fièvre avant une consultation médicale urgente.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 42/131

## 5- Agammaglobulinémie

L'agammaglobulinémie liée à l'X, ou maladie de Bruton (qui décrit pour la première fois en 1952 le cas d'un patient présentant des infections à répétition et une agammaglobulinémie (28)) est un déficit de l'immunité humorale en rapport avec une mutation du gène codant pour Btk (Bruton tyrosine kinase), protéine impliquée dans la différenciation intra-médullaire des précurseurs des lymphocytes B (275, 282).

La maladie est généralement révélée précocement dans l'enfance (228, 298) mais plusieurs cas diagnostiqués à l'âge adulte ont été décrits.

### A- Infections

#### **a- Infections bactériennes**

Le registre américain, publié en 2006 (297), rapporte les données cliniques de 201 patients. Une étude de la cohorte italienne rapportait en 2002 les manifestations cliniques chez 73 patients (228).

Dans ces deux séries, les manifestations cliniques les plus fréquentes au diagnostic sont les infections des voies aériennes supérieures et ORL, survenant chez environ 2/3 des patients, et les pneumopathies (53% des patients au diagnostic dans la série italienne et 62% des patients dans le registre américain).

Les germes documentés au cours des pneumopathies dans le registre américain étaient les suivants (mais 84% des patients avaient eu au moins un épisode de pneumopathie sans documentation microbiologique): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella*.

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes (23% des patients dans le registre américain), avec des agents infectieux fréquemment documentés (13% des patients de la cohorte italienne avaient une diarrhée infectieuse documentée).

Si ces diarrhées sont souvent d'origine parasitaire (*Giardia intestinalis* est retrouvé chez environ 1/4 des patients souffrant de diarrhée), ou virales (environ 15%), des bactéries

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 43/131

peuvent également être impliquées : *Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Clostridium difficile*, *Shigella sp.*

Des infections sous-cutanées et de rares cas d'abcès profonds sont rapportés (3). Ces infections sont parfois dues à des germes de la famille des helicobacter (108).

Dans le registre italien les conjonctivites bactériennes affectent 8% des patients ; elles sont principalement dues à *H. influenzae*, moins souvent à *Streptococcus pyogenes* ou à *Moraxella catarrhalis*.

Le sepsis peut également être un mode de révélation du déficit immunitaire : 10 et 6% des patients dans les séries américaine et italienne. Les germes documentés au cours de ces sepsis étaient surtout *P. aeruginosa* et *S. pneumoniae*, et moins fréquemment *H. influenzae b*, *Campylobacter*, *Salmonella sp.*

Des méningites bactériennes à germes encapsulés peuvent survenir avant le diagnostic, à *S. pneumoniae*, *H. influenzae b* ou *Neisseria meningitidis*

Les arthrites sont fréquentes, et une étiologie infectieuse est parfois retrouvée (7% des patients dans la série américaine) ; *Mycoplasma sp.* est parfois retrouvé comme agent étiologique d'arthrites chroniques chez ces patients (3, 103).

Il ne semble pas exister de susceptibilité particulière aux infections mycobactériennes (238).

## **b- Infections virales**

Une des particularités de l'agammaglobulinémie par rapport aux autres hypogammaglobulinémies primitives est la susceptibilité très marquée aux entérovirus, sous forme de méningo-encéphalites aiguës ou chroniques (198, 294).

Dans le registre américain, 4 patients avaient eu une méningo-encéphalite à ECHOvirus, 2 à Coxsackievirus, 3 au virus de la polio (dont 2 souches vaccinales et un virus sauvage). Dans le registre italien, 1 patient avait eu une méningo-encéphalite à polio (souche vaccinale).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 44/131

Dans une revue de 93 cas d'infections à entérovirus (135), dont environ 50% survenues chez des patients atteints d'agammaglobulinémie, Halliday et al ont montré que ces infections impliquaient quasiment toujours le système nerveux central, mais pouvaient aussi, dans 40% des cas, atteindre d'autres organes (arthrites, beaucoup plus rarement hépatite ou myocardite). Les entérovirus les plus fréquemment impliqués étaient des ECHOvirus (67% des cas), avec une nette prédominance de l'ECHO 11, puis les poliovirus (19%, dont la majorité étaient des souches vaccinales), et coxsackies virus (5%); dans 7% des cas l'entérovirus n'avait pu être identifié.

Ces infections étaient responsables d'une mortalité importante (un tiers des patients ayant une méningo-encéphalite à poliovirus et la moitié de ceux ayant une forme en rapport avec les autres enterovirus) et d'une morbidité majeure (séquelles très fréquentes chez les survivants).

Dans le registre américain, 5 des 17 décès étaient en rapport avec une infection à ECHOvirus.

### **c- Infections parasitaires**

*Giardia intestinalis* est l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les diarrhées infectieuses.

## **B- Prophylaxies**

### **a- Substitution en immunoglobulines polyvalentes**

- **Indication**

Compte tenu de l'absence de production d'immunoglobulines, la substitution en Ig est toujours indiquée, dès le diagnostic posé, afin d'éviter la survenue d'infections sévères **(AII)**.

- **Voie d'administration**

Les immunoglobulines ont été utilisées initialement par voie intra-musculaire (28) puis IV (et SC en France depuis 2005).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 45/131

Une étude publiée en 1979 (207) montrait la diminution des infections par les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) (à la dose de 0,15g/kg/3 semaines) par rapport aux immunoglobulines administrées par voie intra-musculaire.

Plusieurs études montrent que les taux d'IgG restent stables chez les patients ayant une agammaglobulinémie ou un DICV substitués par des immunoglobulines par voie sous-cutanée à la place des immunoglobulines intra-veineuses (47, 273).

- **Dose**

Une étude publiée en 1992 (173) sur différents dosages d'Ig en substitution chez 29 patients atteints d'agammaglobulinémie, montrait que les patients recevant une dose >400mg/kg toutes les trois semaines avaient une concentration d'IgG résiduelle plus élevée, moins de pneumonies et moins d'hospitalisations que les patients recevant des immunoglobulines par voie intra-veineuse à la dose de 200mg/kg toutes les trois semaines ou des Ig par voie intra-musculaire.

Une étude rétrospective française de 31 patients (233) substitués pour agammaglobulinémie à une dose >250mg/kg/3 semaines, avec un suivi médian de 123 mois, montrait que le taux d'infections bactériennes nécessitant une hospitalisation passait de 0,4 à 0,06 par an sous substitution. Dans cette étude le taux d'infection était plus faible pendant les périodes où le taux résiduel d'IgG était >8g/l.

L'étude de Eijhkout (2001) (81) montrait également que l'augmentation des doses réduisait le nombre d'infections (600mg/kg versus 300mg/kg chez l'adulte et 800 versus 400mg/kg chez l'enfant) de 3,5 épisodes +/- 2,6 pendant le traitement par doses standards versus 2,5 +/- 2,4 pendant le traitement à fortes doses.

Dans une étude récente prospective sur 5 ans sur les infections chez des patients substitués en immunoglobulines, comprenant 101 patients avec agammaglobulinémie (235), l'incidence des pneumopathies passait de 38,5% des patients avant substitution à 25,7% après substitution. Le risque était plus élevé chez les patients pour lesquels le taux résiduel d'IgG >5g/l n'était pas obtenu. Il semblait également qu'un taux très élevé d'IgG (>10g/l) permettait une meilleure protection.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 46/131

De même dans une méta-analyse publiée en 2010 (217) analysant 17 études sur les effets de la substitution en immunoglobulines chez des patients ayant un déficit humoral (DICV, agammaglobulinémie, syndrome hyper IgM...), l'incidence des pneumopathies diminue avec l'augmentation des taux résiduels d'IgG (5 fois plus de pneumopathies à 5g/l qu'à 10g/l).

Ainsi, si le taux résiduel « idéal » est difficile à établir de façon formelle, celui-ci étant très variable d'un patient à l'autre, il paraît en revanche utile d'augmenter les doses d'immunoglobulines chez un patient faisant des infections sévères malgré la substitution afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 10g/l.

Concernant les infections entérovirales, la substitution semble permettre une diminution de leur incidence ; ainsi il n'y avait aucun cas d'infection entérovirale après le diagnostic dans le registre américain. Dans l'étude française les patients présentant des encéphalites après le diagnostic avaient déjà des signes neurologiques avant la substitution. Les IgIV à très hautes doses peuvent apporter une guérison de cette infection chronique (231)

Au total, les experts se sont accordés sur la nécessité d'utiliser une posologie plutôt élevée afin d'obtenir un taux permettant de limiter la survenue d'infections sévères mais également l'évolution vers les dilatations des bronches.

**La substitution doit être initiée dès le diagnostic (AII), débutée à une dose de 400mg/kg/3 semaines, avec un objectif de résiduelle d'IgG retenu de 8g/l (BIII). Les doses peuvent ensuite être augmentées en fonction de la clinique (persistance d'infections sévères et/ou d'infections modérées récidivantes) ou si la résiduelle de 8g/l n'est pas obtenue.**

Cependant, malgré la substitution en immunoglobulines, des infections peuvent persister, y compris avec des résiduelles élevées (233). L'incidence de ces infections sous substitution dans la cohorte italienne est évaluée à 0,06/an pour les pneumonies et à 0,005/an pour les infections gastro-intestinales.

De plus, si la substitution en immunoglobulines permet de diminuer la fréquence des infections bactériennes invasives aiguës (pneumonies, méningites, sepsis), elle ne semble pas empêcher totalement la survenue de sinusites et de bronchites chroniques, y compris chez des enfants substitués précocement (233). L'augmentation du taux résiduel d'IgG ne semble pas

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 47/131

permettre de diminuer la survenue de sinusites chroniques (228), de même que la survenue de pathologie pulmonaire chronique ne semble pas corrélée à la précocité de la substitution ni au taux résiduel d'IgG.

Ces infections récurrentes/persistantes jouent peut être un rôle dans la constitution de lésions bronchiques. De plus, une étude sur la colonisation (aspiration naso-pharyngée et examen cyto-bactériologique des crachats) chez des patients agammaglobulinémiques retrouvait une fréquence plus importante de colonisation par *Haemophilus influenzae* non typable que chez les patients atteints de syndrome hyperIgM, suggérant un rôle protecteur des IgM (lesquelles peuvent remplacer les IgA au niveau des muqueuses si celles-ci sont abaissées) vis à vis de ce pathogène (196).

L'évolution, malgré la substitution en immunoglobulines, est marquée par la constitution de dilatations des bronches chez un nombre élevé de patients ; celles-ci peuvent exister dès le diagnostic (15/73 dans la série italienne, semblant corrélé à l'âge de diagnostic et donc potentiellement au temps sans immunoglobulines), mais peuvent aussi survenir au cours de l'évolution chez des patients substitués (9 patients dans la série italienne). Ces dilatations bronchiques pourraient être corrélées aux infections résiduelles, notamment ORL et bronchiques pouvant comporter une part d'inflammation chronique.

### **b- Antibioprophylaxie**

L'adjonction d'une antibioprophylaxie à la substitution en immunoglobulines n'est pas indiquée en première intention.

La persistance d'infections malgré l'optimisation de la substitution en immunoglobulines polyvalentes incite parfois les praticiens à mettre en place une antibioprophylaxie. Néanmoins, en l'absence d'étude évaluant son efficacité chez ces patients, ses modalités ne sont pas parfaitement définies (300).

**L'antibioprophylaxie peut être proposée en cas d'infections même mineures persistantes malgré une substitution bien conduite (avec une résiduelle >10g/l) (BIII).**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 48/131

Une des molécules utilisables peut être le cotrimoxazole. En effet, dans une étude réalisée chez les patients infectés par le VIH prenant une prophylaxie par cotrimoxazole (en prévention de la PCP), un Bactrim forte® par jour diminuait la fréquence des infections ORL et des pneumopathies (70).

**Une autre piste intéressante pourrait être l'utilisation de macrolides au long cours chez les patients présentant des infections bactériennes des voies respiratoires inférieures et/ou supérieures.**

En effet, il a été montré que les antibiotiques de la classe des macrolides avaient un effet anti-inflammatoire, indépendant de l'activité anti-bactérienne directe, via des effets sur les mécanismes d'adhérence bactérienne sur la muqueuse bronchique, mais également des effets directs sur la muqueuse bronchique, ainsi que des effets immunomodulateurs (121). Le bénéfice a été montré initialement chez des patients atteints de pan-bronchiolite diffuse ; chez ces patients, fréquemment colonisés à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* puis à *P. aeruginosa*, la survie a été significativement améliorée depuis l'utilisation de l'érythromycine au long cours(205).

Dans la mucoviscidose, plusieurs essais randomisés contre placebo ont montré un effet favorable de l'azithromycine au long cours (35, 87, 247, 299); en revanche, le bénéfice de la clarithromycine n'a pas été démontré. L'effet est une amélioration de la fonction pulmonaire, mais aussi une diminution des exacerbations lorsqu'il existe une surinfection à pyocyanique. Chez les patients atteints de broncheectasies, plusieurs études sur de faibles effectifs suggèrent un bénéfice modéré (sur la fréquence des exacerbations notamment) de l'utilisation de macrolides au long cours (roxithromycine (161), azithromycine (12, 59, 65)).

Ainsi cette antibioprofylaxie, qui pourrait permettre d'une part de diminuer les infections ORL (le spectre des macrolides comprenant les bactéries à Gram positif et *H. influenzae*) et bronchiques, et d'autre part d'avoir un effet anti-inflammatoire propre qui pourrait améliorer les broncheectasies, est à évaluer. Une des réserves émises a été le risque d'ototoxicité, mais dans une étude randomisée versus placebo évaluant l'azithromycine donnée quotidiennement (250mg/j) à des patients ayant une insuffisance respiratoire

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 49/131

chronique obstructive pendant 1 an, la perte auditive concernait 25% des sujets dans le groupe azithromycine versus 20% dans le groupe placebo (6).

Enfin, une fois les bronchectasies constituées, il est intéressant de documenter d'éventuelles colonisations, afin de proposer une antibioprofylaxie adaptée en cas d'infections récurrentes. Par exemple, chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, les antibiotiques inhalés (tobramycine ou colimycine) au long cours permettent une réduction de fréquence des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire (246). L'antibiotique inhalé le mieux évalué dans les DDB colonisées à pyocyanique est la tobramycine.

Au total, plusieurs situations semblent pouvoir justifier l'utilisation d'une antibioprofylaxie, mais il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer l'efficacité d'une telle attitude chez les patients atteints d'agammaglobulinémie.

**Devant les données disponibles dans d'autres pathologies, en cas d'infections ORL et/ou bronchiques récidivantes et/ou chroniques malgré une substitution par Ig jugée comme satisfaisante (taux résiduel d'IgG>10g/L), après avoir recherché une dilatation des bronches par un scanner thoracique avec coupes millimétriques, on propose les recommandations suivantes :**

- en l'absence de DDB : cotrimoxazole (25mg/kg/j de SMX chez l'enfant, 800mg/j chez l'adulte) **(BIII)**
- en présence de DDB : azithromycine ((chez l'enfant : 5 mg/kg (sans dépasser 250 mg) x3/semaine ; chez l'adulte : 250mg x3/semaine)) **(AIII)**
- si ces DDB sont colonisées à *P. aeruginosa*, on peut y adjoindre une antibiothérapie **inhalée**. Un exemple de schéma utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à bacille pyocyanique est la tobramycine inhalée (TOBI®) 2 fois par jour un mois sur 2. En cas d'intolérance (bronchospasme, qui survient notamment chez les plus sévères avec un VEMS inférieur à 25%) on peut utiliser la colimycine inhalée à 2MUI x2/j. En cas d'exacerbation

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 50/131

fréquente malgré la tobramycine alternée, on peut essayer la tobramycine 1 mois alternant avec la colimycine l'autre mois, notamment en période hivernale) **(BIII)**

Les fluoroquinolones ou encore l'association amoxicilline-acide clavulanique sont parfois utilisées, parfois en alternance, là sans donnée consistante sur leur efficacité et/ou leurs effets secondaires et/ou l'apparition de souches résistantes. Ces schémas d'antibiothérapies ne sont donc pas recommandés **(DIII)**.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 51/131

## **b- Vaccination**

### ***DTP et vaccins contre les germes encapsulés***

L'efficacité de ces vaccins est probablement très faible à nulle, la réponse attendue étant essentiellement humorale, mais ils ne sont en tout cas pas contre-indiqués (**CII**). En pratique, ces patients sont toujours substitués et les immunoglobulines polyvalentes contiennent des taux protecteurs vis à vis de ces pathogènes.

### ***Vaccins vivants***

L'utilisation du vaccin anti poliomyélitique oral formellement est contre-indiquée en cas d'agammaglobulinémie (**DII**) en raison du risque d'infection à entérovirus vaccinal. Pour les autres vaccins vivants, il n'existe pas de données sur des effets indésirables chez ces patients, mais en pratique le fait que la réponse humorale attendue soit nulle et qu'il existe une protection offerte par la substitution en immunoglobulines, ils ne sont pas réalisés en pratique. En ce qui concerne la fièvre jaune, l'hypogammaglobulinémie pourrait constituer une contre-indication, du fait du risque même faible de maladie vaccinale, avec de plus une efficacité probablement très faible. (**DIII**)

### ***Vaccination anti-grippale***

Le vaccin de la grippe pourrait avoir un intérêt en induisant une réponse cellulaire, comme cela a été suggéré dans une étude au cours du DICV (221). Chez ces patients à risque de surinfection bactérienne de la grippe, et ayant fréquemment une pathologie pulmonaire, il est donc recommandé de façon annuelle (**AIII**). Il faut également vacciner l'entourage.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 52/131

## 6- Déficit immunitaire commun variable, déficits en IgA, IgM, sous-classes d'IgG et défauts de production d'Ac spécifiques

Le Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV) est un déficit immunitaire primitif défini par une hypogammaglobulinémie associant un déficit en IgG <5g/l et un déficit en IgA, le taux des IgM pouvant être normal ou diminué, à une réponse vaccinale diminuée, en l'absence de pathologie pouvant se compliquer d'une hypogammaglobulinémie secondaire (hémopathies lymphoïdes, syndrome néphrotique, entéropathie, syndrome de Good) (23, 110, 119, 209).

Le DICV se manifeste généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Il s'agit donc d'un diagnostic qui doit être porté avec la plus grande prudence chez l'enfant. Dans le registre européen (46) regroupant 305 patients (177 hommes et 128 femmes), l'âge médian au moment des premiers symptômes était de 24 ans, et l'âge médian au diagnostic de 33 ans, avec donc souvent un délai de plusieurs années entre le début des symptômes et le diagnostic.

Aux complications infectieuses, qui concernent la majorité des patients (>85%), le DICV peut associer d'autres manifestations, qui rendent la présentation clinique très hétérogène (110). Chez environ 20% des patients existent des manifestations auto-immunes, le plus souvent des cytopénies auto-immunes, notamment purpura thrombopénique immunologique (194), et plus rarement d'autres pathologies (vitiligo, anémie de Biermer, thyroïdite, syndrome de Gougerot-Sjögren ...). Un syndrome lymphoprolifératif est retrouvé chez environ un tiers des patients. Ce syndrome lymphoprolifératif est hétérogène au plan histologique, incluant des proliférations lymphoïdes dites « bénignes » ou polyclonales (lésions d'hyperplasie folliculaire, de granulomatose (199) ou de prolifération lymphoïde T atypique) mais aussi des proliférations lymphomateuses, de haut grade ou de bas grade de malignité (49). Ce syndrome lymphoprolifératif peut-être nodal ou extra-nodal et peut atteindre différents organes (158).

Les manifestations non infectieuses peuvent parfois précéder les complications infectieuses ou survenir au cours de l'évolution de la maladie, y compris sous substitution

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 53/131

adaptée par Ig. Elles justifient parfois l'utilisation de traitements immunosuppresseurs qui peuvent être à leur tour source de complications infectieuses.

Une étude européenne s'est efforcée de dégager les caractéristiques cliniques associées à des pronostics différents. Elle a permis d'établir une classification clinique identifiant un groupe de patients avec complications infectieuses seules, de meilleur pronostic que les groupes de patients présentant une prolifération lymphoïde, de l'auto-immunité ou une entéropathie (46).

Au cours du DICV, un déficit en cellules B matures mémoires switchées est retrouvé chez 62% des patients (27, 291). Une diminution du compartiment des lymphocytes T CD4 naïfs est également fréquente, corrélée à la sévérité des manifestations cliniques, notamment infectieuses (122). Un défaut d'acquisition des mutations somatiques a été décrit chez quelques patients. Chez 10% des patients, on note une lymphopénie B profonde (LB<1%).

Dans une faible proportion de cas, des mutations ont pu être mises en évidence dans les gènes codant pour les protéines suivantes : ICOS (131), CD19 (279), TACI (41), BAFF-R (289), CD81 (280), CD20 (163), CD21 (274). Des anomalies génétiques habituellement responsables d'autres DIH dans leur présentation classique ont pu être retrouvées chez certains patients suivis pour DICV (mutations dans *SH2D1A*, *BTK*,...).

