

Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale

Felipe Suarez¹, Sophie Puget², Raphaëlle Beaudet², Nilam Goulamhousen³, Olivier Hermine^{1,4}

1. Service d'hématologie adultes, et CEREDIH (centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritées), Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, hôpital Necker- Enfants Malades et faculté de médecine Paris Descartes, 75015 Paris, France
2. LFB Biomédicaments, unité thérapeutique immunologie, 91958 Courtaboeuf, France
3. TNS Healthcare-Sofres, 92120 Montrouge cedex, France
4. CNRS UMR 8147, hôpital Necker-Enfants Malades et faculté de médecine Paris-Descartes, 75015 Paris, France

Reçu le 13 mars 2009
Accepté le 23 juillet 2009

Disponible sur internet le :

Correspondance :

Olivier Hermine, Service d'hématologie adultes - hôpital Necker-Enfants Malades et faculté de médecine Paris-Descartes, 149, rue de Sèvres, F-75015 Paris, France.
olivier.hermine@nck.aphp.fr

Summary

Patient support for primary immunodeficiency with hypogammaglobulinemia and intravenous immunoglobulin substitution: Result of a national survey

Introduction > Primary Immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of rare diseases characterized by increased susceptibility to infections, often accompanied by a diverse immuno-pathological manifestations (autoimmunity, inflammation, benign or malignant lymphoproliferative disorders). The precise prevalence of PIDs in France is not known but is estimated to represent approximately 5 000 patients.

Methods > To better understand the situation of PID in France and gain an insight as to the care of these patients, we conducted a national survey by sending a questionnaire to physicians potentially involved in the care of PID patients.

Résumé

Introduction > Les déficits immunitaires primitifs humoraux (DIH) regroupent un ensemble hétérogène de maladies rares qui se manifestent par une susceptibilité accrue aux infections, souvent accompagnée d'un cortège de phénomènes immunopathologiques (auto-immunité, inflammation, lymphoproliférations bénignes ou malignes). La prévalence précise des DIH en France n'est pas connue mais on estime qu'ils représenteraient environ 5 000 patients.

Méthodes > Afin de mieux comprendre la situation des DIH en France et d'obtenir une appréciation de la prise en charge de ces patients, nous avons conduit une enquête quantitative, nationale, fondée sur l'envoi d'un questionnaire aux médecins susceptibles de prendre en charge des patients atteints de DIH.

Résultats > L'analyse des questionnaires obtenus fait ressortir que la plupart des médecins prenant en charge des DIH voyaient peu de

Results > The majority of physicians follow only a few PID patients but the diagnostic and therapeutic attitudes are generally satisfactory.

Discussion > These results underscore the need to coordinate the care of PID patients in France as part of national networks. The approach adopted by the CEREDIH (French reference center for hereditary immune deficiencies) and DEF-I french national cohort identifying patients with DIP, will optimize the management of PID by defining diagnostic and therapeutic guidelines. In addition, these networks will provide valuable data regarding the incidence of PID and their complications.

Les déficits immunitaires primitifs représentent un groupe hétérogène de maladies tant sur le plan clinique que moléculaire. Les déficits immunitaires humoraux (DIH) au cours desquels le défaut de production d'anticorps est au premier plan, sont les plus fréquents. Outre le déficit sélectif en IgA, le plus fréquent des déficits immunitaires (1/600) qui n'augmente pas le risque d'infections lorsqu'il est isolé, les DIH sont représentés essentiellement par le déficit immunitaire commun variable (DICV), les agammaglobulinémies (liée à l'X ou maladie de Bruton, la plus fréquente et ainsi que les exceptionnelles formes autosomiques récessives) et les déficits en sous-classes d'immunoglobulines (Ig) G. Les DIH se compliquent le plus souvent d'infections ORL, pulmonaires et gastro-intestinales récidivantes et ont un retentissement important sur la morbidité, la mortalité et la qualité de vie des patients [1]. Outre les complications infectieuses, les DIH sont associés à une incidence accrue de complications auto-immunes, inflammatoires et néoplasiques [2-4]. L'incidence des DIH est mal connue et très certainement sous-estimée, de même que la prévalence [5]. La prévalence des déficits immunitaires primitifs entre 1/10 000 et 1/50 000 [6]. Les déficits immunitaires sont sous-diagnostiqués en France.

Le diagnostic de DIH repose en premier lieu sur la mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie globale (touchant tous les isotypes d'Ig) ou sélective (un isotype d'Ig ou 1 à 2 sous-classes d'IgG), après avoir éliminé les causes secondaires [7]. Des explorations diagnostiques plus spécialisées (immunophénotypage et tests de prolifération lymphocytaires, recherche de mutations génétiques) sont indiquées en fonction du contexte et réalisables dans certains centres spécialisés.

Le traitement des DIH repose sur la substitution en immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV) et sur le traitement curatif des épisodes infectieux par une antibiothérapie adaptée. La kinésithérapie respiratoire est souvent nécessaire pour prévenir le risque de dégradation de la fonction pulmonaire et les immunosuppresseurs sont parfois indiqués dans les cas de complications auto-immunes.

patients atteints mais que les conduites diagnostiques et thérapeutiques étaient dans l'ensemble satisfaisantes.

Discussion > Ces résultats soulignent la nécessité de coordonner la prise en charge des patients atteints de DIP en France dans le cadre de réseaux nationaux. L'approche adoptée par le CEREDIH (Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires) et la cohorte DEF-I recensant les patients avec DIH, permettra d'optimiser la prise en charge des DIH, en définissant des recommandations diagnostiques et thérapeutiques. En outre, ces réseaux permettront de mieux comprendre l'incidence des DIH et de leurs complications.

Un travail de recensement des patients atteints de déficits immunitaires primitifs en France a été entrepris depuis quelques années à l'instigation du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) ou du groupe DEF-I [8]. Afin de mieux connaître la pratique médicale relative à la prise en charge des DIH en France, de l'attitude diagnostique à la prescription des IgIV, nous avons conduit une enquête nationale basée sur l'envoi d'un questionnaire aux médecins hospitaliers, susceptibles de prendre en charge des patients atteints de DIH au cours de leur pratique.

Méthodes

Une enquête quantitative, nationale a été conduite par TNS Healthcare-SOFRES de mai à juillet 2005 auprès de 9 821 praticiens hospitaliers exerçant dans des services susceptibles de prendre en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux en France à partir d'une base de données établie sur les données du Conseil National de l'Ordre des Médecins. Les questionnaires ont été transmis par voie postale aux médecins des spécialités suivantes : 2 709 pédiatres, 677 ORL, 1 479 internistes, 1 406 gastro-entérologues, 1 392 pneumologues, 644 rhumatologues, 514 dermatologues et environ 1 000 hématologues. Le questionnaire anonyme de 43 questions, la plupart à choix multiples, portait sur l'appréciation par les médecins interrogés de l'épidémiologie, de la démarche diagnostique et thérapeutique des DIH et des modalités de prescription des IgIV. Six cent quatre vingt questionnaires ont été reçus (taux de réponse de 7 %) ; 13 ont été exclus en raison d'un trop grand nombre de non-réponses. De ce fait, 667 questionnaires ont été analysés (cette base d'analyse permet d'obtenir une précision avec un intervalle de confiance à 95 % allant jusqu'à +/-3.8 %). Cette étude ne comportait aucun critère de pondération. L'analyse statistique a été réalisée par TNS. Des tris à plat ont été réalisés pour les variables catégorielles. Pour les variables quantitatives, la moyenne, l'écart-type, la médiane, et les minima et maxima ont été déterminés. Les comparaisons de variables catégorielles ont été effectuées par des Z-test intercolonnes

Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale

indépendantes (seuil à 5 et 1 %) et les comparaisons de variables quantitatives par un test de *Student* (seuil à 5 et 1 %).

Résultats

Sur les 9 821 questionnaires adressés par courrier, 680 ont été retournés dont 13 exclus du fait d'un grand nombre de non-réponses, laissant 667 questionnaires (7 %) analysables.

Spécialités et représentativité des médecins ayant répondu par rapport à la population d'envoi

La plupart des médecins ayant répondu au questionnaire exerçaient dans des hôpitaux publics (51 % en centres hospitaliers universitaires [CHU] et 41 % en centres hospitaliers généraux [CHG]). Les principales spécialités déclarées étaient la pédiatrie (37 %), la médecine interne (15 %), la pneumologie (11 %), la gastro-entérologie (10 %), l'ORL (9 %) et la dermatologie (6 %). La répartition des praticiens en France était homogène avec une légère sur-représentation de l'île-de-France (26 % de l'effectif).

Perception de la prévalence des DIH et de l'état actuel du diagnostic

Un tiers des médecins interrogés considérait que la prévalence des DIH en France était entre 5 000 et 10 000 cas, et 89 % considéraient que les DIH étaient largement sous-diagnostiqués. Les raisons avancées pour expliquer ce sous-diagnostic étaient principalement une méconnaissance des DIH et leurs signes

d'alerte (86 %), la rareté de la maladie (57 %) et la difficulté du diagnostic clinique (37 %). Vingt-cinq pour cent des médecins ayant participé à cette étude ont déclaré n'avoir jamais vu de patients avec DIH et 74 % (soit 495 médecins) ont déclaré avoir vu au moins 1 patient avec DIH au cours de leur exercice professionnel. Seuls 40 % (n = 267) des médecins participants suivaient toujours au moins un patient au moment de l'étude. Le nombre moyen de patients suivis par médecin était de 4,7 (écart-type +/-6,3) avec une médiane à 2 (Tableau I). Les internistes et les pédiatres étaient plus nombreux que les médecins des autres spécialités à répondre à avoir suivi au moins un cas de DIH au cours de leur carrière professionnelle (84 % vs. 64 %, p < 0.01) ou à avoir suivi au moins 3 patients au cours de leur carrière (60 % vs. 42 %, p < 0.01). De plus, 48 % des médecins déclarant suivre actuellement au moins un cas de DIH étaient internistes ou pédiatres, comparés à 31 % pour les autres spécialistes (p < 0,01). Parmi les spécialistes déclarant suivre au moins 3 DIH, 23,5 % étaient internistes ou pédiatres comparés à 15,6 % des autres spécialités. Les patients suivis par les médecins déclarant suivre au moins un cas de DIH, leur ont été adressés pour moitié par d'autres médecins hospitaliers et pour moitié par des médecins libéraux (médecins généralistes dans 95 % des cas). D'après les réponses, 19 % des DIH suivis l'étaient suite à une consultation spontanée.