Par ailleurs, au sein de la cohorte française DEFI, 8 % des patients avec diagnostic de DICV se présentaient avec un tableau de déficit immunitaire combiné de révélation tardive, appelé « LOCID » (183), défini par la survenue d'une infection opportuniste et /ou l'existence d'une lymphopénie TCD4 profonde. 75% de ces patients ont des TCD4<400/mm<sup>3</sup>, 71% d'entre eux ont des TCD4 naïfs<20%. Ces patients présentent plus de DDB et d'infections, malgré la substitution en Ig, que les DICV classiques. Leur identification permet d'offrir une prise en charge prophylactique et curative plus adaptée des complications infectieuses.

Les progrès de prise en charge des complications infectieuses (notamment substitution en Ig, antibiothérapie, vaccinations) ont entraîné une amélioration significative de la survie des patients atteints de DICV au cours des 15 dernières années.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 54/131

## A- Infections

### a- Infections bactériennes

Quatre séries comprenant plus de 200 patients sont publiées dans la littérature : par Hermaszewski et al en 1993 (n=240) (138), Cunningham-Rundles et al en 1999 (n=248) (57), Quinti et al en 2007 (n=224) (234) et Oksenhendler et al en 2008 (n=252) (213).

Les infections concernent plus fréquemment la sphère ORL, les bronches et les poumons, avec une grande majorité d'infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)

Les sinusites récidivantes (36 à 63% des patients), les otites (environ 1/3 des patients) et les mastoïdites sont fréquentes. Les sinusites répétées peuvent être à l'origine de sinusites chroniques (45). Les bronchites sont également très fréquentes (environ 60% de patients avec bronchite aiguë au diagnostic dans la série italienne, 69% de bronchites chroniques dans la série française).

Ces infections ne sont pas toujours documentées. Lorsqu'elles le sont, les germes rencontrés sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus sp.* (300). La co-infection avec un virus respiratoire (rhinovirus, adénovirus), documentée chez environ un tiers des patients prélevés pour sinusite (154) ou bronchite (153) dans deux études, pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de ces infections. Ces infections virales naso-pharyngées ont la particularité de persister plusieurs semaines à plusieurs mois, y compris chez les patients substitués en Ig (155).

On peut également noter la fréquence des conjunctivites chroniques ou récidivantes, *Haemophilus influenzae* étant le plus fréquemment documenté (57).

Les pneumopathies sont également très fréquentes : dans les quatre grandes séries, au moins un épisode chez 63% (138), 76,6% (57), 49% (234) et 58% (213) des patients. Lorsque ces infections sont documentées, les germes principalement en cause sont les germes encapsulés : *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. La grande majorité de ces pneumonies survient avant la mise en route de la substitution en Ig. En cas de broncheectasies,

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 55/131

celles-ci peuvent être colonisées à *Pseudomonas aeruginosa* et se compliquer de pneumopathie. Des cas de pneumopathies à germes intra-cellulaires sont également rapportés (57, 111).

Une septicémie peut survenir plus rarement (13% des patients dans la série française, 1,6 % dans la série anglaise et 1,2 % dans la série américaine) causée par différents germes: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*.

La survenue d'infections sévères (pneumopathies, septicémies) est corrélée à l'existence de bronchiectasies, ces dernières ne semblant pas associées à un antécédent de bronchites récidivantes, au retard diagnostique, ni à la précocité des premiers symptômes (46). Au sein de la cohorte DEFI, les patients avec IgM indétectables ont une fréquence plus élevée de pneumopathies et de DDB (L. Galicier, données personnelles). Ces données suggèrent que les infections sévères initient un processus de destruction bronchique, et que le défaut de production d'IgG n'est pas le seul déterminant de ce processus. L'existence de DDB est corrélée au défaut de lymphocytes B mémoires (4, 286). Enfin, l'existence de bronchiectasies a un impact négatif sur la survie de ces patients (46, 143).

Des cas de méningites bactériennes sont rapportés, tous avant le diagnostic et aucun après la mise en route de la substitution par Ig (<1% de méningites bactériennes dans la série américaine, les germes rencontrés étant *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *P. aeruginosa*, et 5% dans la série française (n=13, dont 8 à *S. pneumoniae*, 2 à *Neisseria meningitidis*, 3 à *Haemophilus influenzae*).

D'autres sites peuvent également être concernés par des infections à pyogènes : abcès cutanés à staphylocoque (2% des patients dans la série française), arthrites septiques (1% dans la série américaine), abcès du psoas.

Les manifestations digestives sont également fréquentes au cours du DICV ; lorsqu'elles sont d'origine infectieuse, elles sont le plus fréquemment dues à *Giardia intestinalis* mais peuvent également être d'origine bactérienne : *Salmonella sp.*, *Campylobacter jejuni*, plus rarement *Clostridium difficile* ou *Yersinia enterocolitica* (63, 213).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 56/131

Il existe également une susceptibilité particulière aux infections ostéo-articulaires par des germes intra-cellulaires : *Mycoplasma pneumoniae* et *hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (103, 111).

Il ne semble pas exister de susceptibilité particulière aux mycobactéries (238), bien que d'exceptionnels cas d'infection à *Mycobacterium tuberculosis* et à mycobactéries atypiques (138) aient été rapportés. Un cas de BCGite est rapporté dans la série française, posant la question d'un déficit associé de l'immunité cellulaire.

Deux cas de nocardiose ont été décrits dont 1 cas sur contexte de corticothérapie prolongée (57, 258).

### **b- Infections fongiques**

Quelques cas d'infections fongiques sont décrits, compliquant probablement un déficit de l'immunité cellulaire associé : pneumocystose (1% des patients dans la série française ; 2,8% dans la série américaine (n=7, dont 1 sous corticothérapie à forte doses, 1 infecté par le VIH), cryptococcose (57), aspergillose (LOCID).

### **c- Infections parasitaires**

Les malades atteints de DICV sont susceptibles aux infections gastro-intestinales par *Giardia intestinalis*, qui est l'agent pathogène le plus souvent documenté dans les diarrhées. Deux cas de cryptosporidiose ont été rapportés dans la cohorte Def-I (LOCID). D'exceptionnels cas de toxoplasmose caractéristiques ont été décrits, dont 3 dans la cohorte Defi (LOCID)

### **d- Infections virales**

Dans les différentes séries est décrite une fréquence assez élevée d'infections récidivantes et/ou sévères à virus du groupe herpes, HSV et VZV notamment : 7% des patients dans la série anglaise ont eu une infection à VZV ou HSV ; 3,6% des patients ont un antécédent d'infection sévère à VZV dans la série américaine, et 4% des patients de la série française ont eu une varicelle grave. 11% des patients dans cette série ont un herpès bucco

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 57/131

labial récidivant. Quelques cas d'infections avec présence de CMV sont rapportés (57), chez des patients avec un déficit immunitaire combiné (LOCID) ou chez des patients ayant un traitement immunosuppresseur associé.

Les infections à entérovirus, pouvant être responsables d'encéphalopathies chroniques, comme cela est décrit chez les patients présentant une agammaglobulinémie (297) sont très rares et sont surtout rapportées le plus souvent avant le début de la substitution en immunoglobuline (135, 138, 213) et chez des patients substitués avec des doses plus basses d'Ig (100 à 300 mg/kg/mois).

Les infections par des virus respiratoires semblent persister plus longtemps que chez les sujets sains, et peuvent être source de surinfections bactériennes (155).

A noter que 5% des patients ont eu des infections à papillomavirus, incluant des verrues profuses témoignant du déficit cellulaire associé (phénotype « LOCID » très probable).

Au total, au cours du DICV, plusieurs types d'infections sont à envisager :

- les infections sévères à germes encapsulés (pneumopathies, septicémies), dont la fréquence est très nettement diminuée par la substitution en immunoglobulines
- les infections ORL, bronchiques et intestinales récidivantes, qui peuvent persister malgré une substitution satisfaisante, soulignant le rôle probable du déficit de l'immunité muqueuse.
- les infections « opportunistes », beaucoup plus rares mais devant faire rechercher un déficit de l'immunité cellulaire associé.

Il est donc souhaitable de disposer pour tous les patients de :

- dosage pondéral IgG, IgA et IgM (en plus de l'EPP); phénotype B et T (avec étude des populations naïves et mémoires), sérologies post-vaccinales et/ou post-infectieuses
- scanner du thorax coupes fines, scanner des sinus

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 58/131

## A- Prophylaxies

### a- Substitution par les immunoglobulines

- **Indication**

Le traitement de choix des patients ayant un défaut de production d'immunoglobulines est la substitution en immunoglobulines. **Une substitution doit être initiée sans délai chez tous les patients ayant un antécédent d'infection sévère, ou des infections répétées (>3/an), dès lors qu'un défaut de production d'anticorps a été démontré (AII).** Cette substitution doit être poursuivie à vie. Cela concerne donc une grande majorité de patients atteints de DICV. Ces symptômes ne sont pas forcément corrélés à l'intensité de l'hypogammaglobulinémie. Ainsi, chez des patients asymptomatiques chez lesquels est découverte une hypogammaglobulinémie, il n'existe pas de données permettant de déterminer un seuil en dessous duquel il est nécessaire de substituer. **Néanmoins, il semble raisonnable de proposer une substitution si les IgG sont inférieures à 3,5g/l, compte tenu du risque d'infections sévères (BIII).**

Pour les patients atteints de DICV avec  $IgG > 3,5g/l$ , pour lesquels on ne retrouve pas à l'évidence d'antécédents infectieux bactériens répétés ou sévères, on peut proposer une période d'observation de quelques mois au cours de laquelle seront effectuées des vaccinations peptidiques et polysaccharidiques, ce qui permettra d'une part d'évaluer les capacités de réponse anticorps spécifiques, et d'autre part d'assurer une éventuelle protection chez une partie des patients. A noter que si les taux d'anticorps post-vaccinaux pour diphtérie, tétanos et polio sont normaux, on peut également mesurer les anticorps après vaccination par le ROR ou contre *Haemophilus influenzae* de type b. Cette période d'observation permet également d'effectuer un recensement détaillé des différentes complications, tout particulièrement en réalisant une TDM thorax coupes fines à la recherche de DDB et d'un thymome. En l'absence de lésions d'organe, et dans le cas où le nombre des épisodes infectieux n'excède pas 3/an, on peut proposer une surveillance clinique et biologique sans autre prophylaxie que la vaccination.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 59/131

L'intérêt de l'utilisation des Ig pour prévenir les complications autres que les infections des voies aériennes est controversé mais on considère habituellement que la substitution en Ig n'a pas d'effet sur les infections à *Giardia intestinalis* (dont l'incidence n'était pas réduite par la substitution, y compris à fortes doses, dans l'étude de Eijkout) ou *Campylobacter sp.* ni sur l'hyperplasie lymphoïde et les granulomes.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 60/131

- **Modalités**

L'utilisation des immunoglobulines dès les années 1950 (28, 148) a permis de diminuer la fréquence des infections des voies aériennes au cours du DICV. Initialement l'administration des immunoglobulines se faisait par **voie intra-musculaire**.

Depuis les années 1980, les préparations d'immunoglobulines par **voie intra-veineuse** sont utilisées ; les premières études montraient une bonne tolérance et une efficacité clinique supérieure à celle des immunoglobulines intra-musculaires à la posologie de 150 à 200mg/kg/mois (225) puis 300mg/kg toutes les 3 semaines (58). La substitution en Ig par voie veineuse entraîne une diminution de la fréquence de survenue des pneumopathies et des sinusites (243).

L'administration rapide par **voie sous-cutanée**, disponible en France depuis 2005, s'est depuis beaucoup développée. Cette voie d'administration offre l'avantage d'une indépendance plus grande pour le malade avec une amélioration de la qualité de vie (116). Des études de pharmacocinétique ont montré que les taux résiduels obtenus avec une substitution par voie sous cutanée (avec la même dose mensuelle mais répartie en 4 perfusions) étaient satisfaisants, avec un taux plus stable que par voie intra-veineuse. De plus, plusieurs études ont montré l'efficacité clinique de ce mode de substitution (47), et une étude a montré que les taux d'IgG étaient stables malgré une diminution de dose par rapport à la voie intra-veineuse (273). Il n'y avait pas d'effet secondaire majeur observé dans ces études, hormis des réactions cutanées modérées qui le plus souvent s'estompaient au cours du temps. Enfin, une étude plus récente suggère que les immunoglobulines pourraient être administrées par voie sous-cutanée toutes les deux semaines (132).

L'administration des immunoglobulines à domicile a permis d'améliorer la qualité de vie des patients car elle offre l'avantage d'une indépendance plus grande. En France, la voie sous-cutanée est la voie d'administration la plus fréquemment utilisée à domicile (19).

La voie veineuse à domicile nécessite la présence d'une infirmière pour poser la perfusion, et d'une tierce personne pour surveillance tout au long de la perfusion.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 61/131

- **Dose**

La posologie d'immunoglobulines à administrer pour atteindre cet objectif n'est pas définie de façon formelle.

Dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle et en cross over publiée en 2001 (81), 43 patients (24 DICV et 19 XLA) recevaient alternativement (9 mois de chaque traitement espacés de 3 mois sans traitement) des posologies « standard » (300mg/kg chez l'adulte et 400mg/kg chez l'enfant tous les 4 semaines) et des fortes posologies d'immunoglobulines (600mg/kg chez l'adulte et 800mg/kg chez l'enfant) ; dans cette étude, il existait une diminution du nombre et de la durée des infections sous fortes posologies d'immunoglobulines : 3,5+/-2,6 pour 9 mois avec les doses standards versus 2,5+/-2,4 sous fortes doses.

Une étude récente (178) étudiant les doses d'Ig administrées, les taux d'IgG et les infections sur une période prolongée (22 ans) chez 90 patients, met en avant la variabilité à la fois des doses d'IgG administrées, du taux d'IgG résiduel nécessaires pour prévenir les infections. Dans une autre étude, s'il n'existait également pas de seuil « idéal » d'IgG, il semblait exister un risque nettement majoré de pneumopathie en dessous de 4g/l (235). C'est également la conclusion d'une méta-analyse sur l'incidence des pneumopathies en fonction du taux d'IgG : le risque est 5 fois plus important à une concentration résiduelle de 5g/l qu'à une concentration résiduelle de 10g/l (217).

En pratique, la posologie administrée doit être adaptée individuellement avec l'objectif non seulement de corriger la concentration sérique d'IgG, mais surtout d'être efficace sur la prévention des infections. On débute le plus souvent à 400mg/kg et par mois ; plusieurs études montrent la nécessité de doses plus élevées d'Ig chez les patients ayant des DDB (178) ou une pathologie digestive. On peut alors débiter à la dose de 600mg/kg/mois.

**L'objectif de substitution doit être d'atteindre un minimum de 5g/l, du fait des données récentes sur le risque de pneumopathie en dessous de ce seuil (BII).** Ce seuil plus bas que celui proposé au cours des agammaglobulinémies (8g/l), est justifié par le fait que le déficit est ici quantitativement moins important qu'au cours des agammaglobulinémies, où le

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 62/131

déficit est total, portant sur les trois classes. Le DICV est une entité plus hétérogène, avec des anomalies quantitatives et qualitatives.

Une fois ce seuil atteint, le dosage doit être adapté à la clinique, avec une augmentation des doses s'il persiste des infections sévères, ou des infections modérées récidivantes (>2/an). L'augmentation se faisant par paliers de 10%. En l'absence de complication infectieuse, le dosage du taux résiduel d'IgG (par le dosage pondéral des immunoglobulines) se fait généralement une à deux fois par an, en l'absence de complication.

Pour une même dose d'IgG, la voie sous-cutanée peut permettre d'augmenter plus facilement le taux résiduel d'IgG que par voie intra-veineuse.

Malgré la substitution en immunoglobulines, certains patients présentent des infections persistantes et/ou récidivantes, essentiellement des bronchites et des sinusites. Ainsi, dans une série italienne étudiant la fréquence des infections avant et après diagnostic retrouve que, si 87,5% des patients présentent des infections au diagnostic, il est important de noter que 86,6% des patients en présentent aussi au cours du suivi (médiane de suivi de 11,5 ans), malgré la substitution en immunoglobulines ; celle-ci permet en effet une nette diminution du nombre de pneumopathies et d'otites (bien que 7% des patients aient un premier épisode de pneumopathie au cours de la substitution), mais il existe au cours du suivi une augmentation de la proportion de patients souffrant de bronchite chronique (46,4% pendant le suivi versus 33,9% au diagnostic), de sinusite chronique (54% versus 36,3%) et de diarrhées chroniques d'origine infectieuse (41,1% versus 23,2%). Dans cette étude, la concentration d'IgG résiduelle (chez des patients substitués à la posologie initiale de 400mg/kg toutes les deux à trois semaines) n'était pas corrélée avec le développement de pathologies chroniques. Ceci s'explique par le fait qu'il existe d'autres facteurs associés à un risque infectieux, et non corrigés par la substitution en Ig : déficit en IgM et IgA sériques (134), défaut de production en IgA et ou IgM au niveau des barrières muqueuses (156), déficit en B mémoires, déficit de l'immunité cellulaire, lésions d'organe (sinus, bronches).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 63/131

## **b- Antibioprophylaxie**

Toutes les études rapportent la constitution et/ou l'aggravation de bronchectasies chez des patients correctement substitués en immunoglobulines. La chimioprophylaxie anti-bactérienne pourrait donc jouer un rôle complémentaire important en cas d'infections persistantes malgré une substitution en immunoglobulines « optimale » (en pratique avec une résiduelle d'IgG supérieure à 8g/l).

Il existe peu de données dans la littérature sur l'utilisation des antibiothérapies prophylactiques (300).

L'utilisation d'antibioprophylaxies dans le cadre des infections ORL et bronchiques à répétition est rapportée, sans que l'efficacité et la tolérance soient étudiés. Ainsi dans la cohorte italienne 8% des patients sont sous cotrimoxazole et 3,6% sous clarithromycine au long cours.

Il existe peu de données sur l'utilisation d'une prophylaxie par cotrimoxazole pour diminuer la fréquence des infections à germes encapsulés. Dans une étude réalisée chez des patients infectés par le VIH prenant une prophylaxie par cotrimoxazole (en prévention de la PCP), un Bactrim forte® par jour diminue la fréquence des infections ORL et des pneumopathies (70).

**Une autre piste intéressante pourrait être l'utilisation de macrolides au long cours chez les patients présentant des infections bactériennes des voies respiratoires inférieures malgré une substitution en immunoglobulines correcte.**

En effet il a été montré que les macrolides avaient un effet anti-inflammatoire, indépendant de l'activité anti-bactérienne directe, via des effets sur les mécanisme d'adhérence bactérienne sur la muqueuse bronchique, mais également des effets directs sur la muqueuse bronchique, et enfin des effets immunomodulateurs (121). Le bénéfice a été montré initialement chez des patients atteints de pan-bronchiolite diffuse ; chez ces patients, fréquemment colonisés à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* puis à *P. aeruginosa*, la survie a été significativement améliorée depuis l'utilisation de l'érythromycine au long cours (205).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 64/131

Dans la mucoviscidose, plusieurs essais randomisés contre placebo ont montré un effet favorable de l'azithromycine au long cours (87, 247, 299); en revanche le bénéfice de la clarithromycine n'a pas été démontré. L'effet est une amélioration de la fonction pulmonaire, mais aussi une diminution des exacerbations lorsqu'il existe une surinfection à pyocyanique. Chez les patients atteints de bronchectasies, plusieurs études sur de faibles effectifs suggèrent un bénéfice modéré (sur la fréquence des exacerbations notamment) de l'utilisation de macrolides au long cours (roxithromycine (161) azithromycine (12, 59, 65)).

Ainsi cette antibioprofylaxie, qui pourrait permettre d'une part de diminuer les infections ORL (le spectre des macrolides comprenant les bactéries à Gram positif et *H. influenzae*) et bronchiques, et d'autre part d'avoir un effet anti-inflammatoire propre qui pourrait améliorer les bronchectasies, est à évaluer. Une des réserves pourrait être l'ototoxicité ; dans une étude randomisée versus placebo évaluant l'azithromycine donnée quotidiennement (250mg/j) à des patients ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive pendant 1 an, la perte auditive concernait 25% dans le groupe azithromycine versus 20% dans le groupe placebo (6).

Enfin, une fois les bronchectasies constituées, il faut documenter d'éventuelles colonisations, afin de proposer une antibioprofylaxie en cas d'infections récurrentes. Par exemple, chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, les antibiotiques inhalés (tobramycine ou colimycine) au long cours permettent une réduction de fréquence des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire (246). L'antibiotique inhalé le mieux évalué dans les DDB colonisées à pyocyanique est la Tobramycine.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer l'efficacité d'une antibioprofylaxie chez les patients atteints de DICV.

**Cependant, devant les données disponibles dans d'autres pathologies, on peut recommander, en cas d'infections ORL ou bronchiques récidivantes ou chroniques**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 65/131

**malgré une substitution correcte (résiduelle IgG>8g/l), après avoir recherché une dilatation des bronches par un scanner thoracique avec coupes millimétriques : (BIII)**

- en l'absence de DDB : Cotrimoxazole (25mg/kg/j de SMX chez l'enfant, 800mg/j chez l'adulte)

- en présence de DDB : Azithromycine (chez l'enfant : 5 mg/kg (sans dépasser 250 mg) x3/semaine ; chez l'adulte : 250mg x3/semaine)

- si ces DDB sont colonisées à *P. aeruginosa*, on peut y adjoindre une antibiothérapie inhalée. Un exemple de schéma utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à pyocyanique est la tobramycine inhalée (TOBI®) 2 fois par jour un mois sur 2. En cas d'intolérance (bronchospasme, qui survient notamment chez les plus sévères avec un VEMS inférieur à 25%) on peut utiliser la colimycine inhalée à 2MUI x2/j. En cas d'exacerbation fréquente malgré la tobramycine alternée, on peut essayer la tobramycine 1 mois alternant avec la colimycine l'autre mois)

### c. Vaccinations

Certaines vaccinations sont réalisées au cours du bilan initial d'une hypogammaglobulinémie ; en effet, le défaut de réponse vaccinale fait partie des critères diagnostiques du DICV (56). Cependant, quelques études semblent montrer que les réponses vaccinales ne sont pas toujours abolies pour tous les types d'antigènes. Ainsi dans une étude de 2007 (123), les réponses vaccinales après vaccinations anti-diphtérie, tétanos, hépatite A, hépatite B, Haemophilus et Pneumo 23® ont été évaluées chez 21 patients atteints de DICV. Il s'agissait de patients substitués en IgIV, et les dosages étaient réalisés 3 à 4 semaines après l'immunisation, avant la perfusion d'IgIV (le rapport pré et post vaccinal des immunoglobulines spécifiques et totales était pris en compte afin de différencier les Ac reflétant la séroconversion et les Ac liés à la substitution). Dans cette étude, si 80% des patients n'avaient pas de réponse vaccinale à ces différents antigènes, pour certains patients il existait une réponse vaccinale pour certains antigènes. La réponse était plus importante s'il n'existait pas de déficit en lymphocytes B mémoires switchés (159). La réponse aux antigènes polysaccharidiques semble nécessite la présence de lymphocytes B de la zone marginale (39).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 66/131

De plus, pour les vaccins vis-à-vis de pathogènes induisant une réponse cellulaire, le taux d'Ac post vaccinaux n'est peut-être pas le meilleur reflet de l'efficacité de l'immunisation. Un travail récent rapporte que le vaccin contre la grippe induit une réponse cellulaire T CD4 Th1 satisfaisante chez des patients atteints de DICV (221).

Ces quelques données pourraient inciter à reconsidérer le dogme de l'inefficacité des vaccins dans cette population de patients. Une évaluation des réponses vaccinales permettra à la fois de mieux caractériser le déficit immunitaire et d'évaluer l'intérêt de différentes vaccinations chez ces patients.

### ***Vaccins contre les germes encapsulés (AIII)***

Ces vaccinations pourraient être particulièrement intéressantes chez des patients ayant une hypogammaglobulinémie peu symptomatique, chez lesquels il n'existe pas d'indication à une substitution. La vaccination contre le pneumocoque est classiquement réalisée par le Pneumo23®, ceci permettant dans ce contexte d'évaluer la réponse aux polysaccharides. Néanmoins, il existe des réserves importantes sur l'efficacité réelle de ce vaccin, y compris chez l'immunocompétent, et il serait peut-être plus intéressant d'utiliser le vaccin conjugué Prevenar 13® qui est plus immunogène. Une étude est en cours chez les patients atteints de DICV afin d'évaluer une stratégie associant une vaccination par le Prevenar® (7 valences), suivie par une vaccination par le Pneumo23®, afin d'augmenter le nombre de sérotypes couverts par la vaccination. Les résultats de cette étude permettront probablement d'affiner la stratégie vaccinale dans cette population.

Enfin, il faut noter qu'il existe des études mentionnant une diminution des taux d'Ac anti-pneumococcique si la vaccination par le Prevenar® est précédée d'une vaccination par le Pneumo23®. Ainsi chez un patient ayant reçu une première dose de vaccin polysaccharidique, si l'on souhaite réaliser une vaccination par le Prevenar 13®, il faut probablement attendre plusieurs mois.

La vaccination contre *Haemophilus influenzae b* (vaccin conjugué) doit être réalisée, avec là encore une évaluation des réponses vaccinales.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 67/131

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du vaccin anti-méningococcique tétravalent dans cette population ; la vaccination contre le méningocoque peut être proposée, particulièrement en cas de voyage en zone d'endémie du méningocoque. Il n'y a pas de laboratoire en France assurant le dosage des anticorps vaccinaux en routine.

### ***Vaccination anti-grippale (AIII)***

La vaccination contre la grippe pourrait en particulier être très intéressante dans cette population, afin de lutter contre les surinfections bactériennes, et notamment à pneumocoque. Ainsi, dans une étude chez les splénectomisés, la réduction du risque d'infection à pneumocoque n'était pas corrélée à la vaccination anti-pneumococcique, mais à la vaccination contre la grippe (168). Malgré des données insuffisantes concernant l'efficacité de cette vaccination chez ces patients, celle-ci est recommandée de façon annuelle.

Cette vaccination doit être recommandée à l'entourage des patients atteints de DICV.

### ***Vaccins vivants atténués (CIII)***

Les vaccins vivants sont classiquement contre-indiqués chez les patients atteints de déficit immunitaire. Dans le cas particulier du DICV, cette contre-indication s'applique particulièrement aux patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire (183).

En cas de déficit cellulaire identifié, la vaccination par le ROR doit être contre-indiquée. Les taux obtenus par la substitution sont à priori protecteurs (ils ne sont pas une mesure obligatoire pour l'obtention de l'AMM des immunoglobulines polyvalentes utilisées en substitution, mais plusieurs études montrent une protection en cas de contagé rougeoleux dans la population générale avec 400mg/kg d'Ig polyvalentes).

Il n'y a pas de données sur la vaccination contre la fièvre jaune en cas de déficit humoral. Il paraît logique de **contre-indiquer formellement cette vaccination chez des patients ayant un déficit immunitaire cellulaire associé (LOCID) (DIII)**. Pour les patients ayant un déficit humoral pur, cette vaccination doit être discutée au cas par cas en tenant compte du bénéfice attendu de la vaccination, de la réponse humorale espérée (en pratique la vaccination par le ROR peut donner une idée de cette réponse), et de la substitution ou non en

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 68/131

immunoglobulines. En effet, il est possible que l'efficacité des vaccins vivants soit diminuée par les immunoglobulines polyvalentes.

### **DTP/coq /HAV/HBV (AIII)**

Ces vaccins peuvent ainsi être réalisés sans contre-indication. Ils sont le plus souvent peu immunogènes chez ces patients. Néanmoins, les préparations d'Ig apportent une protection suffisante vis-à-vis de ces antigènes, les donneurs de plasma étant testés pour les Ac post-vaccinaux, bien qu'il n'y ait que peu de données sur les taux obtenus chez les patients substitués (taux d'Ac anti tétaniques rapportés protecteurs chez 2 patientes dans une étude (220)).

### **d- Autres mesures**

Certaines mesures pratiques simples à associer impérativement à la substitution en Ig méritent d'être rappelées.

Chez les patients avec sinusite chronique, les lavages de sinus au sérum physiologique, ainsi que les corticoïdes locaux sont importants. En cas de persistance des signes de sinusite, les prélèvements à la recherche de foyer sinusien à *P. aeruginosa* et/ou *Aspergillus sp.* sont recommandés. Parfois, on a recours à la chirurgie (turbinectomie, méatotomie).

Chez les patients avec DDB, la kinésithérapie respiratoire pour drainage bronchique est importante. Il faut également réaliser régulièrement un ECBC en cas de suppuration chronique afin de connaître la colonisation bronchique (pyocyanique ? *Aspergillus* ? mycobactéries non tuberculeuses ?).

### **e- DICV et grossesse**

La substitution doit être poursuivie au cours de la grossesse. Il existe une diminution du taux des IgG et des IgA, ce qui peut nécessiter une augmentation des doses d'immunoglobulines. Si la mère n'est pas substituée, il est indiqué de débiter une substitution

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 69/131

au 3<sup>ème</sup> trimestre, la source des immunoglobulines du nouveau-né étant les immunoglobulines maternelles, par transfert placentaire (220).

Il faut noter que la surveillance des sérologies (CMV, toxoplasmose, rubéole) en cours de grossesse peut être rendue difficile par la substitution (faux positifs) ou par le déficit humoral (risque de faux négatifs). Il peut être nécessaire de réaliser un suivi par PCR (CMV) ou par des tests de prolifération antigénique (toxoplasmose).

**En conclusion**, les patients doivent être substitués en cas d'IgG<3,5g/l et/ou infection sévère et/ou infections modérées récidivantes (>3/an), à la posologie initiale de 400mg/kg/mois par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, avec un objectif de résiduelle d'IgG au moins supérieur à 5g/l, puis adapté à la clinique.

La persistance des infections sous immunoglobulines (avec une résiduelle d'IgG >8g/l) pourrait justifier une antibioprofylaxie au long cours. Les deux molécules utilisables sont le cotrimoxazole (en l'absence de DDB) et l'azithromycine (en présence de DDB). En cas de DDB surinfectée à pyocyanique, on peut adjoindre à l'azithromycine des antibiotiques inhalés afin d'éviter la survenue d'infections invasives à pyocyanique.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 70/131

## Déficits en IgA, en sous-classes d'IgG, en IgM et Déficit de Production d'Anticorps Spécifiques (SPAD)

### Déficit en IgA

Le déficit en IgA est le déficit immunitaire le plus fréquent (la prévalence est de 1/400 à 1/600 chez des sujets sains aux Etats-Unis (110)). Asymptomatique chez environ 90% des patients (302), il est retrouvé en association à d'autres pathologies (lupus, maladie cœliaque, maladies inflammatoires chroniques) et parfois à des complications infectieuses, sans que le lien entre déficit en IgA et complications infectieuses soit toujours clair.

Le rôle des IgA au niveau des muqueuses explique le risque infectieux majoré vis à vis de certains pathogènes gastro-intestinaux, tels que *Giardia intestinalis*. En cas d'infection invasive associée à un déficit en IgA, il faut rechercher un déficit en sous-classes d'IgG associé (notamment en IgG2 en cas d'infections à germes encapsulés), et alors adapter la prise en charge (cf. paragraphe suivant). Le déficit en IgA peut également évoluer vers un déficit immunitaire commun variable. La substitution en Ig polyvalentes n'est pas justifiée en cas de déficit isolé en IgA (**DIII**), la plupart des préparations ne contenant que très peu d'IgA, et la majorité des IgA étant muqueuses. De plus, chez un patient ayant un déficit total en IgA, cette substitution peut s'avérer dangereuse, compte tenu du risque de présence d'anticorps anti-IgA responsables de réactions anaphylactiques lors de perfusions d'immunoglobulines.

### Déficit en sous-classes d'IgG

Il est important de rappeler que l'on ne doit pas rechercher un déficit en sous classes d'IgG avant l'âge de 2 ans (examen inutile avant et très coûteux). Par ailleurs, il est absolument inutile de suivre l'efficacité d'une substitution par Ig pour cette indication en dosant les sous-classes comme on dose les IgG résiduelles : il faut donc suivre la clinique

Les patients avec un déficit en sous-classes ou avec défaut de production en Ac spécifiques présentent une grande variabilité dans leur susceptibilité aux infections, et, bien que cette situation soit fréquente, il n'y pas de consensus concernant leur prise en charge.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 71/131

L'intérêt d'une substitution en Ig est controversé et celle-ci n'est habituellement pas recommandée en première approche, même si elle peut être envisagée dans certains cas (31).

Le risque infectieux associé aux déficits isolés en sous-classes d'IgG est très discuté (31). Des infections récidivantes, essentiellement des voies respiratoires, ont été rapportées associées à un déficit en sous-classes d'IgG isolé. Cependant, on retrouve des déficits complets en sous-classes d'IgG chez des sujets sains (jusqu'à 20% dans certaines études (110)), les difficultés d'interprétation étant majorées par l'absence de standardisation des méthodes de dosage entre laboratoires.

Le **déficit isolé en IgG1** semble rare, et peut être associé à des infections à germes encapsulés (environ 80% des patients dans une étude française de 118 patients, dont 10% avec des infections sévères) (166).

Les IgG2 sont les IgG produites de façon préférentielle en réponse aux polysaccharides. Les **déficits en IgG2** ont été associés à des infections sévères à germes encapsulés. Cependant, on peut noter que dans ces situations les réponses vaccinales sont le plus souvent normales. A l'inverse, certains patients ont un déficit de réponse aux vaccins polysaccharidiques, avec des infections répétées à germes encapsulés et des IgG2 normales. Il est donc difficile de savoir dans quelle mesure un déficit en IgG2 isolé peut se compliquer d'infections (31).

Le **déficit isolé en IgG3** est le plus fréquent chez l'adulte. Il peut se compliquer d'infections répétées des voies aériennes supérieures. Dans une étude rétrospective de 17 patients (1), 13 patients sur 17 avaient des infections répétées des voies aériennes supérieures, et 5/17 un ou plusieurs épisodes de pneumopathie. Dans cette étude rétrospective, 13 patients étaient substitués en IgIV, avec une efficacité franche (réduction du nombre d'infections nécessitant une antibiothérapie) chez la moitié des patients.

En cas de découverte d'un déficit sélectif en sous-classes d'IgG, il est important d'évaluer les réponses vaccinales aux antigènes protéiques et polysaccharidiques, une altération de la production d'anticorps renforçant le diagnostic de déficit humoral. Le dosage des iso hémagglutinines chez les patients de groupe O, A ou B (examen à ne pas faire chez les

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 72/131

patients de groupe sanguin AB) permet de dépister un défaut de production d'Ac IgM anti polysaccharidiques. La réponse aux polysaccharides est évaluée par la réponse à la vaccination par le Pneumo 23®, {on peut aussi rajouter av anti Hi} testés au moins 4 semaines après immunisation (25). Une réponse inadéquate est définie par un titre post immunisation  $<1,3 \mu\text{g/mL}$  ou une augmentation de moins de 3 fois le titre avant immunisation. Il n'y a pas actuellement en France de laboratoire testant séparément la réponse vis-à-vis des chaque sérotype contenu dans le pneumo 23®.

Il n'est pas utile de proposer une substitution d'emblée en cas de déficit en sous classes.

En cas d'infections répétées et/ou sévères, et de déficit de production d'Ac, l'attitude thérapeutique se rapprochera alors de celle mise en œuvre au cours des DICV, la substitution semblant apporter un bénéfice dans une étude rétrospective (215). **(AII)**

### Déficit sélectif en IgM

Le déficit sélectif en IgM est une entité rare, ne figurant actuellement pas dans la classification internationale des déficits immunitaires primitifs. Il est défini par une diminution des IgM  $<0,40\text{g/l}$ , avec des sous-classes d'IgG et des IgA normales. Dans la littérature, la prévalence est variable selon les populations étudiées : de 0,03% dans la population générale (40) à 0,26% dans des cohortes de patients hospitalisés (125). Dans ces cas rapportés, les manifestations associées sont principalement des manifestations allergiques et des infections modérées récidivantes des voies aériennes supérieures chez l'adulte, avec très peu d'infections sévères (moins de 5% des patients) (125). Chez l'enfant, les infections invasives sont plus fréquentes, essentiellement représentées par des méningites et septicémies à méningocoque (124). Cependant il faut noter que dans ces cas rapportés, le dosage des IgG n'est pas toujours spécifié, ou est abaissé, et il existe parfois des causes de déficits en IgM secondaires (maladie cœliaque, lupus, syndrome de Bloom...)

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 73/131

Dans la cohorte française (DEFI et CEREDIH), 10 patients sur 3600 avaient un déficit sélectif en IgM; Si les infections modérées des voies aériennes supérieures étaient rares (1 patiente), il existait en revanche des infections invasives chez 7 patients (pneumopathies, arthrite, méningite, septicémie à *S. pneumoniae*, streptocoques oraux ou encore *S. pyogenes*).

Ce profil de susceptibilité infectieuse se rapproche de celui des patients aspléniques et les recommandations afférentes s'en inspirent. La prise en charge doit reposer sur la vaccination (pneumocoque, haemophilus et méningocoque) **(AIII)**, suivie d'une évaluation des réponses vaccinales (qui étaient normales mais évaluées uniquement en IgG dans la cohorte française). La vaccination par un vaccin conjugué semble préférable dans cette pathologie, puisque 8 patients sur 9 avaient un déficit en lymphocytes B de la zone marginale. Considérant la sévérité des incidents infectieux lorsqu'ils surviennent, une antibioprofylaxie par Oracilline® pourrait avoir un intérêt **(BIII)**, et ce quelle que soit la réponse vaccinale.

Si le déficit est isolé, la substitution en Ig polyvalentes semble avoir peu d'intérêt, les préparations ne contenant aucune IgM. **(DIII)**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 74/131

## Déficit de production en Anticorps Spécifiques (SPAD)

Le SPAD est caractérisé par un défaut de production en anticorps vis-à-vis des antigènes polysaccharidiques, malgré un taux normal d'IgG, A, M et de lymphocytes B (10). Il s'agit là plutôt d'un déficit qualitatif ou fonctionnel et plus spécifiquement d'un défaut de réponse T-indépendante aux antigènes polysaccharidiques non conjugués. Le vaccin Pneumo 23 est le seul vaccin polysaccharidique non couplé disponible pour évaluer la réponse IgG fonctionnelle vis-à-vis des Ag polysaccharidiques. Le diagnostic de SPAD doit être retenu chez des patients présentant des infections sévères et répétées des voies aériennes et une réponse IgG spécifique inadéquate vis-à-vis de plus de 50% des 12 antigènes polysaccharidiques testés 4 semaines après immunisation (25).

La prophylaxie des incidents infectieux repose dans un premier temps sur la prescription d'une antibioprofylaxie (cotrimoxazole ou macrolide) **(BIII)**. On peut proposer une vaccination par des vaccins conjugués (Prévenar 13®, vaccin anti Haemophilus b, vaccin anti-meningococcique), qui peuvent apporter une protection chez certains patients **(AIII)**. On aura recours à une substitution en Ig qu'en cas d'échec de la prophylaxie antibiotique (75) **(BIII)**. La poursuite à vie de cette substitution dépendra de son efficacité, qui sera évaluée cliniquement pendant la première année. En cas de bronchiectasies, la substitution en Ig peut être débutée sans antibioprofylaxie préalable.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 75/131

## 7- Syndromes hyper-IgM

Les syndromes hyper-IgM désignent plusieurs groupes de pathologies héréditaires du système immunitaire au cours desquelles il existe une hypogammaglobulinémie portant sur les IgG et les IgA, mais avec un taux normal ou élevé d'IgM (110). Ils sont plus justement dénommés défauts de recombinaison de classe.

Plusieurs pathologies ont pu être individualisées, notamment grâce à l'identification des anomalies génétiques à l'origine de la maladie ; on distingue ainsi (64):

### **- les syndromes hyper-IgM avec un déficit immunitaire combiné liés à**

- une mutation du gène codant pour CD40L (71) (HIGM1), de transmission liée à l'X
- une mutation du gène codant pour CD40 (91) (HIGM3) (transmission autosomique récessive)
- certaines mutations du gène *NEMO* (*NFkB Essential Modulator*)(147) (HIGM5)

Les anomalies de molécules impliquées dans la voie du CD40 (CD40, CD40L et NEMO) conduisent à un déficit immunitaire combiné. CD40L est une molécule exprimée par les lymphocytes T activés, interagissant avec le CD40, exprimé de façon constitutionnelle par les lymphocytes B et les monocytes. Cette interaction joue un rôle majeur dans le phénomène de commutation isotypique dans le centre germinatif au cours d'une stimulation antigénique. Il résulte donc de ces déficits un défaut de production d'IgG, IgA et IgE en réponse aux antigènes. Le CD40L interagit également avec le CD40 présent sur les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages, et cette interaction moléculaire joue un rôle de costimulation dans la présentation antigénique et dans l'activation lymphocytaire T. Il existe donc également au cours de ces pathologies un déficit de l'immunité cellulaire (208).

### **- Les syndromes hyper-IgM avec déficit humoral pur, liés à des anomalies intrinsèques aux lymphocytes B liés à:**

- une mutation du gène codant pour l'« Activated Induced Cytidine Deaminase » (AID, HIGM2), enzyme majeure de la commutation isotypique (78, 197).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 76/131

- une mutation du gène codant pour l'« Uracil-DNA glycosylase », UNG (HIGM4), qui est également une enzyme intervenant dans la recombinaison de classe d'Ig (144).
- une mutation de *PMS2* (222), enzyme intervenant dans le mismatch repair
- Les formes encore non étiquetées sur le plan moléculaire

## A- Infections

### **a- Infections liées au déficit humoral (tout type de syndrome HIGM)**

Les patients atteints de syndrome hyper-IgM présentent des infections bactériennes comme dans les autres hypogammaglobulinémies : infections des voies aériennes supérieures, otites, sinusites, pneumopathies, infections gastro-intestinales.

Ainsi dans deux séries de 56 patients (172) et 79 patients (298) atteints de syndrome hyper-IgM lié à l'X, environ 80% des patients avaient eu au diagnostic au moins un épisode de pneumonie, des infections ORL (sinusites, otites récidivantes) et des voies aériennes supérieures. 34% à 55% des patients avaient eu des diarrhées. Des méningites ou méningo-encéphalites étaient rapportées chez environ 10% des patients avant le diagnostic.

Dans une série décrivant 29 patients avec HIGM en rapport avec une mutation du gène codant pour AID (232) : avant substitution en immunoglobulines, 93% avaient des infections des voies aériennes supérieures récurrentes, 72% des bronchites. 59% avaient eu au moins un épisode de pneumonies. 14% avaient eu une méningite, 17% des infections intestinales.

Dans ces infections, les germes classiquement rapportés dans les hypogammaglobulinémies sont documentés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, plus rarement *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections pulmonaires ; *Giardia*, *Yersinia*, *Campylobacter sp.* dans les diarrhées infectieuses). Quelques cas de méningites à *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* étaient rapportés.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 77/131

Au cours des sepsis étaient documentés des germes encapsulés (*S. pneumoniae*), mais également des BGN (*E. coli*, *P. aeruginosa*), essentiellement chez des patients qui étaient également neutropéniques.

Une étude comparant les germes colonisant les voies aériennes supérieures chez des patients substitués en immunoglobulines et atteints de syndrome HIGM par rapport aux patients ayant une agammaglobulinémie (196), suggère un rôle protecteur des IgM vis à vis de la colonisation à *Haemophilus non groupable*, qui sont nettement moins fréquents que chez les patients atteints d'agammaglobulinémie.

Les patients atteints de syndrome HIGM avec mutation du gène codant pour CD40 (rare, rapportée chez moins de 10 patients) ou NEMO semblent avoir un phénotype identique avec notamment des infections à *Pneumocystis jirovecii* (91, 176) et à *Cryptosporidium sp.* (164)

#### **b- Infections liées au déficit cellulaire associé (HIGM avec mutation CD40L, CD40, NEMO)**

Au cours du syndrome HIGM lié à des mutations de CD40L, d'autres agents infectieux très rarement en cause dans les autres hypogammaglobulinémies sont fréquemment impliqués, rendant compte du déficit de l'immunité cellulaire associé.

Ainsi la pneumocystose est elle particulièrement fréquente, révélant la maladie : dans la série américaine (298), 59% des pneumopathies étaient en rapport avec une pneumocystose. Cette fréquence élevée est également rapportée par d'autres équipes : 7/16 patients atteints de syndrome hyper-IgM lié à l'X (16) et dans la série européenne de 56 patients, 32% des patients avaient eu une pneumocystose (172).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 78/131

Une autre particularité est la fréquence des infections à *Cryptosporidium* sp., pouvant être responsable de diarrhées (impliqué dans 30% des diarrhées chroniques) et de cholangite sclérosante (19% des patients dans la cohorte européenne, avec dans environ la moitié des cas une infection documentée à *Cryptosporidium* sp.; cette complication était moins fréquente dans la série américaine, où elle concernait 5% des patients). Ces cholangites sclérosantes peuvent se compliquer de cirrhose (136).

Des infections à levures sont également rapportées, chez moins de 5% des patients : *Candida* sp.(candidose muqueuse, candidose oesophagienne, candidémie) (298) mais aussi quelques cas de cryptococcose neuro-méningées (16) et d'histoplasmoses (298).

Enfin il semble exister une susceptibilité aux infections virales, avec quelques cas d'encéphalites à entérovirus (172, 298) dont certains survenus sous IgIV (55).

Le CMV a été rapporté dans de rares cas comme étant responsable d'hépatites, de pneumonies (mais critères diagnostiques non précisés) et d'encéphalites.

Dans les pneumopathies, différents virus ont été documentés (adénovirus, VRS, CMV, HSV), mais leur imputabilité n'est pas discutée dans les cas rapportés, et est donc difficile à évaluer.

De rares cas d'infections à mycobactéries du complexe tuberculosis ou non sont signalés (une infection neuro-méningée à *Mycobacterium bovis*, 3 cas de pneumopathies à *M. bovis* ou de mycobactéries atypiques)

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 79/131

## B- Prophylaxies

### a- Substitution par les immunoglobulines

Comme dans les autres agammaglobulinémies ou profondes hypogammaglobulinémies, la substitution en immunoglobulines est associée à une diminution des infections bactériennes. Dans la série européenne (172) de syndromes HIGM liés à l'X, 90% des patients avaient moins d'infections bactériennes sous IgIV. Chez les patients avec mutation d'AID (232), les pneumopathies étaient décrites chez 59% des patients avant substitution, et 10% après substitution. Il n'y avait plus aucun cas de méningite après substitution en IgIV.

Le seuil « idéal » d'IgG, comme dans les autres déficits humoraux, n'est pas défini. Cependant les infections sévères survenant en cours de substitution étaient survenues chez des patients ayant un taux résiduel d'IgG <4g/l (232). **Les anomalies physiopathologiques sous-tendant ce déficit immunitaire (défaut de commutation isotypique, et donc de réponse à l'antigène) incitent à avoir une attitude proche de celle des agammaglobulinémies, avec une substitution systématique, un objectif de résiduelle d'IgG > 8g/l (AII) et une discussion d'antibioprophylaxie en cas d'infections modérées survenant malgré des résiduelles d'IgG>10g/l et/ou de dilatations des bronches (BIII).**

L'administration des immunoglobulines par voie sous-cutanée n'a pas été spécifiquement étudiée dans cette population particulière, mais permet dans les autres déficits immunitaires humoraux une bonne substitution avec des taux d'IgG plus stables que par voie intra-veineuse et une efficacité clinique équivalente (47). Les IgSC peuvent donc être utilisées (AIII).

### b- Prophylaxie de la pneumocystose au cours des HIGM avec déficit cellulaire associé

Malgré l'absence d'étude randomisée dans cette indication, la prévalence élevée de la pneumocystose (environ 40 à 50% des patients en l'absence de prophylaxie) justifie l'administration systématique de Bactrim® chez ces patients (42).

La prophylaxie de la pneumocystose n'est pas nécessaire dans les SHIGM liés à une anomalie intrinsèque aux lymphocytes B (mutations de AID, UNG, PMS2), au cours desquels aucun cas de pneumocystose n'a été rapporté.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 80/131

### c- GCSF

Une neutropénie est décrite chez la moitié des patients avec syndrome HIGM lié à l’X (64). Si elle peut régresser dans certains cas au cours de la substitution en IgIV, ce n’est pas le cas chez plus de la moitié des patients, et il peut alors être nécessaire d’utiliser du G-CSF (voir chapitre neutropénies).

### d- Prophylaxie des infections bactériennes résiduelles

Malgré la substitution en immunoglobulines, il persiste des infections, notamment ORL et bronchiques (respectivement chez 38% et 17% des patients avec mutation d’AID malgré la substitution en IgIV). De plus, comme dans les DICV, la fréquence des broncheectasies, sources de surinfections bactériennes, et pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique, est élevée.

Une antibiothérapie prophylactique pourrait donc avoir une utilité.

**L’antibioprophylaxie peut être proposée en cas d’infections persistantes malgré une substitution bien conduite (avec une résiduelle >10g/l) (BIII).**

Une des molécules utilisables peut être le cotrimoxazole. En effet, dans une étude réalisée chez les patients infectés par le VIH prenant une prophylaxie par cotrimoxazole (en prévention de la PCP), un Bactrim forte® par jour diminuait la fréquence des infections ORL et des pneumopathies (70).

Une autre piste intéressante pourrait être l’utilisation de macrolides au long cours chez les patients présentant des infections bactériennes des voies respiratoires inférieures malgré une substitution en immunoglobulines correcte.

En effet il a été montré que les antibiotiques de la classe des macrolides avaient un effet anti-inflammatoire, indépendant de l’activité anti-bactérienne directe, via des effets sur les mécanisme d’adhérence bactérienne sur la muqueuse bronchique, mais également des effets directs sur la muqueuse bronchique, et enfin des effets immunomodulateurs (121). Le bénéfice a été montré initialement chez des patients atteints de pan-bronchiolite diffuse ; chez ces patients, fréquemment colonisés à *S. pneumoniae* et *H. influenzae* puis à *P. aeruginosa*, la

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 81/131

survie a été significativement améliorée depuis l'utilisation de l'erythromycine au long cours (205).

Dans la mucoviscidose, plusieurs essais randomisés contre placebo ont montré un effet favorable de l'azithromycine au long cours (35, 87, 247, 299); en revanche le bénéfice de la clarithromycine n'a pas été démontré. L'effet est une amélioration de la fonction pulmonaire, mais aussi une diminution des exacerbations lorsqu'il existe une surinfection à pyocyanique. Chez les patients atteints de bronchectasies, plusieurs études sur de faibles effectifs suggèrent un bénéfice modéré (sur la fréquence des exacerbations notamment) de l'utilisation de macrolides au long cours (roxithromycine (161) azithromycine (12, 59, 64).

Ainsi cette antibioprofylaxie, qui pourrait permettre d'une part de diminuer les infections ORL (le spectre des macrolides comprenant les bactéries à Gram positif et *H. influenzae*) et bronchiques, et d'autre part d'avoir un effet anti-inflammatoire propre qui pourrait améliorer les bronchectasies, est à évaluer. Une des réserves pourrait être l'ototoxicité ; Dans une étude randomisée versus placebo évaluant l'azithromycine donnée quotidiennement (250mg/j) à des patients ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive pendant 1 an, la perte auditive concernait 25% dans le groupe azithromycine versus 20% dans le groupe placebo (6).

Enfin, une fois les bronchectasies constituées, il pourrait être intéressant de documenter d'éventuelles colonisations, afin de proposer une antibioprofylaxie en cas d'infections récurrentes. Par exemple, chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, les antibiotiques inhalés (tobramycine ou colimycine) au long cours permettent une réduction de fréquence des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire (246). L'antibiotique inhalé le mieux évalué dans les DDB colonisées à pyocyanique est la tobramycine.

Au total, plusieurs situations semblent pouvoir justifier de l'utilisation d'une antibioprofylaxie, mais il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'évaluer l'efficacité d'une telle attitude chez les patients atteints d'agammaglobulinémie.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 82/131

Cependant, devant les données disponibles dans d'autres pathologies, on peut recommander, en cas d'infections ORL ou bronchiques récidivantes ou chroniques malgré une substitution correcte (résiduelle IgG>10g/l), après avoir recherché une dilatation des bronches par un scanner thoracique avec coupes millimétriques : **(BIII)**

- en l'absence de DDB : Cotrimoxazole (25mg/kg/j de SMX chez l'enfant, 800mg/j chez l'adulte)
- en présence de DDB : Azithromycine ((chez l'enfant : 5 mg/kg (sans dépasser 250 mg) x3/semaine ; chez l'adulte : 250mg x3/semaine))
- si ces DDB sont colonisées à *P. aeruginosa*, on peut y adjoindre une antibiothérapie inhalée. Un exemple de schéma utilisé chez les patients atteints de mucoviscidose colonisés à pyocyanique est la tobramycine inhalée (TOBI®) 2 fois par jour un mois sur 2. En cas d'intolérance (bronchospasme, qui survient notamment chez les plus sévères avec un VEMS inférieur à 25%) on peut utiliser la colimycine inhalée à 2MUI x2/j. En cas d'exacerbation fréquente malgré la tobramycine alternée, on peut essayer la tobramycine 1 mois alternant avec la colimycine l'autre mois)

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 83/131

### **c- Mesures environnementales**

La fréquence des infections à *Cryptosporidium sp.* chez les patients ayant un défaut T associé doit inciter à recommander la consommation d'eau minérale dans les pays où il existe un risque accru de contamination de l'eau (non filtrée) par *Cryptosporidium sp.*(2).

### **d- Vaccinations**

#### ***DTP/coq/HBV/HAV (CIII)***

Comme au cours des agammaglobulinémies, les vaccins inertes ne sont généralement pas réalisés du fait de l'absence supposée d'efficacité, et des taux probablement protecteurs d'Ac anti tétanos, poliomyélite, diphtérie apportés par la substitution en immunoglobulines polyvalentes, malgré le peu de données disponibles.

#### ***Vaccins contre les germes encapsulés (CIII)***

Il existe peu de données sur l'immunogénicité de ce type de vaccination chez ces patients. Les vaccins contre les germes encapsulés sont probablement peu efficaces, mais ne sont en tout cas pas contre-indiqués.

#### ***Vaccins vivants (DIII)***

En cas de déficit T associé (mutations de CD40, NEMO et CD40L), le vaccin par le BCG, le ROR et le vaccin anti fièvre jaune sont contre-indiqués

#### ***Vaccination anti-grippale (AIII)***

De la même façon que dans les agammaglobulinémies, la vaccination anti-grippale pourrait avoir un intérêt et est donc recommandée de façon annuelle, au patient et à son entourage.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 84/131

## 8- Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)

Les SCID représentent des pathologies rares, caractérisées par un déficit très profond de l'immunité cellulaire (T-) toujours associé à un déficit de l'immunité humorale (même si les B sont présents) et/ou médiée par les lymphocytes NK (NK-).

On rappelle que ce sont des urgences diagnostique et thérapeutique pédiatrique majeure. Ces nourrissons doivent être confiés à un centre expert pour leur prise en charge.

Ils peuvent être en rapport avec différentes anomalies génétiques (98), affectant des molécules impliquées dans:

- la survie lymphocytaire (SCID T-B-NK-) : déficit en Adénosine Déaminase (ADA) ou dysgénésie réticulaire (AK2) - de transmission autosomique récessive ;
- la signalisation cytokinique (SCID T-B+) : défauts de la chaîne  $\gamma$ c (commune aux récepteurs des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), de transmission liée à l'X - (SCID T-B+ $\text{NK}$ -) mutations du gène codant pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL-7, ou du gène codant pour Jak3- de transmission autosomique récessive ;
- le réarrangement des segments V(D)J – (SCID T-B-NK+) par mutations des gènes codant pour Rag1, Rag2, Artemis, ...), de transmission autosomique récessive
- les anomalies du TCR ou du préTCR (CD3epsilon, CD3eta, CD3zeta, CD3delta, CD3gamma, CD45, Zap70)
- le flux calcique par mutation des gènes codant pour ORAI1 ou STIM1
- le développement thymique (FOXP1, CORO1A)

Le seul traitement curateur est l'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques, qui permet, lorsqu'elle est réalisée de façon précoce, d'obtenir une survie prolongée (206). Les prophylaxies anti infectieuses ne se conçoivent donc que dans l'attente d'une prise en charge spécialisée. Dans le cas particulier du déficit en ADA, la substitution en ADA peut être une alternative à la greffe de moelle osseuse (117). La thérapie génique occupe une place encore expérimentale mais prometteuse dans les choix thérapeutiques curatifs pour certaines pathologies (133). Dans certaines formes de SCID, une greffe de thymus peut être indiquée.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 85/131

## A- Infections

Les SCID sont révélés de façon très précoce au cours des premières semaines de la vie par des infections répétées et inhabituelles (98). Le phénotype infectieux est globalement commun aux différentes formes de SCID. Les manifestations les plus fréquentes sont les pneumopathies, les infections digestives responsables de diarrhée chronique avec retard de croissance, et les candidoses muqueuses (268). En l'absence de traitement curateur, la survie n'excède pas quelques mois.

Le phénotype infectieux large reflète l'intensité du déficit immunitaire.

### **a- Infections liées au déficit cellulaire**

L'infection opportuniste la plus fréquente est la pneumocystose, qui révèle fréquemment la maladie (21, 29).

Des infections bactériennes à germes intra-cellulaires peuvent être d'une particulière gravité (*Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*)

Les infections mycobactériennes sont représentées essentiellement par les BCGites. Ainsi dans une série rétrospective de 117 patients publiée en 1993, 10 patients sur 28 vaccinés par le BCG avaient développé une BCGite (dont 8 avaient une BCGite disséminée).

Les infections fongiques les plus fréquentes sont les candidoses cutanéomuqueuses récidivantes. Les infections invasives à levures (*Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*) ou à filamenteux (aspergillose) sont décrites plus rarement (11, 38).

Les infections virales sont de localisations variées : respiratoires (virus respiratoire syncytial-VRS, parainfluenzae...) pouvant être retrouvées de façon concomitante à la pneumocystose ; intestinales (rotavirus, enterovirus, adenovirus), cutanées (surinfections de lésions cutanées à herpes virus, varicelle grave) ou disséminées, à herpes virus notamment (CMV pouvant provoquer des atteintes d'organes graves, chez environ 5% des patients).

### **b- les infections liées au déficit humoral**

L'agammaglobulinémie ou l'hypogammaglobulinémie profonde (se révélant après les tous premiers mois de vie, les Ig maternels offrant un certain degré de protection au cours des

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 86/131

premiers mois de la vie) expose constamment au risque d'infections bactériennes à germes encapsulés.

## B- Prophylaxies

**IMPORTANT** : On rappelle que ce sont des urgences diagnostique et thérapeutique pédiatrique majeure. Ces nourrissons doivent être confiés à un centre expert pour leur prise en charge. La place de la prophylaxie est dans la période d'attente de la greffe de moelle osseuse et de la reconstitution immunitaire qui s'en suit. Les patients doivent impérativement être isolés en enceinte stérile et transférés en urgence vers un centre de référence pour un traitement curateur (allogreffe de CSH/thérapie génique/greffe de thymus/enzymothérapie).

### **a- Prophylaxie antifongique**

Le **cotrimoxazole** est toujours indiqué en prévention primaire et secondaire de la pneumocystose (et également de la toxoplasmose même si cette complication est plus rare) **(AII)**, à ne débiter qu'après l'âge de 1 mois en raison du risque d'hépatotoxicité lié à l'immaturation hépatique pendant le 1<sup>er</sup> mois de vie. L'efficacité du Bactrim® en prévention de la pneumocystose a été prouvée chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> (42). Il a par ailleurs une activité antibactérienne, comme cela a été montré chez les patients infectés par le VIH (70), et également au cours de la granulomatose septique chronique, au cours de laquelle il est administré au long cours.

Concernant les autres infections fongiques, aucune prophylaxie anti-fongique n'a été évaluée dans cette indication précise. En pratique ces patients sont, dans l'attente de la greffe, en milieu stérile afin d'éviter les infections à champignons filamenteux (aspergillose). Une prophylaxie par fluconazole ou itraconazole est fréquemment réalisée. La prophylaxie par fluconazole a été montrée comme efficace pour prévenir les candidoses superficielles chez les patients VIH+ avec une immunodépression profonde (230). L'itraconazole offre l'avantage d'être actif sur *Aspergillus sp.* En pratique le fluconazole est utilisé avant l'âge de 1 mois, date à partir de laquelle on peut utiliser l'itraconazole.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 87/131

Chez des bébés vaccinés par le BCG avant le diagnostic de SCID, ne présentant pas de BCGite, on propose une bithérapie anti BCG jusqu'à reconstitution immunitaire (isoniazide + rifabutine en faisant attention aux interactions médicamenteuses), mais cela n'est basé sur aucune étude.

### **b- Substitution en immunoglobulines**

La **substitution par immunoglobulines** polyvalentes doit également être initiée d'emblée **(AII)** et maintenue jusqu'à correction du déficit immunitaire humoral, selon les mêmes modalités qu'au cours de l'agammaglobulinémie.

### **c- Vaccinations**

**Les vaccinations par les vaccins vivants sont formellement contre-indiquées (DIII).** Les autres vaccinations sont inutiles en raison de l'impossibilité de réponse immunitaire **(CIII)**.

**L'ensemble de ces démarches représente une urgence thérapeutique absolue. Les patients doivent impérativement être isolés en enceinte stérile.**

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 88/131

## 9- Déficits immunitaires combinés

### A- Généralités

D'autres déficits de l'immunité cellulaire, associés de façon variable à un déficit de l'immunité humorale, peuvent être de révélation plus tardive. Ces déficits peuvent correspondre à des mutations hypomorphes de gènes impliqués dans des SCID (90) ou encore à des déficits plus particuliers, de révélation plus tardive, comme par exemple :

- Anomalies de présentation des Ag (déficit en molécules de CMH de classe II, fréquemment révélés par une pneumocystose) (157)
- Anomalies de l'activation lymphocytaire T (32)
- Lymphopénies CD4 idiopathiques, dont une particularité est, en plus de pathogènes opportunistes « classiques », la fréquence particulière de la cryptococcose (251, 304)
- LOCID (voir chapitre DICV)
- Syndrome hyperIgM lié à l'X (voir chapitre spécifique)
- Syndrome de Wiskott Aldrich (voir chapitre spécifique)
- Syndrome de Di George (voir chapitre spécifique)
- Ataxie-Télangiectasie (voir chapitre spécifique)
- DOCK8 (248, 303)

La prise en charge de ces déficits immunitaires doit être adaptée aux manifestations cliniques, et à l'évaluation soigneuse et régulière de l'immunité cellulaire (phénotypage lymphocytaire T,B, NK, T naïfs/mémoire et fonctions lymphocytaires T – tests de proliférations lymphocytaires in vitro) et humorale (dosage des immunoglobulines et étude des réponses vaccinales).

**Dès lors qu'un déficit de l'immunité cellulaire est identifié, une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole doit être instaurée (AII).** Son efficacité a été prouvée

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 89/131

chez les patients infectés par le VIH ayant moins de 200 lymphocytes T CD4+/mm<sup>3</sup>. Cette prophylaxie doit être systématique chez tous les patients présentant un déficit en molécules HLA de classe II ou dans le X-HIgM, indépendamment du taux de CD4. Les patients bénéficient également de l'effet antibactérien du **cotrimoxazole**.

Une prophylaxie de la cryptosporidiose et de la microsporidiose doit aussi être systématiquement prise en compte dans ces 2 pathologies et repose essentiellement sur des mesures d'hygiène alimentaire (consommation d'eau minérale surtout dans les pays à forte prévalence de cryptosporidiose dans lesquels l'eau de consommation n'est pas filtrée, par exemple l'Afrique)

**Si un déficit humoral est mis en évidence, la substitution en immunoglobulines doit être proposée (AII)**, parfois associée à une antibioprofylaxie en cas d'infections persistantes (BII) (voir chapitres spécifiques sur les hypogammaglobulinémies)

Enfin concernant les vaccinations, **un déficit de l'immunité cellulaire contre-indique l'utilisation de vaccins vivants (notamment le BCG, toujours contre-indiqué DIII)**. Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué de principe, en raison du risque de maladie vaccinale comme cela a été décrit chez des patients immunodéprimés, mais il faut noter que pour les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> au cours de l'infection par le VIH, plusieurs études rapportent une bonne tolérance du vaccin (77). L'indication d'une vaccination anti-amarile doit être évaluée par un médecin expert, en fonction du bénéfice attendu de la vaccination et d'une évaluation précise du déficit immunitaire.

Pour les autres vaccins viraux vivants (ROR par exemple), l'attitude doit être plus nuancée, et la vaccination pourra être discutée avec un expert en fonction d'une analyse fine du déficit immunitaire (CIII).

Les vaccinations du calendrier vaccinal doivent être réalisées selon les modalités habituelles (BIII), mais l'immunogénicité des différents vaccins est probablement variable en fonction du déficit immunitaire, incitant à évaluer la réponse humorale, lorsque cela est possible.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 90/131

Les vaccinations contre les germes encapsulés doivent être réalisées (**BIII**) du fait d'anomalies humorales plus ou moins sévères, avec là aussi des réserves sur l'efficacité de ces vaccins dans ce contexte. Il est probable que les vaccins conjugués permettent une meilleure protection.

La vaccination anti-grippale doit être réalisée de façon annuelle (**BIII**) pour le patient et son entourage.

## A- Syndrome de Wiskott Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une pathologie récessive liée à l'X caractérisée par une triade associant infections récurrentes, eczéma et thrombopénie – thrombopathie- et plaquettes de petite taille. Il s'agit d'un déficit immunitaire combiné dont le diagnostic est le plus souvent porté dans la petite enfance mais peut être aussi réalisé à l'âge adulte dans certaines formes mineures (52, 175, 269). Le mode de révélation est essentiellement marqué par des symptômes de la série hémorragique (pétéchies, hématomes, diarrhée sanglante infectieuse ou non) chez un garçon. Les infections avec germes encapsulés vont survenir après la perte des IgG maternels (soit 3 à 6 mois après la naissance) et vont aller en croissant avec l'âge. Les patients atteints de syndrome de Wiskott-Aldrich sont sujets aux diarrhées infectieuses à *Salmonella sp.* Le déficit immunitaire est mixte : cellulaire (principalement CD8) et humoral. Il existe associé un défaut de réponse des lymphocytes aux mitogènes et une diminution plus ou moins marquée du taux d'IgG et IgM. Les anticorps anti-polysaccharidiques sont abaissés fréquemment (5, 211).

Les infections les plus fréquentes sont les otites moyennes aiguës après 6 mois. Les infections pulmonaires, les sepsis et les méningites vont être très souvent causés par des germes encapsulés tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b (HIB), et *Staphylococcus aureus*. Moins fréquemment vont être observées des infections sévères avec des bactéries à gram-négatif telles que *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 91/131

Les infections virales sont souvent moins sévères avec toutefois la survenue inhabituelle d'infections plus diffuses et sévères avec les virus de type Herpes Simplex ou Varicella-Zoster Virus ou cytomégalovirus.

Les infections opportunistes telles que *Pneumocystis jirovecii* ont été aussi rapportées mais sont rares. Les infections fongiques décrites sont des candidoses cutanéomuqueuses mais aussi des infections aspergillaires diffuses.

La morbi-mortalité a été grandement améliorée par une meilleure prophylaxie anti-infectieuse basée notamment sur une antibioprofylaxie quotidienne ainsi que l'administration d'immunoglobulines polyvalentes. S'il existe des infections ORL et pulmonaires avec des germes encapsulés, on peut proposer une antibioprofylaxie par cotrimoxazole (Bactrim®) à la dose de 25mg/kg/jour (max 800 mg /jour en une prise) ou pénicille V (Oracilline®) à la dose de 50 000 UI/kg/jour. En cas d'infections sévères et/ou modérées récidivantes malgré l'antibioprofylaxie, on instaure une substitution par immunoglobulines polyvalentes à la dose de 400 mg/kg/3 semaines. Cette dernière décision est à prendre au cas par cas selon la répétition des infections et la sévérité du déficit humoral (HypoIgG et altération des sérologies vaccinales). Après splénectomie, ces enfants doivent avoir une antibioprofylaxie obligatoire par Oracilline® et être à jour de leurs vaccins anti-méningocoque, pneumocoque et Haemophilus (réalisés idéalement avant la splénectomie).

En cas de déficit de l'immunité cellulaire important, il convient de réaliser une prophylaxie secondaire par aciclovir (Zovirax®) pour le VZV et HSV après infection. En cas de contact par le VZV, on peut soit administrer des Ig spécifiques anti-VZV dans les 36 heures suivant le contact ou au-delà de cette date de l'aciclovir (Zovirax®) à dose prophylactique. En effet en cas d'eczéma, ces enfants sont à haut risque de développer une varicelle plus sévère ou un HSV plus disséminé.

Comme dans tous les déficits combinés, il est contre-indiqué d'utiliser un vaccin à virus vivant alors que les vaccins inertes peuvent être utilisés.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 92/131

## C- Syndrome de DiGeorge

Le syndrome de Di George, le plus souvent associé à une délétion chromosomique en 22q11.2, est un syndrome malformatif associant de façon variable une dysmorphie faciale, des malformations cardiaques conotruncales, une hypocalcémie en rapport avec une hypoparathyroïdie et parfois une hypoplasie thymique.

Il s'y associe un déficit immunitaire d'intensité variable conséquence de l'importance de l'hypoplasie thymique. Dans de rares cas (chez moins de 1% des patients), la lymphopénie T est très sévère, due à une athymie complète. La prise en charge de ces patients est alors une urgence, selon les mêmes modalités que les autres déficits cellulaires sévères. Dans les autres cas, la lymphopénie T est le plus souvent modérée, secondaire à l'hypoplasie thymique, et des anomalies modérées de l'immunité humorale secondaires peuvent être retrouvées.

Ainsi si les taux des immunoglobulines sont le plus souvent normaux, il existe chez environ la moitié des patients des anomalies telles que déficit en IgA, déficit en IgM, déficit en sous-classes d'IgG ou défaut de production d'anticorps (96, 120). Une diminution des lymphocytes B mémoires peut être retrouvée (192). Ces anomalies humorales pourraient jouer un rôle dans les infections répétées des voies aériennes supérieures, retrouvées chez plus de  $\frac{3}{4}$  des patients, sans qu'elles en soient la seule explication. Ces patients peuvent également développer des maladies auto-immunes (environ 10% des patients).

Chez une grande proportion des patients avec syndrome de Di George, le thymus peut être de taille normale, et ces patients ne présentent pas de lymphopénie T et n'ont pas d'anomalie secondaire de l'immunité humorale.

En dehors de la situation d'un déficit très sévère impliquant une prise en charge spécifique rapide (greffe de cellules souches hématopoïétiques ou thymique, un tel déficit n'est présent que dans 0.5% des DGS), le statut immunologique doit être réévalué à l'âge d'un an (date à laquelle le taux des lymphocytes T se stabilise). S'il n'existe pas de lymphopénie franche, les vaccins vivants peuvent être réalisés (204) et la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole ne se justifie pas. S'il existe une lymphopénie franche, les

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 93/131

vaccins vivants doivent être contre indiqués et une prophylaxie de la pneumocystose doit être réalisée (cotrimoxazole 3 fois par semaine), associée à une évaluation détaillée du bilan immunitaire. Les vaccinations contre les germes encapsulés (pneumocoque et Haemophilus) doivent être réalisées. Si des infections des voies aériennes répétées surviennent, une prophylaxie par cotrimoxazole quotidienne peut être proposée. En cas d'infection sévère associée à un déficit en sous-classe d'IgG, une substitution en Ig peut être indiquée.

## D- Ataxie-Télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif, en rapport avec la mutation du gène codant pour ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated).

Les symptômes comprennent des troubles neurologiques, la première manifestation étant généralement une ataxie (se manifestant généralement à l'âge de la marche), des télangiectasies cutanéomuqueuses, une susceptibilité accrue aux cancers (hémopathies et cancers solides) et un déficit immunitaire inconstant (24).

Au sein de deux cohortes de 80 (267) et 100 patients (210) les anomalies humorales les plus fréquentes étaient un déficit en IgA (31 à 63% des patients), un déficit en IgG2 (21 à 42%), un déficit en IgG4 (65%) ; les IgM sont normales ou parfois augmentées. Il existe fréquemment un défaut de réponse aux antigènes polysaccharidiques. Concernant le déficit cellulaire, une lymphopénie CD4 était présente chez 29 à 69% des patients, une lymphopénie CD8 chez 31 à 51% des patients.

Les complications infectieuses les plus fréquentes sont les infections ORL et bronchiques répétées (environ 50% des patients). Dans la cohorte française du CEREDIH, comprenant 240 patients, 40,4% des patients avaient des infections des voies respiratoires ; 22,1% des patients avaient des bronchites et des sinusites récidivantes, 27,1% des pneumopathies.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 94/131

Ces infections répétées ne sont pas nécessairement corrélées aux anomalies de l'immunité humorale, et sont probablement favorisées par d'autres causes, comme les troubles de la déglutition compliquant l'atteinte neurologique. Les infections broncho-pulmonaires peuvent être sources de dilatations des bronches (17,9% dans la cohorte française).

En revanche, malgré l'existence fréquente d'une lymphopénie CD4 et/ou CD8 les infections opportunistes sont rares en dehors du contexte de traitement par chimiothérapie pour une hémopathie maligne. Deux cas de pneumocystose sont rapportés dans la littérature (195, 276).

En cas de déficit humoral associé à des infections des voies respiratoires, une substitution en immunoglobulines doit être insaturée, en étant vigilant vis à vis de réactions liées au déficit en IgA. En cas d'infection persistante malgré une substitution, une antibioprofylaxie pourrait être proposée, comme dans les autres déficits humoraux (voir DICV)

Un élément majeur de la prise en charge est également la kinésithérapie, à la fois pour l'atteinte neurologique, mais également pour l'atteinte pulmonaire, particulièrement en cas de dilatations des bronches.

Les vaccinations contre les germes encapsulés doivent être réalisées, mais sont d'efficacité incertaine dans ce contexte de déficit humoral ; il faut donc évaluer la réponse vaccinale avec la mesure des Ac post vaccinaux, et préférer les vaccinations par les vaccins conjugués.

La vaccination anti-grippale doit être réalisée de façon annuelle.

Les vaccins vivants sont théoriquement contre-indiqués dans ce contexte de déficit immunitaire cellulaire, bien que des infections liées à des souches vaccinales ne soient pas rapportées dans les différentes séries alors que plusieurs patients avaient reçu ces vaccins avant le diagnostic.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 95/131

## 10- Déficit en STAT 3

Le syndrome de Job-Buckley est un déficit immunitaire héréditaire complexe transmis sur le mode autosomique dominant décrit pour la première fois en 1966 (66) chez 2 sœurs présentant des « abcès froids sous-cutanés » à répétition, et correspondant du point de vue étiopathogénique à un déficit en STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). Le déficit autosomique dominant en STAT3 est la principale étiologie des syndromes hyper-IgE (SHIE) et sera la seule traitée dans ce chapitre.

Il confère une susceptibilité particulière aux infections bactériennes à germes pyogènes, essentiellement *Staphylococcus aureus*, avec principalement des infections cutanées, pulmonaires et ORL récurrentes. Les infections pulmonaires sont particulières par leur évolution vers la constitution de séquelles (DDB, pneumocèles) pouvant être colonisées à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Aspergillus sp.*, qui peuvent ensuite provoquer de véritables infections invasives. Enfin, ces patients ont très fréquemment une candidose cutanéomuqueuse chronique (130).

D'autres manifestations cliniques sont présentes reflétant le caractère multi-systémique de la maladie (130): atteinte cutanée spécifique (rash néonatal, dermatite eczématiforme); anomalies développementales en particulier dentaires (retard ou absence de chute des dents lactéales), ostéo-ligamentaires (fractures osseuses pathologiques, ostéoporose, hyperlaxité ligamentaire, scoliose, craniosténose), des tissus conjonctifs responsables tout particulièrement d'une dysmorphie faciale (épaississement des tissus mous en particulier du nez et des oreilles, rétro ou prognathisme, front proéminent, hypertélorisme, palais ogival) et d'anomalies vasculaires en particulier cardiaques et cérébrales (43, 106). Enfin, une augmentation de l'incidence des lymphomes est rapportée, avec une fréquence estimée entre 5 et 10% (106, 137).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 96/131

Du point de vue immunologique, l'hyper-IgE est constante et l'hyper-éosinophilie fréquente. Il existe aussi un déficit en lymphocytes B mémoires et un défaut de différenciation et de réponse Th17, voie importante dans la réponse immunitaire au niveau cutané et pulmonaire (67, 137).

La découverte des mutations hétérozygotes du gène codant pour STAT3 date de 2007 (140). STAT3 est un facteur de transcription impliqué dans la transduction du signal induit par diverses cytokines dont celles de la famille de l'IL-6 et de l'IL-2.

## A- Infections

La fréquence et le type d'infections rapportés ici ont été estimés à partir de l'analyse de 3 cohortes de malades: 30 patients du National Institute of Health (NIH) (130) avec un suivi de plus de 10 ans pour la moitié d'entre eux et rapportés en 1999; 40 patients rapportés en 2001 par RH Buckley (30); et 59 patients de la cohorte française avec une durée moyenne de suivi par patient de 21 ans (44).

Les infections bactériennes, en particulier pulmonaires et cutanées, sont constamment et précocement observées pouvant survenir dès la période néonatale, avec une prévalence nette d'infections à *S. aureus*. Les infections fongiques sont aussi très fréquentes, en particulier la candidose cutanéomuqueuse.

### **a- Infections bactériennes**

Qu'il y ait ou non une dermatite associée, 75 à 100% des patients font des infections cutanées de tous types (impétigo, folliculite, pustulose, cellulite, etc) mais l'aspect le plus caractéristique consiste en des abcès froids sous-cutanés récurrents (de 1 à 60 épisodes par patient dans la série française) observés chez 75% des patients et particuliers par l'extrême pauvreté des signes inflammatoires locaux ou généraux associés. Ils nécessitent très fréquemment un drainage chirurgical. La documentation à *S. aureus* est la plus fréquente (plus de 90% des cas) (214).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 97/131

Les infections pulmonaires sont très fréquentes, 87 à 97% des patients, selon les séries, ayant présenté au moins un épisode de pneumopathie et au maximum 30 épisodes par patient dans la série française. La symptomatologie clinique peut être très frustrante malgré un contexte très aigu (107) avec des abcès pulmonaires froids parfois extensifs et menaçant la vie. La guérison sous forme de séquelles, possible dès la première infection, est très classique (>65%) et évocatrice du diagnostic de déficit en STAT3 avec tout particulièrement la constitution de pneumatoctèles (50 à 75%) et de broncheectasies (>65%). D'autres complications sont rapportées: pleurésie purulente (au moins 1 épisode chez 50% des patients dans la série française), hémoptysie, fistule broncho-pleurale, pneumothorax, pneumomédiastin, sténose trachéale. Les germes les plus fréquents sont *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* retrouvés respectivement dans 15 à 30% des cas chacun selon les séries. Les documentations à *P. aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont classiques en cas de surinfection broncho-pulmonaire chronique et de complications pulmonaires (bronchiectasies et pneumatoctèle). Parmi les autres documentations, on retiendra : *Moraxella catarrhalis*, les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), les bactéries anaérobies en cas de mauvais état bucco-dentaire et *Mycoplasma pneumoniae*.

Les infections de la sphère ORL sont très fréquentes (90%) et observées autant chez l'enfant que chez l'adulte. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Il s'agit avant tout d'otites récurrentes avec une fréquence particulière d'otorrhées chroniques et d'otites externes à *P. aeruginosa* souvent en association à un eczéma du conduit auditif externe mais sans atteinte osseuse.

D'autres types d'infections bactériennes sont rapportées parmi lesquelles: infections ostéo-articulaires de tous types (20%) avec une documentation essentiellement à *S. aureus* (76% des cas dans la cohorte française); des septicémies (10-15%) à *S. pneumoniae* et *S. aureus*; des abcès profonds parfois rapidement extensifs (10-15%) notamment hépatique,

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 98/131

rétro-péritonéal et médiastinal; et plus rarement infections ophtalmiques et du système nerveux central essentiellement iatrogènes après chirurgie.

## **b- Infections fongiques**

### *Aspergillose et autres champignons filamenteux*

Une aspergillose pulmonaire est rapportée avec une fréquence de 10 à 28% des patients selon les séries. Dans la cohorte française, tous les patients concernés (22%) avaient un passé infectieux pulmonaire d'au moins 3 épisodes de pneumopathie bactérienne prouvée radiologiquement et avaient tous des séquelles pulmonaires de ces infections (bronchiectasies et/ou pneumatocèles) suggérant que ces lésions constituent une condition préalable à une colonisation aspergillaire au niveau bronchique et/ou sous forme d'aspergillome intracavitaire et font le lit d'infections secondairement invasives. En cas de documentation d'espèce il s'agissait toujours d'*Aspergillus fumigatus*. De même dans l'expérience du NIH, toutes les infections fongiques (28,1% des patients étaient survenues chez des patients ayant une pathologie pulmonaire (285)).

Les aspergilloses invasives représentent une cause importante de morbi-mortalité. Dans une série autopsique de 2007 (107), les causes de décès étaient chez 5 patients sur 6 reliées à une infection à champignons filamenteux avec classique atteinte invasive des vaisseaux pulmonaires à *A.fumigatus* dans 4 cas et *Scedosporium prolificans* dans 1 cas. Ce dernier est le seul cas d'infection invasive à *S. prolificans* rapporté dans la littérature et il associait une atteinte pulmonaire et cérébelleuse. Dans un autre cas d'atteinte du SNC, il existait des anévrysmes mycotiques hémorragiques d'origine aspergillaire au niveau cérébral. Bien qu'il n'y ait pas de décès de ce type répertorié dans la cohorte française, la chirurgie pulmonaire était fréquemment requise pour contrôler une infection invasive et/ou traiter une complication (hémoptysie, caverne) menaçante.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 99/131

### ***Pneumocystose***

Eu égard aux 11 cas rapportés en 2006 par l'équipe du NIH (104) dont 5 patients/7 pour lesquels *Pneumocystis jirovecii* était le seul pathogène retrouvé, la survenue d'une pneumocystose pulmonaire (PCP) ne semble pas un événement exceptionnel. Cependant, cette fréquence doit sans doute être relativisée compte tenu de l'absence de preuve moléculaire du diagnostic de déficit en STAT3 chez ces patients au moment de cette étude. Dans la série française, 2 cas parmi les 59 patients de la cohorte sont rapportés incluant 1 cas litigieux (présentation clinico-radiologique peu compatible avec le diagnostic de pneumocystose et documentation microbiologique uniquement par PCR), tandis que le second patient souffrant d'insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère et recevait de façon itérative des cures de corticoïdes par voie systémique et en inhalation au long cours.

### ***Infections à levures***

Une candidose cutanée et/ou muqueuse (130) est très fréquente (> 80%) d'évolution le plus souvent chronique nécessitant un traitement anti-fongique local et systémique au long cours. Toutes les localisations sont rapportées (orale, oesophagienne, génitale, des plis et onychomycose particulièrement fréquente) mais pas d'infection invasive ni de septicémie. *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment retrouvée (> 85%), *C. glabrata* et *C. parapsilosis* étant beaucoup plus rarement rapportés.

Les 3 cas de cryptococcose (oesophagienne (146), colique (142) et neuro-méningée (30)) et le seul cas d'histoplasmosse de localisation iléo-caecale (7) rapportés dans la littérature posent le problème de l'absence de confirmation moléculaire du diagnostic de déficit en STAT3 chez ces patients. Aucun nouveau cas n'est rapporté dans la cohorte française la plus récente dans laquelle tous les patients ont une mutation de STAT3 avérée.

### ***Autres infections fongiques***

Les infections cutanées à *Trichophyton rubrum* et *T. mentagrophytes* sont rares mais extensives.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 100/131

## B- Prophylaxies

L'objectif des prophylaxies est de réduire la fréquence des infections principalement rencontrées qu'elles soient bactériennes ou fongiques au niveau cutané, pulmonaire et ORL de sorte à réduire la morbi-mortalité globale de cette maladie, la principale cause de décès restant à ce jour encore d'origine infectieuse. Par ailleurs, il n'est pas déraisonnable de postuler que la diminution du nombre de pneumopathies bactériennes devrait permettre de diminuer l'incidence des séquelles pulmonaires et de leurs complications en particulier l'aspergillose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique.

### a- Antibioprophylaxie

Il n'existe que très peu de données dans la littérature portant sur l'impact d'une antibioprophylaxie dans les SHIE, bien que son utilisation soit rapportée et préconisée par différentes équipes (30, 105).

La fréquence des infections cutanées serait bien moindre sous cotrimoxazole au long cours versus 80% des patients avant le diagnostic posé (80). Le cotrimoxazole est largement utilisé, dès la toute petite enfance, pour son activité anti-bactérienne vis-à-vis du *S. aureus* et cette efficacité a été prouvée dans la granulomatose septique chronique sans toxicité majeure à long terme (187).

**Le cotrimoxazole est donc recommandé en première intention, chez tous les patients STAT3 déficients, dès le diagnostic, à la dose de 25mg/kg/j de sulfaméthoxazole chez l'enfant à partir de 1 mois de vie (maximum 800mg/j) et de 800mg/j chez l'adulte (soit 1 comprimé de Bactrim forte/j) (AII).** Dans la série française, 92% des patients recevaient une antibioprophylaxie, pour l'essentiel du cotrimoxazole. Cependant chez 6 patients / 7 de cette cohorte présentant des infections récurrentes malgré cette prophylaxie, la cloxacilline (Orbenine®) au long cours, à la dose de 2 à 4g/j s'est révélée efficace et bien tolérée. Elle pourrait donc être proposée en première intention et de façon ciblée en cas d'infections récidivantes documentées à *S. aureus* méticilline sensible (SAMS) en particulier cutanées. (AIII)

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 101/131

En cas de colonisation bronchique chronique symptomatique la prise en charge s'inspire de celle des patients ayant une dilatation des bronches d'une autre cause, par exemple la mucoviscidose (246). Cette prise en charge comporte :

- la prise d'azithromycine per os 3 fois par semaine en cas de DDB
- une antibiothérapie inhalée par Tobramycine/Colimycine en cas de colonisation chronique à *P. aeruginosa* avec exacerbations fréquentes
- Une antibiothérapie adaptée à la documentation microbiologique

### **b- Prophylaxie anti-fongique:**

Une candidose cutanée et/ou muqueuse ponctuelle ou chronique doit être traitée efficacement par des soins locaux bien conduits (bains de bouche, crèmes, poudres) et au besoin complétés par un traitement azolé systémique au long cours comme le fluconazole, qui a montré son efficacité dans cette indication chez les patients VIH immunodéprimés.

**La présence de lésions pulmonaires de type bronchiectasies et pneumatocèles, faisant le lit de colonisations à *Aspergillus sp.* justifie une prophylaxie anti-aspergillaire efficace par un antifongique azolé pour prévenir les infections invasives (AIII).** Le choix de la molécule dépend du caractère primaire ou secondaire de la prophylaxie. En prophylaxie primaire, l'itraconazole a une efficacité prouvée par un essai randomisé versus placebo dans la granulomatose septique chronique au cours de laquelle l'aspergillose est très fréquente (9, 113) et reste la molécule la plus fréquemment utilisé chez les patients avec SHIE.

En pratique, cette prophylaxie par itraconazole doit être débutée dès la mise en évidence de lésions pulmonaires (pneumatocèles, DDB ou autre) ou de manifestations pulmonaires (les pneumopathies se compliquant généralement et précocement de séquelles pulmonaires). L'itraconazole est prescrit à la dose de 10mg/kg/j, avec une adaptation de la dose aux taux résiduels (l'objectif étant d'obtenir des concentrations sériques supérieures à 500 ng/ml, taux ayant prouvé son efficacité dans la prévention des infections fongiques invasives chez les patients neutropéniques en onco-hématologie). L'absorption est variable, et meilleure pour la forme suspension buvable (à prendre en dehors des repas) que pour la forme gélule (nécessitant une prise pendant un repas riche en graisses).

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 102/131

En prophylaxie secondaire, indispensable même en cas de chirurgie curative, le voriconazole (avec surveillance cutanée) ou le posaconazole seront préférentiellement proposés, plutôt que l'itraconazole, en fonction de leur efficacité clinique préalable dans la phase curative, de leur tolérance et des interactions médicamenteuses éventuelles.

La question d'instaurer ou non une prophylaxie anti-Pneumocystis n'est pas définitivement résolue. Sur les données les plus récentes portant sur les malades avec déficit prouvé en STAT3 (cohorte française) et sur l'absence de déficit quantitatif ou qualitatif de l'immunité cellulaire, il ne nous semble pas justifié de proposer une prophylaxie primaire de la PCP. Une prophylaxie secondaire devrait par contre être instaurée en cas de pneumocystose prouvée. Néanmoins, il est intéressant de noter que dans l'étude de Freeman et al., aucun des patients n'a rechuté malgré l'absence de prophylaxie secondaire, soulevant de nouveau la question de la réalité du diagnostic de PCP chez au moins certains de ces malades.

### **c- Vaccinations**

#### ***Vaccinations contre les germes encapsulés***

Les vaccinations anti-Haemophilus et anti-pneumococcique sont justifiées (**AIII**) du fait de leur fréquente implication dans les infections pulmonaires et ORL ; cependant la qualité de la réponse vaccinale et l'efficacité clinique restent à évaluer précisément dans cette pathologie caractérisée aussi par un déficit en lymphocytes B mémoire (30) et un défaut de réponse humorale secondaire (15). Chez l'enfant, La vaccination anti-pneumococcique doit être réalisée selon les modalités définies dans le calendrier vaccinal (Prevenar 13®) ainsi que la vaccination par le vaccin conjugué anti-haemophilus.

Chez l'adulte, la vaccination anti-pneumocoque doit être réalisée (idéalement par le Prevenar 13® dans ce contexte de réponse humorale aux polysaccharides diminuée), ainsi que la vaccination anti-Haemophilus.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 103/131

### ***Vaccination anti-grippale***

Du fait de la fréquence des complications pulmonaires dans cette pathologie et du risque de surinfection bactérienne, la vaccination anti-grippale annuelle est recommandée.

**(AIII)**

### ***Vaccins vivants***

Un cas de BCGite disséminée a été rapporté (statut mutationnel de STAT3 non déterminé) en 2000 (88). Bien que dans la série française, il n'y avait pas de complication de la vaccination par le BCG, il paraît plus raisonnable de ne pas recommander cette vaccination chez ces patients, qui ne sont pas particulièrement à risque d'infection tuberculeuse. **(DIII)**

Le vaccin vivant par le ROR est autorisé **(BIII)**. L'absence de données sur la vaccination anti-amarile chez ces patients et le risque théorique de maladie vaccinale doivent faire discuter son indication au cas par cas avec l'avis d'un expert.

### ***DTP/coq/HBV/HAV***

Ces vaccinations doivent être réalisées selon les mêmes modalités que chez les immunocompétents **(AIII)**.

### **d- Substitution en Ig**

La présence d'un déficit en lymphocytes B mémoire, la mise en évidence d'un défaut de réponse humorale secondaire (15) et la fréquence des infections pulmonaires et ORL à germes encapsulés (*S. pneumoniae*) ont conduit à proposer une substitution en immunoglobulines en cas d'infections bactériennes récurrentes malgré une antibioprophylaxie bien conduite, et malgré la normalité du taux de base d'immunoglobulines. Les résultats de cette stratégie sont dans la cohorte française (32 patients substitués soit 54% de la cohorte) très positifs puisque l'incidence des pneumopathies bactériennes passe de 27,8 infections pour 100 patients - année avant Ig (449 années de suivi) à 9,3 infections pour 100 patients - année avec Ig (140 années de suivi), cette différence étant hautement significative. Il ne semble cependant pas y avoir d'impact sur l'incidence des infections cutanées, la tolérance cutanée en

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 104/131

cas d'administration sous-cutanée des Ig semblant par ailleurs excellente. L'impact sur l'incidence des infections ORL n'a pas pu être évalué de façon précise.

Ces résultats incitent à recommander une substitution en immunoglobulines polyvalentes en cas d'infections bactériennes ORL et/ou pulmonaires persistant malgré une antibioprofylaxie bien conduite (**AII**). La substitution pourra être débutée à la dose de 0,4g/kg/mois, et adaptée secondairement à la symptomatologie clinique (le taux de gammaglobulines de base étant normal ou augmenté chez ces patients, l'évaluation du taux résiduel ne pourra pas servir pour le suivi en cours de substitution).

#### **e- Autres mesures**

La chirurgie d'éradication de lésions pulmonaires susceptibles de se surinfecter et/ou de se compliquer (hémoptysie) devra être systématiquement discutée, étant parfois le seul moyen de contrôler un processus infectieux menaçant la vie. Par ailleurs, la chirurgie reste le plus souvent incontournable pour le traitement des abcès sous-cutanés et des cellulites, de même que le drainage des abcès profonds.

L'hygiène corporelle, les soins cutanés selon des schémas de désinfection adaptés au cas par cas (lavages antiseptiques utilisant par exemple de la chlorexidine), une décontamination des gîtes staphylococciques (du patient et de la famille) et le traitement rigoureux d'une dermatite eczématiforme pourront contribuer grandement à éviter des surinfections cutanées.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 105/131

## Conclusion

Les mesures prophylactiques au cours des déficits immunitaires primitifs reposent schématiquement sur :

- l'utilisation d'une antibioprofylaxie et d'une prophylaxie antifongique dans les déficits de l'immunité innée
- l'utilisation du cotrimoxazole dans les déficits de l'immunité cellulaire
- les immunoglobulines polyvalentes dans les déficits immunitaires humoraux.
- Les vaccinations et une antibioprofylaxie chez les patients avec une asplénie ou un déficit en facteur du complément.

Dans ce contexte de pathologie chronique, il est essentiel d'informer les patients quant aux risques infectieux et aux signes devant faire consulter en urgence. De plus la problématique de l'observance doit être abordée avec les patients.

La plupart des recommandations ne reposent pas sur des études randomisées, et il est donc nécessaire de réévaluer régulièrement ces recommandations en fonction des données du suivi de cohortes de patients. Les descriptions régulières de nouveaux « phénotypes » infectieux doivent inciter à poursuivre la réflexion sur les mesures prophylactiques possibles.

L'attention doit aussi être attirée sur la problématique de l'émergence de germes résistants chez des patients sous prophylaxie au long cours (ex : champignons émergents sous itraconazole et CGD).

De plus, l'utilisation de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives pour des complications non infectieuses des déficits immunitaires primitifs va certainement augmenter le risque infectieux, ou élargir le champ des susceptibilités aux microorganismes (par exemple utilisation d'anti-TNF- $\alpha$  au cours des manifestations granulomateuses de la CGD).

Enfin, l'amélioration de la qualité de vie des patients avec un DIP amène à l'émergence de nouvelles problématiques, comme les recommandations à faire en cas de voyage, ou des recommandations sur le type d'activités professionnelles ou de loisir envisageables avec un risque minimal.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 106/131

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S.** 2010. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin. Exp. Immunol.* **159**:344–350.
2. **Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK.** 2007. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD004932.
3. **Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, Goffi F, Kanegane H, Amirzargar AA, Pourpak Z, Rezaei N, Salavati A, Pouladi N, Abdollahzade S, Notarangelo LD, Miyawaki T, Plebani A.** 2006. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol* **141**:408–14.
4. **Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, Durandy A, Arkwright PD.** 2006. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* **120**:310–8.
5. **Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD.** 2010. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr. Opin. Hematol.*
6. **Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD Jr, Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC, Make B, Marchetti N, Martinez FJ, Madinger NE, McEvoy C, Niewoehner DE, Porsasz J, Price CS, Reilly J, Scanlon PD, Sciruba FC, Scharf SM, Washko GR, Woodruff PG, Anthonisen NR.** 2011. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* **365**:689–698.
7. **Alberti-Flor JJ, Granda A.** 1986. Ileocecal histoplasmosis mimicking Crohn's disease in a patient with Job's syndrome. *Digestion* **33**:176–80.
8. **Allen DM, Chng HH.** 1993. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect* **26**:83–6.
9. **Almyroudis NG, Holland SM, Segal BH.** 2005. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol* **43 Suppl 1**:S247–59.
10. **Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW.** 1987. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N. Engl. J. Med.* **316**:790–793.
11. **Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E.** 2007. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur. J. Pediatr.* **166**:1099–1117.
12. **Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM.** 2008. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med* **102**:1494–1496.
13. **Arimura Y, Goto A, Yamashita K, Endo T, Ikeda H, Tanaka K, Tsutsumi H, Shinomura Y, Imai K.** 2006. Intractable colitis associated with chronic granulomatous disease. *J Med Microbiol* **55**:1587–90.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 107/131

14. **Asensi V, Tricas L, Meana A, Roos D, Carton JA, Maradona JA, Fresno MF, Valle E, Fierer J, Arribas JM.** 2000. Visceral leishmaniasis and other severe infections in an adult patient with p47-phox-deficient chronic granulomatous disease. *Infection* **28**:171–174.
15. **Avery DT, Deenick EK, Ma CS, Suryani S, Simpson N, Chew GY, Chan TD, Palendira U, Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Choo S, Bleasel KE, Peake J, King C, French MA, Engelhard D, Al-Hajjar S, Al-Muhsen S, Magdorf K, Roesler J, Arkwright PD, Hissaria P, Riminton DS, Wong M, Brink R, Fulcher DA, Casanova J-L, Cook MC, Tangye SG.** 2010. B cell-intrinsic signaling through IL-21 receptor and STAT3 is required for establishing long-lived antibody responses in humans. *J. Exp. Med.* **207**:155–171.
16. **Banatvala N, Davies J, Kanariou M, Strobel S, Levinsky R, Morgan G.** 1994. Hypogammaglobulinaemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review. *Arch Dis Child* **71**:150–2.
17. **Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM.** 2004. X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol* **26**:656–60.
18. **Beaupain B, Leblanc T, Reman O, Hermine O, Vannier J-P, Suarez F, Lutz P, Bordigoni P, Jourdain A, Schoenvald M, Ouachee M, François S, Kohser F, Jardin F, Devouassoux G, Bertrand Y, Nove-Josserand R, Donadieu J.** 2009. Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* **53**:1068–1073.
19. **Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, Tajahmady A, Thomas C, Suarez F, Pellier I, Hermine O, Aladjidi N, Mahlaoui N, Fischer A.** 2010. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* **160**:240–245.
20. **Beauté J, Obenga G, Le Mignot L, Mahlaoui N, Bougnoux M-E, Mouy R, Gougerot-Pocidallo M-A, Barlogis V, Suarez F, Lanternier F, Hermine O, Lecuit M, Blanche S, Fischer A, Lortholary O.** 2011. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**:57–62.
21. **Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ.** 2000. Unsuspected *Pneumocystis carinii* pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency. *Arch. Dis. Child.* **82**:144–147.
22. **Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, Bougnoux M-E, Debré M, Beauté J, Lortholary O, Blanche S, Fischer A.** 2011. Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey. *Clin. Infect. Dis.* **53**:e159–169.
23. **Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Kobrynski LJ, Levinson AI, Mazer B, Nelson RP, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU.** 2005. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* **94**:S1–63.
24. **Bott L, Thumerelle C, Cuvellier JC, Deschildre A, Vallée L, Sardet A.** 2006. [Ataxia-telangiectasia: a review]. *Arch Pediatr* **13**:293–298.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 108/131

25. **Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML-K.** 2006. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin. Exp. Immunol.* **146**:486–492.
26. **Bridges RA, Berendes H, Good RA.** 1959. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child* **97**:387–408.
27. **Brouet JC, Chedeville A, Ferman JP, Royer B.** 2000. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur. J. Immunol.* **30**:2516–2520.
28. **Bruton OC.** 1952. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* **9**:722–8.
29. **Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, Roberts JL, Puck JM.** 1997. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J. Pediatr.* **130**:378–387.
30. **Buckley RH.** 2001. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* **20**:139–54.
31. **Buckley RH.** 2002. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* **2**:356–360.
32. **Buckley RH.** 2002. Primary cellular immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **109**:747–757.
33. **Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, Chagnier A, Filipe-Santos O, Feinberg J, Emile JF, Kutukculer N, Casanova JL.** 2007. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* **120**:32–8.
34. **Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, Grant AV, Marchal CC, Hubeau M, Chagnier A, de Beaucoudrey L, Puel A, Feinberg J, Valinetz E, Jannièrè L, Besse C, Boland A, Brisseau J-M, Blanche S, Lortholary O, Fieschi C, Emile J-F, Boisson-Dupuis S, Al-Muhsen S, Woda B, Newburger PE, Condino-Neto A, Dinauer MC, Abel L, Casanova J-L.** 2011. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat. Immunol.* **12**:213–221.
35. **Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang B-B, Liu Y.** 2011. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**:968–978.
36. **Cale CM, Jones AM, Goldblatt D.** 2000. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* **120**:351–5.
37. **Campagnoli MF, Garbarini L, Quarello P, Garelli E, Carando A, Baravalle V, Doria A, Biava A, Chiochetti A, Rosolen A, Dufour C, Dianzani U, Ramenghi U.** 2006. The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica* **91**:538–541.
38. **Carneiro-Sampaio M, Coutinho A.** 2007. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect. Immun.* **75**:1545–1555.
39. **Carsetti R, Rosado MM, Donnanno S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, Plebani A, Aiuti F, Quinti I.** 2005. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**:412–417.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 109/131

40. **Cassidy JT, Nordby GL.** 1975. Human serum immunoglobulin concentrations: prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **55**:35–48.
41. **Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, Geha RS.** 2005. TAC1 is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* **37**:829–34.
42. **Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O.** 2010. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **24**:107–138.
43. **Chandesris M-O, Azarine A, Ong K-T, Taleb S, Boutouyrie P, Mousseaux E, Romain M, Bozec E, Laurent S, Boddaert N, Thumerelle C, Tillie-Leblond I, Hoarau C, Lebranchu Y, Aladjidi N, Tron F, Barlogis V, Body G, Munzer M, Jaussaud R, Suarez F, Clément O, Hermine O, Tedgui A, Lortholary O, Picard C, Mallat Z, Fischer A.** 2012. Frequent and widespread vascular abnormalities in human signal transducer and activator of transcription 3 deficiency. *Circ Cardiovasc Genet* **5**:25–34.
44. **Chandesris M-O, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, Thumerelle C, Oksenhendler E, Boutboul D, Thomas C, Hoarau C, Lebranchu Y, Stephan J-L, Cazorla C, Aladjidi N, Micheau M, Tron F, Baruchel A, Barlogis V, Palenzuela G, Mathey C, Dominique S, Body G, Munzer M, Fouyssac F, Jaussaud R, Bader-Meunier B, Mahlaoui N, Blanche S, Debré M, Le Bourgeois M, Gandemer V, Lambert N, Grandin V, Ndaga S, Jacques C, Harre C, Forveille M, Alyanakian M-A, Durandy A, Bodemer C, Suarez F, Hermine O, Lortholary O, Casanova J-L, Fischer A, Picard C.** 2012. Autosomal Dominant STAT3 Deficiency and Hyper-IgE Syndrome: Molecular, Cellular, and Clinical Features From a French National Survey. *Medicine* **91**:e1–e19.
45. **Chapel H, Cunningham-Rundles C.** 2009. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* **145**:709–27.
46. **Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L.** 2008. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* **112**:277–86.
47. **Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J.** 2000. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* **20**:94–100.
48. **Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M.** 2006. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* **24**:75–81.
49. **Chua I, Quinti I, Grimbacher B.** 2008. Lymphoma in common variable immunodeficiency: interplay between immune dysregulation, infection and genetics. *Curr Opin Hematol* **15**:368–74.
50. **Chusid MJ, Parrillo JE, Fauci AS.** 1975. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with *Mycobacterium fortuitum*. *Jama* **233**:1295–6.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 110/131

51. **Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A, Salmon D, Berger A, de Montalembert M, Suarez F, Launay O, Lecuit M, Lortholary O.** 2011. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health* **4**:187–194.
52. **Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Casanova JL.** 2003. An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin. Immunol.* **109**:272–277.
53. **Cronin S, Chandrasekar PH.** 2010. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**:410–416.
54. **Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF.** 1991. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* **78**:716–721.
55. **Cunningham CK, Bonville CA, Ochs HD, Seyama K, John PA, Rotbart HA, Weiner LB.** 1999. Enteroviral meningoencephalitis as a complication of X-linked hyper IgM syndrome. *J Pediatr* **134**:584–8.
56. **Cunningham-Rundles C.** 2010. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* **116**:7–15.
57. **Cunningham-Rundles C, Bodian C.** 1999. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* **92**:34–48.
58. **Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, Barandun S, Good RA.** 1984. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* **101**:435–9.
59. **Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, Amsden GW.** 2005. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* **4**:117–22.
60. **Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG.** 2004. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med* **199**:1391–9.
61. **Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P.** 1993. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* **81**:2496–2502.
62. **Dale DC.** 2006. Update on the management of neutropenia. *Clin Adv Hematol Oncol* **4**:187–189.
63. **Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA.** 2007. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* **31**:1800–12.
64. **Davies EG, Thrasher AJ.** 2010. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br. J. Haematol.* **149**:167–180.
65. **Davies G, Wilson R.** 2004. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* **59**:540–1.
66. **Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ.** 1966. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* **1**:1013–5.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 111/131

67. **de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, Feinberg J, von Bernuth H, Samarina A, Janni re L, Fieschi C, Stéphan J-L, Boileau C, Lyonnet S, Jondeau G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Hoarau C, Lebranchu Y, Lortholary O, Chandesris M-O, Tron F, Gambineri E, Bianchi L, Rodriguez-Gallego C, Zitnik SE, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Marodi L, Chapel H, Reid B, Roifman C, Nadal D, Reichenbach J, Caragol I, Garty B-Z, Dogu F, Camcioglu Y, G lle S, Sanal O, Fischer A, Abel L, Stockinger B, Picard C, Casanova J-L.** 2008. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J. Exp. Med.* **205**:1543–1550.
68. **De Ravin SS, Challipalli M, Anderson V, Shea YR, Marciano B, Hilligoss D, Marquesen M, Decastro R, Liu Y-C, Sutton DA, Wickes BL, Kammeyer PL, Sigler L, Sullivan K, Kang EM, Malech HL, Holland SM, Zelazny AM.** 2011. *Geosmithia argillacea*: an emerging cause of invasive mycosis in human chronic granulomatous disease. *Clin. Infect. Dis.* **52**:e136–143.
69. **de Roux A, Schm le-Thoma B, Schm ele-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emini EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM.** 2008. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin. Infect. Dis.* **46**:1015–1023.
70. **DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, Frame P, Bozzette SA, Tashima KT.** 2002. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **18**:89–94.
71. **DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, de Saint Basile G.** 1993. CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* **361**:541–543.
72. **Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R.** 2009. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94**:1175–1177.
73. **Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB.** 2011. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* **6**:26.
74. **Dorman SE, Guide SV, Conville PS, DeCarlo ES, Malech HL, Gallin JI, Witebsky FG, Holland SM.** 2002. *Nocardia* infection in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* **35**:390–4.
75. **Dorsey MJ, Orange JS.** 2006. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **97**:590–595.
76. **Dotis J, Roilides E.** 2004. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis* **8**:103–10.
77. **Duchet Niedziolka P, Launay O, Salmon Ceron D, Consigny P-H, Ancelle T, Van der Vliet D, Lortholary O, Hanslik T.** 2008. [Antiviral immunization of immunocompromised adults, literature review]. *Rev Med Interne* **29**:554–567.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises   jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 112/131

78. **Durandy A, Revy P, Imai K, Fischer A.** 2005. Hyper-immunoglobulin M syndromes caused by intrinsic B-lymphocyte defects. *Immunol Rev* **203**:67–79.
79. **E SR, Falcao DA, Isaac L.** 2006. Clinical aspects and molecular basis of primary deficiencies of complement component C3 and its regulatory proteins factor I and factor H. *Scand J Immunol* **63**:155–68.
80. **Eberling CLD, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML.** 2004. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* **140**:1119–1125.
81. **Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, Strengers PF, Nienhuis H, Schellekens PT.** 2001. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* **135**:165–74.
82. **Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, Kun JF, Lau YL, Payeras A, Valdimarsson H, Brett SJ, Ip WK, Mila J, Peters MJ, Saevarsdottir S, van Till JW, Hinds CJ, McBryde ES.** 2008. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* **47**:510–6.
83. **Ejstrud P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schønheyder HC, Sørensen HT.** 2000. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand. J. Infect. Dis.* **32**:521–525.
84. **El-Alfy MS, El-Sayed MH.** 2004. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol. J.* **5**:77–80.
85. **Epaulard O, Leccia M-T, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel M-F, Ravaud P, Thiebaut A, Villier C, Lortholary O.** 2011. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect* **41**:639–645.
86. **Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel MF, Ravaud P, Thiebaut A, Villier C, Lortholary O.** 2010. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Med Mal Infect* **41**:639–45.
87. **Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M.** 2002. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* **360**:978–84.
88. **Erlewyn-Lajeunesse MD.** 2000. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* **11**:133–141.
89. **Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, Khotaei GT, Bemanian MH, Behmanesh F, Hamidieh AA, Bazargan N, Mamishi S, Zandieh F, Chavoshzadeh Z, Mohammadzadeh I, Mahdavian SA, Tabatabaei SA, Kalantari N, Tajik S, Maddah M, Pourpak Z, Moin M.** 2011. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J. Clin. Immunol.* **31**:792–801.
90. **Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S.** 2011. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin. Immunol.* **141**:73–82.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 113/131

91. **Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaïum A, Soresina AR, Loubser M, Avanzini MA, Marconi M, Badolato R, Ugazio AG, Levy Y, Catalan N, Durandy A, Tbakhi A, Notarangelo LD, Plebani A.** 2001. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**:12614–9.
92. **Figueroa JE, Densen P.** 1991. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* **4**:359–95.
93. **Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J.** 1998. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* **114**:362–9.
94. **Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J.** 1999. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis* **28**:98–105.
95. **Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ.** 1990. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* **65**:942–5.
96. **Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, Capponi C, Rossi P, Carsetti R, Cancrini C.** 2006. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* **17**:382–388.
97. **Finocchi A, Palma P, Di Matteo G, Chiriaco M, Lancella L, Simonetti A, Rana I, Livadiotti S, Rossi P.** 2008. Visceral leishmaniasis revealing chronic granulomatous disease in a child. *Int J Immunopathol Pharmacol* **21**:739–743.
98. **Fischer A.** 2000. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol* **122**:143–9.
99. **Fischer A, Segal AW, Seger R, Weening RS.** 1993. The management of chronic granulomatous disease. *Eur J Pediatr* **152**:896–9.
100. **Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, Strober W, Lenardo MJ, Puck JM.** 1995. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* **81**:935–946.
101. **Forrest CB, Forehand JR, Axtell RA, Roberts RL, Johnston RB.** 1988. Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am* **2**:253–66.
102. **Frakking FN, Brouwer N, van Eijkelenburg NK, Merkus MP, Kuijpers TW, Offringa M, Dolman KM.** 2007. Low mannose-binding lectin (MBL) levels in neonates with pneumonia and sepsis. *Clin Exp Immunol* **150**:255–62.
103. **Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D.** 1997. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* **36**:661–8.
104. **Freeman AF, Davis J, Anderson VL, Barson W, Darnell DN, Puck JM, Holland SM.** 2006. Pneumocystis jiroveci infection in patients with hyper-immunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* **118**:e1271–5.
105. **Freeman AF, Domingo DL, Holland SM.** 2009. Hyper IgE (Job's) syndrome: a primary immune deficiency with oral manifestations. *Oral Dis* **15**:2–7.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 114/131

106. **Freeman AF, Holland SM.** 2008. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* **28**:277–91, viii.
107. **Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezado M, Anderson V, Puck JM, Holland SM.** 2007. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* **119**:1234–40.
108. **Freeman AF, Holland SM.** 2007. Persistent bacterial infections and primary immune disorders. *Curr. Opin. Microbiol.* **10**:70–75.
109. **Frick MA, Soler-Palacín P, Martín Nalda A, Guarner ME, Nadal CF.** 2010. Photosensitivity in immunocompromised patients receiving long-term therapy with oral voriconazole. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **29**:480–481.
110. **Fried AJ, Bonilla FA.** 2009. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* **22**:396–414.
111. **Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD.** 1994. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis* **53**:183–7.
112. **Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L.** 2007. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr. Med. Assoc. J.* **9**:460–462.
113. **Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, Eisenstein EM, Turner ML, DeCarlo ES, Starling JM, Holland SM.** 2003. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* **348**:2416–22.
114. **Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE, Nath J, Gaither T, Katz P.** 1983. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* **99**:657–74.
115. **Galluzzo ML, Hernandez C, Davila MTG, Pérez L, Oleastro M, Zelazko M, Rosenzweig SD.** 2008. Clinical and histopathological features and a unique spectrum of organisms significantly associated with chronic granulomatous disease osteomyelitis during childhood. *Clin. Infect. Dis.* **46**:745–749.
116. **Gardulf A, Nicolay U.** 2006. Replacement IgG therapy and self-therapy at home improve the health-related quality of life in patients with primary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **6**:434–42.
117. **Gaspar HB.** 2010. Bone marrow transplantation and alternatives for adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* **30**:221–236.
118. **Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS.** 1986. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N. Engl. J. Med.* **314**:1593–1599.
119. **Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarstrom L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J.** 2007. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* **120**:776–94.
120. **Gennery AR, Barge D, O’Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ.** 2002. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch. Dis. Child.* **86**:422–425.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 115/131

121. **Giamarellos-Bourboulis EJ.** 2008. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* **31**:12–20.
122. **Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F.** 2007. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J. Immunol.* **178**:3932–3943.
123. **Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, Huzly D, Salzer U, Thiel J, Eibel H, Schlesier M, Peter HH.** 2007. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Immunol.* **124**:294–303.
124. **Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K.** 2008. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin. Dev. Immunol.* **2008**:624850.
125. **Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K.** 2006. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **97**:717–730.
126. **Gossger N, Snape MD, Yu L-M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, Kieninger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ.** 2012. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* **307**:573–582.
127. **Greenberg DE, Ding L, Zelazny AM, Stock F, Wong A, Anderson VL, Miller G, Kleiner DE, Tenorio AR, Brinster L, Dorward DW, Murray PR, Holland SM.** 2006. A novel bacterium associated with lymphadenitis in a patient with chronic granulomatous disease. *PLoS Pathog* **2**:e28.
128. **Greenberg DE, Goldberg JB, Stock F, Murray PR, Holland SM, Lipuma JJ.** 2009. Recurrent Burkholderia infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-year experience at a large referral center. *Clin Infect Dis* **48**:1577–9.
129. **Greenberg DE, Shoffner AR, Zelazny AM, Fenster ME, Zarembek KA, Stock F, Ding L, Marshall-Batty KR, Wasserman RL, Welch DF, Kanakabandi K, Sturdevant DE, Virtaneva K, Porcella SF, Murray PR, Malech HL, Holland SM.** 2010. Recurrent Granulibacter bethesdensis infections and chronic granulomatous disease. *Emerging Infect. Dis.* **16**:1341–1348.
130. **Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, Miller JA, O'Connell AC, Puck JM.** 1999. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* **340**:692–702.
131. **Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R, Eibel H, Fischer B, Schaffer AA, Mages HW, Kroczeck RA, Peter HH.** 2003. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol* **4**:261–8.
132. **Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Linden M, Muller A, Hammarstrom L.** 2008. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol* **152**:274–9.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 116/131

133. **Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, Martinache C, Rieux-Laucat F, Latour S, Belohradsky BH, Leiva L, Sorensen R, Debré M, Casanova JL, Blanche S, Durandy A, Bushman FD, Fischer A, Cavazzana-Calvo M.** 2010. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* **363**:355–364.
134. **Hagan JB, Park MA, Kita H, Campeau NG.** 2010. Reduced immunoglobulin M is associated with sinus mucosal thickening, osteitis and sinus surgery in patients with common variable immunodeficiency. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **152**:81–86.
135. **Halliday E, Winkelstein J, Webster AD.** 2003. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect* **46**:1–8.
136. **Hayward AR, Levy J, Facchetti F, Notarangelo L, Ochs HD, Etzioni A, Bonnefoy JY, Cosyns M, Weinberg A.** 1997. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* **158**:977–83.
137. **Heimall J, Freeman A, Holland SM.** 2009. Pathogenesis of Hyper IgE Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.*
138. **Hermaszewski RA, Webster AD.** 1993. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* **86**:31–42.
139. **Holland SM.** 2009. Chronic Granulomatous Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.*
140. **Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, Freeman AF, Demidowich A, Davis J, Turner ML, Anderson VL, Darnell DN, Welch PA, Kuhns DB, Frucht DM, Malech HL, Gallin JI, Kobayashi SD, Whitney AR, Voyich JM, Musser JM, Woellner C, Schaffer AA, Puck JM, Grimbacher B.** 2007. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* **357**:1608–19.
141. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS.** 2002. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* **34**:730–751.
142. **Hutto JO, Bryan CS, Greene FL, White CJ, Gallin JI.** 1988. Cryptococcosis of the colon resembling Crohn's disease in a patient with the hyperimmunoglobulinemia E-recurrent infection (Job's) syndrome. *Gastroenterology* **94**:808–12.
143. **Ilowite J, Spiegler P, Chawla S.** 2008. Bronchiectasis: new findings in the pathogenesis and treatment of this disease. *Curr Opin Infect Dis* **21**:163–7.
144. **Imai K, Catalan N, Plebani A, Maródi L, Sanal O, Kumaki S, Nagendran V, Wood P, Glastre C, Sarrot-Reynaud F, Hermine O, Forveille M, Revy P, Fischer A, Durandy A.** 2003. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J. Clin. Invest.* **112**:136–142.
145. **Jabado N, Casanova JL, Haddad E, Dulieu F, Fournet JC, Dupont B, Fischer A, Hennequin C, Blanche S.** 1998. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* **27**:1437–41.
146. **Jacobs DH, Macher AM, Handler R, Bennett JE, Collen MJ, Gallin JI.** 1984. Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection (Job's) syndrome. *Gastroenterology* **87**:201–3.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 117/131

147. **Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W.** 2001. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat. Immunol.* **2**:223–228.
148. **Janeway CA, Rosen FS.** 1966. The gamma globulins. IV. Therapeutic uses of gamma globulin. *N Engl J Med* **275**:826–31.
149. **Johnstone J, Eurich DT, Minhas JK, Marrie TJ, Majumdar SR.** 2010. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **51**:15–22.
150. **Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, Goldblatt D, Parker L, Cant AJ.** 2008. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol* **152**:211–8.
151. **Jones P, Leder K, Woolley I, Cameron P, Cheng A, Spelman D.** 2010. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* **39**:383–386.
152. **Jonsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG.** 2005. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* **84**:23–34.
153. **Kainulainen L, Nikoskelainen J, Vuorinen T, Tevola K, Liippo K, Ruuskanen O.** 1999. Viruses and bacteria in bronchial samples from patients with primary hypogammaglobulinemia. *Am J Respir Crit Care Med* **159**:1199–204.
154. **Kainulainen L, Suonpaa J, Nikoskelainen J, Svedstrom E, Vuorinen T, Meurman O, Ruuskanen O.** 2007. Bacteria and viruses in maxillary sinuses of patients with primary hypogammaglobulinemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **133**:597–602.
155. **Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O.** 2010. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**:120–126.
156. **Karlsson G, Brandtzaeg P, Hansson G, Petruson B, Björkander J, Hanson LA.** 1987. Humoral immunity in nasal mucosa of patients with common variable immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* **7**:29–36.
157. **Klein C, Lisowska-Grospierre B, LeDeist F, Fischer A, Griscelli C.** 1993. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J. Pediatr.* **123**:921–928.
158. **Knight AK, Cunningham-Rundles C.** 2006. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* **5**:156–9.
159. **Ko J, Radigan L, Cunningham-Rundles C.** 2005. Immune competence and switched memory B cells in common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* **116**:37–41.
160. **Kobayashi Y, Amano D, Ueda K, Kagosaki Y, Usui T.** 1978. Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP). *Eur J Pediatr* **127**:247–54.
161. **Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH.** 1997. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* **10**:994–9.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 118/131

162. **Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE, Uzel G, DeRavin SS, Priel DA, Soule BP, Zarembek KA, Malech HL, Holland SM, Gallin JI.** Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* **363**:2600–10.
163. **Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IAM, Dolman KM, Beaumont T, Tedder TF, van Noesel CJM, Eldering E, van Lier RAW.** 2010. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J. Clin. Invest.* **120**:214–222.
164. **Kutukculer N, Moratto D, Aydinok Y, Lougaris V, Aksoylar S, Plebani A, Genel F, Notarangelo LD.** 2003. Disseminated cryptosporidium infection in an infant with hyper-IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *J Pediatr* **142**:194–6.
165. **Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, Campbell H.** 2006. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am. J. Med.* **119**:276.e1–7.
166. **Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL.** 1997. Selective IgG1 deficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **84**:194–201.
167. **Lakshman R, Finn A.** 2001. Neutrophil disorders and their management. *J. Clin. Pathol.* **54**:7–19.
168. **Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR.** 2010. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. *BMC Infect. Dis.* **10**:219.
169. **Lee PP, Chan KW, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, Mak PH, Fok SF, Yang X, Lau YL.** 2008. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* **27**:224–30.
170. **Lekstrom-Himes JA, Gallin JI.** 2000. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N. Engl. J. Med.* **343**:1703–1714.
171. **Lesprit P, Pédrone G, Molina J-M, Goujard C, Girard P-M, Sarrazin N, Katlama C, Yéni P, Morineau P, Delfraissy J-F, Chêne G, Lévy Y.** 2007. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* **21**:2425–2434.
172. **Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordignon P, Resnick I, Fasth A, Baer M, Gomez L, Sanders EA, Tabone MD, Plantaz D, Etzioni A, Monafó V, Abinun M, Hammarstrom L, Abrahamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD.** 1997. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* **131**:47–54.
173. **Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH.** 1992. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am J Dis Child* **146**:335–9.
174. **Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, Gahr M, Belohradsky BH.** 2000. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* **137**:687–93.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 119/131

175. **Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G.** 1996. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Child.* **75**:436–439.
176. **Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A.** 2005. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* **203**:48–66.
177. **Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN, Kauffman H, Gallin JI, Malech HL, Shawker T, Choyke P, Kleiner DE, Schwartzentruber DJ, Chang R, DeCarlo ES, Holland SM.** 2002. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* **235**:383–91.
178. **Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H.** 2010. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**:1354–1360.e4.
179. **Lynch AM, Kapila R.** 1996. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **10**:693–707.
180. **Macher AM, Casale TB, Fauci AS.** 1982. Chronic granulomatous disease of childhood and *Chromobacterium violaceum* infections in the southeastern United States. *Ann Intern Med* **97**:51–5.
181. **Machouart M, Garcia-Hermoso D, Rivier A, Hassouni N, Catherinot E, Salmon A, Debourgogne A, Coignard H, Lecuit M, Bougnoux M-E, Blanche S, Lortholary O.** 2011. Emergence of disseminated infections due to *Geosmithia argillacea* in patients with chronic granulomatous disease receiving long-term azole antifungal prophylaxis. *J. Clin. Microbiol.* **49**:1681–1683.
182. **Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, Bolze A, Ku C-L, Tournilhac O, Gilbert-Dussardier B, Pautard B, Durand P, Devictor D, Lachassinne E, Guillois B, Morin M, Gouraud F, Valensi F, Fischer A, Puel A, Abel L, Bonnet D, Casanova J-L.** 2011. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J. Pediatr.* **158**:142–148, 148.e1.
183. **Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L, Viallard JF, Bonnotte B, Pavic M, Haroche J, Larroche C, Brouet JC, Fermanand JP, Rabian C, Fieschi C, Oksenhendler E.** 2009. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* **49**:1329–38.
184. **Mansoor D, Roozbahany NA, Mazinany H, Samimagam A.** 2003. Chronic *Fusarium* infection in an adult patient with undiagnosed chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* **37**:e107–8.
185. **Manyemba J, Mayosi BM.** 2002. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* CD002227.
186. **Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, Malech HL, Gallin JI, Holland SM.** 2004. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* **39**:692–9.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 120/131

187. **Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI.** 1990. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* **162**:723–6.
188. **Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, Rossi P, Gattorno M, Rabusin M, Azzari C, Dellepiane RM, Pietrogrande MC, Trizzino A, Di Bartolomeo P, Martino S, Carpino L, Cossu F, Locatelli F, Maccario R, Pierani P, Putti MC, Stabile A, Notarangelo LD, Ugazio AG, Plebani A, De Mattia D.** 2008. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* **126**:155–64.
189. **Mathew S, Overturf GD.** 2006. Complement and properdin deficiencies in meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* **25**:255–6.
190. **McCarthy AE, Mileno MD.** 2006. Prevention and treatment of travel-related infections in compromised hosts. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **19**:450–455.
191. **McCarthy KL, Playford EG, Looke DFM, Whitby M.** 2007. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin. Infect. Dis.* **44**:e55–56.
192. **McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR.** 2008. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **122**:362–367, 367.e1–4.
193. **McNeil CJ, Luo RF, Vogel H, Banaei N, Ho DY.** 2011. Brain abscess caused by *Phaeoacremonium parasiticum* in an immunocompromised patient. *J. Clin. Microbiol.* **49**:1171–1174.
194. **Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B.** 2004. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **83**:254–63.
195. **Micol R, Ben Slama L, Suarez F, Le Mignot L, Beauté J, Mahlaoui N, Dubois d'Enghien C, Laugé A, Hall J, Couturier J, Vallée L, Delobel B, Rivier F, Nguyen K, Billette de Villemeur T, Stephan J-L, Bordigoni P, Bertrand Y, Aladjidi N, Pedespan J-M, Thomas C, Pellier I, Koenig M, Hermine O, Picard C, Moshous D, Neven B, Lanternier F, Blanche S, Tardieu M, Debré M, Fischer A, Stoppa-Lyonnet D.** 2011. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* **128**:382–389.e1.
196. **Micol R, Kayal S, Mahlaoui N, Beauté J, Brosselin P, Dudoit Y, Obenga G, Barlogis V, Aladjidi N, Kebaili K, Thomas C, Dulieu F, Monpoux F, Nové-Josserand R, Pellier I, Lambotte O, Salmon A, Masseur A, Galanaud P, Oksenhendler E, Tabone M-D, Teira P, Coignard-Biehler H, Lanternier F, Join-Lambert O, Mouillot G, Theodorou I, Lecron J-C, Alyanakian M-A, Picard C, Blanche S, Hermine O, Suarez F, Debré M, Lecuit M, Lortholary O, Durandy A, Fischer A.** 2012. Protective effect of IgM against colonization of the respiratory tract by nontypeable *Haemophilus influenzae* in patients with hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**:770–777.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 121/131

197. **Minegishi Y, Lavoie A, Cunningham-Rundles C, Bedard PM, Hebert J, Cote L, Dan K, Sedlak D, Buckley RH, Fischer A, Durandy A, Conley ME.** 2000. Mutations in activation-induced cytidine deaminase in patients with hyper IgM syndrome. *Clin Immunol* **97**:203–10.
198. **Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, Hockaday JM, Kroll JS, Sherwood C, Kurtz JB, Moxon ER, Chapel HM.** 1992. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: case report and literature review. *J Clin Immunol* **12**:266–70.
199. **Morimoto Y, Routes JM.** 2005. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* **5**:370–5.
200. **Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger R, Griscelli C.** 1989. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. *J Pediatr* **114**:555–60.
201. **Mouy R, Seger R, Bourquin JP, Veber F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A.** 1991. Interferon gamma for chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* **325**:1516–7.
202. **Mouy R, Veber F, Blanche S, Donadieu J, Brauner R, Levron JC, Griscelli C, Fischer A.** 1994. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* **125**:998–1003.
203. **Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnava N, Jandaghi AB, Farhoudi A, Pourpak Z, Moin M, Gharagozlu M, Mansouri D.** 2004. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol* **134**:253–9.
204. **Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT.** 2004. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin. Immunol.* **112**:106–112.
205. **Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A.** 1991. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration* **58**:145–9.
206. **Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, Mahlaoui N, Debré M, Casanova J-L, Dal Cortivo L, Madec Y, Hacein-Bey-Abina S, de Saint Basile G, de Villartay J-P, Blanche S, Cavazzana-Calvo M, Fischer A.** 2009. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* **113**:4114–4124.
207. **Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B.** 1979. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* **36**:237–43.
208. **Notarangelo LD, Hayward AR.** 2000. X-linked immunodeficiency with hyper-IgM (XHIM). *Clin Exp Immunol* **120**:399–405.
209. **Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartröm L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J.** 2009. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**:1161–1178.
210. **Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM.** 2004. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr.* **144**:505–511.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 122/131

211. **Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N.** 2009. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **15**:84–90.
212. **Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R, Okada K, Miyazaki C, Suita S, Ueda K.** 1997. Intrapulmonary Mycobacterium avium infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect* **34**:147–50.
213. **Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Theodorou I, Rabian C, Debre P.** 2008. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* **46**:1547–54.
214. **Olaiwan A, Chandesris M-O, Fraitag S, Lortholary O, Hermine O, Fischer A, de Prost Y, Picard C, Bodemer C.** 2011. Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**:1167–1172.
215. **Olinder-Nielsen A-M, Granert C, Forsberg P, Friman V, Victorisz A, Björkander J.** 2007. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand. J. Infect. Dis.* **39**:44–50.
216. **Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, Rieux-Laucat F, Siegel RM, Su HC, Teachey DT, Rao VK.** 2010. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* **116**:e35–40.
217. **Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM.** 2010. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin. Immunol.* **137**:21–30.
218. **Pallares DE, Figueroa JE, Densen P, Giclas PC, Marshall GS.** 1996. Invasive Haemophilus influenzae type b infection in a child with familial deficiency of the beta subunit of the eighth component of complement. *J Pediatr* **128**:102–3.
219. **Palmblad J, Papadaki HA.** 2008. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. *Curr. Opin. Hematol.* **15**:8–14.
220. **Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MMS.** 2009. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. *Pediatr Allergy Immunol* **20**:528–535.
221. **Pedersen G, Halstensen A, Sjursen H, Naess A, Kristoffersen EK, Cox RJ.** 2011. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand. J. Immunol.* **74**:210–218.
222. **Péron S, Metin A, Gardès P, Alyanakian M-A, Sheridan E, Kratz CP, Fischer A, Durandy A.** 2008. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J. Exp. Med.* **205**:2465–2472.
223. **Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL.** 2003. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **3**:451–9.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 123/131

224. **Pickering MC, Walport MJ.** 2000. Links between complement abnormalities and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **39**:133–41.
225. **Pirofsky B.** 1984. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med* **76**:53–60.
226. **Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV.** 1999. [Clinical features of meningococcal infection in subjects with deficient terminal components of complement]. *Ter Arkh* **71**:14–8.
227. **Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV.** 1993. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)* **72**:374–92.
228. **Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell’Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafò V, Moschese V, Notarangelo LD, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande MC, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A.** 2002. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* **104**:221–30.
229. **Potter PC, Frasch CE, van der Sande WJ, Cooper RC, Patel Y, Orren A.** 1990. Prophylaxis against *Neisseria meningitidis* infections and antibody responses in patients with deficiency of the sixth component of complement. *J Infect Dis* **161**:932–7.
230. **Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, Koletar SL, Eyster ME, Carey J, Waskin H.** 1995. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.* **332**:700–705.
231. **Quartier P, Foray S, Casanova JL, Hau-Rainsard I, Blanche S, Fischer A.** 2000. Enteroviral meningoencephalitis in X-linked agammaglobulinemia: intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**:1106–1108.
232. **Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debre M, Deville A, Litzman J, Levy J, Ferman J, Lane P, Horneff G, Aksu G, Yalcin I, Davies G, Tezcan I, Ersoy F, Catalan N, Imai K, Fischer A, Durandy A.** 2004. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol* **110**:22–9.
233. **Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauevzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova JL, Smith CI, Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A.** 1999. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* **134**:589–96.
234. **Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A.** 2007. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* **27**:308–16.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 124/131

235. **Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, Milito C, Trombetta AC, Visentini M, Martini H, Plebani A, Fiorilli M.** 2011. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J. Clin. Immunol.* **31**:315–322.
236. **Ram S, Lewis LA, Rice PA.** 2010. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**:740–780.
237. **Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, Dale JK, Gill F, Hartman KR, Stork LC, Gnarra DJ, Krishnamurti L, Newburger PE, Puck J, Fleisher T.** 2009. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* **52**:847–852.
238. **Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL.** 2001. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **1**:503–11.
239. **Reichenbach J, Lopatin U, Mahlaoui N, Beovic B, Siler U, Zbinden R, Seger RA, Galmiche L, Brousse N, Kayal S, Güngör T, Blanche S, Holland SM.** 2009. Actinomyces in chronic granulomatous disease: an emerging and unanticipated pathogen. *Clin. Infect. Dis.* **49**:1703–1710.
240. **Rensing-Ehl A, Warnatz K, Fuchs S, Schlesier M, Salzer U, Draeger R, Bondzio I, Joos Y, Janda A, Gomes M, Abinun M, Hambleton S, Cant A, Shackley F, Flood T, Waruiru C, Beutel K, Siepermann K, Dueckers G, Niehues T, Wiesel T, Schuster V, Seidel MG, Minkov M, Sirkiä K, Kopp MV, Korhonen M, Schwarz K, Ehl S, Speckmann C.** 2010. Clinical and immunological overlap between autoimmune lymphoproliferative syndrome and common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol.* **137**:357–365.
241. **Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A.** 2003. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ.* **10**:124–133.
242. **Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, de Villartay JP.** 1995. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* **268**:1347–1349.
243. **Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW.** 1985. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* **79**:171–4.
244. **Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS.** 1984. Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am. J. Med.* **76**:696–701.
245. **Ross SC, Densen P.** 1984. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* **63**:243–73.
246. **Ryan G, Singh M, Dwan K.** 2011. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD001021.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 125/131

247. **Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillet S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW.** 2003. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama* **290**:1749–56.
248. **Sanal O, Jing H, Ozgur T, Ayvaz D, Strauss-Albee DM, Ersoy-Evans S, Tezcan I, Turkkani G, Matthews HF, Haliloglu G, Yuce A, Yalcin B, Gokoz O, Oguz KK, Su HC.** 2012. Additional Diverse Findings Expand the Clinical Presentation of DOCK8 Deficiency. *J Clin Immunol* **32**:698–708.
249. **Santos PE, Piontelli E, Shea YR, Galluzzo ML, Holland SM, Zelazko ME, Rosenzweig SD.** 2006. *Penicillium piceum* infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease. *Med. Mycol.* **44**:749–753.
250. **Schlesinger M, Mashal U, Levy J, Fishelson Z.** 1993. Hereditary properdin deficiency in three families of Tunisian Jews. *Acta Paediatr* **82**:744–7.
251. **Scott-Algara D, Balabanian K, Chakrabarti LA, Mouthon L, Dromer F, Didier C, Arenzana-Seisdedos F, Lortholary O.** 2010. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopenia is associated with impaired membrane expression of the chemokine receptor CXCR4. *Blood* **115**:3708–3717.
252. **Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM.** 1998. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* **77**:345–54.
253. **Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM.** 2000. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* **79**:170–200.
254. **Seger RA.** 2010. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* **68**:334–340.
255. **Seger RA.** 2010. Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr. Opin. Hematol.*
256. **Sibanda EL, Weller IVD, Hakim JG, Cowan FM.** 2011. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* **52**:1184–1194.
257. **Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM, Abinun M, Kuijpers TW, Masur H, Witebsky FG, Shea YR, Gallin JI, Malech HL, Holland SM.** 2007. Fulminant mulch pneumonitis: an emergency presentation of chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* **45**:673–81.
258. **Singh S, Samant R, Rodrigues C.** 2006. Nocardiosis in a patient with common variable immunodeficiency. *J Assoc Physicians India* **54**:495–6.
259. **Sirinavin S, Techasaensiri C, Benjaponpitak S, Pornkul R, Vorachit M.** 2005. Invasive *Chromobacterium violaceum* infection in children: case report and review. *Pediatr Infect Dis J* **24**:559–61.
260. **Sjoholm AG, Braconier JH, Soderstrom C.** 1982. Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* **50**:291–7.
261. **Sjoholm AG, Jonsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L.** 2006. Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol* **43**:78–85.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 126/131

262. **Sjoholm AG, Kuijper EJ, Tijssen CC, Jansz A, Bol P, Spanjaard L, Zanen HC.** 1988. Dysfunctional properdin in a Dutch family with meningococcal disease. *N Engl J Med* **319**:33–7.
263. **Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, Fleisher TA, Lim MS, Jaffe ES, Puck JM, Lenardo MJ, Straus SE.** 1997. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* **89**:1341–1348.
264. **Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P, Asensio O, Hernandez M, Caragol I, Espanol T.** 2007. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* **35**:83–9.
265. **Sorensen R, Thiel S, Jensenius JC.** 2005. Mannan-binding-lectin-associated serine proteases, characteristics and disease associations. *Springer Semin Immunopathol* **27**:299–319.
266. **Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, Phin N, Baxter D, Helbert M, McCann R, Andrews N, Balmer P, Borrow R, Kaczmarek E.** 2009. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin* **5**:85–91.
267. **Staples ER, McDermott EM, Reiman A, Byrd PJ, Ritchie S, Taylor AMR, Davies EG.** 2008. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin. Exp. Immunol.* **153**:214–220.
268. **Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, De Saint Basile G, Donadieu J, Durandy A, Blanche S, Griscelli C, Fischer A.** 1993. A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients with severe combined immunodeficiency. *Immunodeficiency* **4**:87–88.
269. **Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA.** 1994. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Pediatr.* **125**:876–885.
270. **Tauber AI, Borregaard N, Simons E, Wright J.** 1983. Chronic granulomatous disease: a syndrome of phagocyte oxidase deficiencies. *Medicine (Baltimore)* **62**:286–309.
271. **Tebruegge M, Curtis N.** 2008. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* **21**:519–37.
272. **Tedesco F.** 2008. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine* **26 Suppl 8**:I3–8.
273. **Thépot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, Gérard L, Laumont R, Doize M-L, Arnulf B, Fieschi C, Bengoufa D, Oksenhendler E.** 2010. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *J. Clin. Immunol.* **30**:602–606.
274. **Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagen T, Draeger R, Völken N, Bergbreiter A, Jennings S, Gutenberger S, Aichem A, Illges H, Hannan JP, Kienzler A-K, Rizzi M, Eibel H, Peter H-H, Warnatz K, Grimbacher B, Rump J-A, Schlesier M.** 2012. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **129**:801–810.e6.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 127/131

275. **Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, Sparkes RS, Kubagawa H, Mohandas T, Quan S, et al.** 1993. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* **72**:279–90.
276. **Tsukahara M, Masuda M, Ohshiro K, Kobayashi K, Kajii T, Ejima Y, Sasaki MS.** 1986. Ataxia telangiectasia with generalized skin pigmentation and early death. *Eur. J. Pediatr.* **145**:121–124.
277. **Uzel G, Orange JS, Poliak N, Marciano BE, Heller T, Holland SM.** 2010. Complications of tumor necrosis factor- blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin. Infect. Dis.* **51**:1429–1434.
278. **van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Espanol T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW.** 2009. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* **4**:e5234.
279. **van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castano D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patino PJ, van Dongen JJ, Franco JL.** 2006. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* **354**:1901–12.
280. **van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandené L, Janssen F, Ferster A, Kuo C-C, Levy S, van Dongen JJM, van der Burg M.** 2010. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J. Clin. Invest.* **120**:1265–1274.
281. **Verweij PE, Varga J, Houbraeken J, Rijs AJMM, Verduynlunel FM, Blijlevens NMA, Shea YR, Holland SM, Warris A, Melchers WJG, Samson RA.** 2008. *Emericella quadrilineata* as cause of invasive aspergillosis. *Emerging Infect. Dis.* **14**:566–572.
282. **Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, Hammarstrom L, Kinnon C, Levinsky R, Bobrow M, et al.** 1993. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* **361**:226–33.
283. **Vinh DC, Freeman AF, Shea YR, Malech HL, Abinun M, Weinberg GA, Holland SM.** 2009. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* **123**:1411–3.
284. **Vinh DC, Shea YR, Sugui JA, Parrilla-Castellar ER, Freeman AF, Campbell JW, Pittaluga S, Jones PA, Zelazny A, Kleiner D, Kwon-Chung KJ, Holland SM.** 2009. Invasive aspergillosis due to *Neosartorya udagawae*. *Clin Infect Dis* **49**:102–11.
285. **Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP, Freeman AF, Holland SM.** 2010. Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**:1389–1390.
286. **Vodjgani M, Aghamohammadi A, Samadi M, Moin M, Hadjati J, Mirahmadian M, Parvaneh N, Salavati A, Abdollahzade S, Rezaei N, Srrafnejad A.** 2007. Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodeficiency and its clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol* **17**:321–8.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 128/131

287. **Walport MJ.** 2001. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* **344**:1058–66.
288. **Walport MJ.** 2001. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* **344**:1140–4.
289. **Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Bohm J, Kienzler AK, Pan-Hammarstrom Q, Hammarstrom L, Rakhmanov M, Schlesier M, Grimbacher B, Peter HH, Eibel H.** 2009. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**:13945–50.
290. **Weening RS, Kabel P, Pijman P, Roos D.** 1983. Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* **103**:127–30.
291. **Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debre P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K.** 2008. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* **111**:77–85.
292. **Welzen MEB, Brüggemann RJM, Van Den Berg JM, Voogt HW, Gilissen JH, Pajkrt D, Klein N, Burger DM, Warris A.** 2011. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**:794–797.
293. **Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A.** 2003. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* **348**:1737–1746.
294. **Wilfert CM, Buckley RH, Mohanakumar T, Griffith JF, Katz SL, Whisnant JK, Eggleston PA, Moore M, Treadwell E, Oxman MN, Rosen FS.** 1977. Persistent and fatal central-nervous-system ECHOvirus infections in patients with agammaglobulinemia. *N Engl J Med* **296**:1485–9.
295. **Williamson PR, Kwon-Chung KJ, Gallin JI.** 1992. Successful treatment of *Paecilomyces varioti* infection in a patient with chronic granulomatous disease and a review of *Paecilomyces* species infections. *Clin Infect Dis* **14**:1023–6.
296. **Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H.** 2000. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* **79**:155–69.
297. **Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD.** 2006. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* **85**:193–202.
298. **Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME.** 2003. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* **82**:373–84.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.

Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.

La prise en charge du patient prime ces recommandations.





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

Titre :

RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 129/131

299. **Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J.** 2002. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* **57**:212–6.
300. **Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, Chapel H.** 2007. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* **149**:410–23.
301. **Wurzner R, Orren A, Lachmann PJ.** 1992. Inherited deficiencies of the terminal components of human complement. *Immunodef Rev* **3**:123–47.
302. **Yel L.** 2010. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* **30**:10–16.
303. **Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, Matthews HF, Davis J, Turner ML, Uzel G, Holland SM, Su HC.** 2009. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* **361**:2046–55.
304. **Zonios DI, Falloon J, Huang C-Y, Chaitt D, Bennett JE.** 2007. Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)* **86**:78–92.
305. 1991. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med* **324**:509–16.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES  
PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES  
AU COURS DES DEFICITS  
IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v2

Date de mise à jour :  
12/06/2013

Page : 130/131

## **ANNEXE 1**

### **Groupe de coordination**

Claire Aguilar, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*  
Nizar Mahlaoui, *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris*  
Olivier Lortholary, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*

### **Groupe de travail**

Stéphane Blanche (CGD, agammaglobulinémie)  
Olivia Chandesris (déficits en STAT3)  
Hélène Coignard (asplénie)  
Jean Donadieu (neutropénies congénitales)  
Alain Fischer (Syndrome de Wiskott Aldrich)  
Fanny Lanternier (syndromes hyper IgM)  
Marion Malphettes (DICV)  
Capucine Picard (Déficits en facteurs du complément, syndrome de Di George)  
Felipe Suarez (ALPS, Ataxie Telangiectasie)

### **Groupe de relecture**

Vincent Barlogis, *Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille*  
Stéphane Blanche, *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris*  
Emilie Catherinot, *Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes*  
Olivia Chandesris, *Service d'Hématologie Adultes, Hôpital Necker, Paris*  
Hélène Coignard, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*  
Paul-Henri Consigny, *Institut Pasteur, Centre Médical, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Paris*  
Jean Donadieu, *Service Hématologie-Immunologie-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris*  
Alain Fischer, *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris*  
Arnaud Jaccard, *Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges*  
Fanny Lanternier, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*  
Odile Launay, *CIC de vaccinologie Cochin Pasteur, Paris*  
Marc Lecuit, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker, Paris*  
Vincent Le Moing, *Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Montpellier*  
Marion Malphettes, *Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris*  
Florence Moulin, *Service de Soins Continus de Chirurgie, Hôpital Necker, Paris*  
Eric Oksenhendler, *Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris*  
Isabelle Pellier, *Unité d'Immuno-Hématologie-Oncologie Pédiatrique, CHU d'Angers*  
Capucine Picard, *Service d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique et Centre d'Etude des Déficits Immunitaires, Hôpital Necker, Paris*  
Jean-Louis Stephan, *Unité d'Immuno-hématologie et Oncologie Pédiatrique, CHU de Saint-Etienne*  
Felipe Suarez, *Service d'Hématologie Adultes, Hôpital Necker, Paris*

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



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

Titre :

**RECOMMANDATION SUR LES PROPHYLAXIES ANTI-INFECTIEUSES AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES HEREDITAIRES**

CEREDIH\_R009\_v1

Date de mise à jour :

Page : 131/131

## ANNEXE 2

### Force des recommandations et niveaux de preuves (d'après les recommandations de L'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease)

	Chimioprophylaxies				Immunothérapie			Vaccins			
	Anti PCP	Anti-bactérienne	Anti-fongique autre que PCP	Anti-virale	Substitution ig	G-CSF	IFNg	Germes encapsulés	Grippe	Vaccins vivants	Autres vaccins usues
Modalités											
Force reco*											
Niveau de preuve**											
Commentaires/alternatives											

*La force de recommandation et le niveau de preuve sont parfois indiqués de façon globale pour un item donné. Pour le détail des modalités, et leur niveau de preuve, voir le texte long correspondant.*

\* Force de la recommandation

- A : Le CEREDIH supporte fortement cette recommandation
- B : Le CEREDIH supporte modérément cette recommandation
- C : Le CEREDIH supporte faiblement cette recommandation
- D : Le CEREDIH ne recommande pas l'utilisation de cette mesure

\*\* Niveaux de preuve

- I : Données issues d'au moins un essai randomisé contrôlé bien conduit
- II : Données issues d'au moins un essai clinique bien mené, sans randomisation ; de cohortes ou d'analyses cas-témoins (de préférence multi-centriques) ; de multiples séries rétrospectives ; ou de résultats majeurs d'études non contrôlées.
- III : Données issues d'avis d'experts, basées sur l'expérience clinique, des séries de cas descriptives, ou des rapports de comités d'experts.

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.  
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.  
La prise en charge du patient prime ces recommandations.