Signes évocateurs de DIH

Dans l'ensemble, 94 % des médecins participant à l'étude ont cité les infections chroniques ou sévères comme signes faisant évoquer le diagnostic de DIH chez les patients, surtout les infections ORL et pulmonaires répétées (87 %). La fréquence des épisodes infectieux (plus de 2 infections sévères) et la nécessité d'une antibiothérapie cumulée de plus de 2 mois étaient également citées dans 62 % et 41 % des cas respectivement. Les infections virales répétées ou chroniques (31 %), les épisodes fébriles inexplicables (30 %) et les mycoses cutanéomuqueuses chroniques (29 %) étaient également évoqués comme signes évocateurs de DIH.

Les signes non infectieux faisant évoquer un diagnostic de DIH étaient représentés par les antécédents familiaux de DIH (59 %), les diarrhées chroniques (49 %), les dilatations des bronches (45 %) et la présence d'un retard de croissance ou d'une altération de l'état général (33 %). L'existence de manifestations auto-immunes était citée dans 36 %, alors que les manifestations allergiques n'étaient citées que dans 7 % des cas. Enfin, les complications tumorales bénignes (granulomatose, hyperplasie lymphoïde) ou malignes (cancers) étaient citées dans 25 % et 7 % des cas respectivement. De manière générale, les signes cliniques habituellement reconnus de DIH étaient cités plus fréquemment en fonction de l'expérience du médecin déclarant. En effet, les médecins suivants, au moment de l'enquête, des patients atteints de DIH évoquaient plus souvent la plupart de ces signes (Tableau II).

TABLEAU I

Répartition des médecins selon le nombre de patients avec DIH suivis au cours de leur exercice professionnel, et suivis actuellement, au cours de l'enquête

Nombre de patients atteints de DIH	Répartition des médecins (n = 667) selon le nombre de patients avec DIH	
	suivis au cours de leur exercice professionnel	toujours suivi au moment de l'étude suivant
0 Patient	25 %	57 %
Sous-total au moins 1 patient :	74 %	40 %
-1 à 2 patients	23 %	21 %
-3 à 5 patients	23 %	10 %
-6 à 10 patients	14 %	6 %
-plus de 10 patients	14 %	3 %
Non précisé	1 %	3 %
Moyenne 0 exclu	8,9	4,7
(Ecart-type)	13,0	6,3
Médiane	5	2
Min / Max	1-99	1-60

TABLEAU II
Critères diagnostiques

	Suivi actuel vs pas de suivi actuellement		
	Ensemble des médecins hospitaliers (n = 667)	Pourcentage de médecins ne suivant pas de patients (n = 380)	Pourcentage de médecins suivant des patients au cours de l'enquête (n = 267)
Infections chroniques ou sévères	94 %	91 %	98 % (p < 0.01)
-Dont Infections ORL ou pulmonaires répétées	87 %	81 %	97 % (p < 0,01)
-Dont > 2 épisodes d'infection sévères	62 %	60 %	67 % (p < 0.01)
-Dont nécessité d'une antibiothérapie cumulée de plus de 2 mois	41 %	40 %	42 %
-Dont les infections virales répétées ou chroniques	31 %	32 %	30 %
-Dont épisodes fébriles inexpliqués	30 %	32 %	28 %
-Dont mycoses cutanéomuqueuses chroniques	29 %	26 %	34 % (p < 0.01)
Antécédents familiaux	59 %	58 %	61 %
Diarrhées chroniques	49 %	42 %	59 % (p < 0,01)
Dilatation des bronches	45 %	31 %	64 % (p < 0,01)
Retard de croissance ou altération de l'état général	33 %	32 %	34 %
Maladies auto-immunes associées	36 %	26 %	52 % (p < 0,01)
Manifestations allergiques	7 %	7 %	9 %
Complications tumorales bénignes (granulomatose, hyperplasie lymphoïde)	25 %	17 %	37 % (p < 0.01)
Complications tumorales malignes (cancers)	7 %	6 %	9 %

Présentation des résultats : sur l'ensemble des médecins (n = 667) comparaison selon l'expérience actuelle des médecins : Pourcentage de médecins ne suivant pas de patients atteints de DIH actuellement versus pourcentage de médecins suivant des patients au cours de l'enquête.

Modalités du diagnostic

Les examens prescrits en première et en deuxième intention ont été évalués chez les médecins participant au diagnostic de DIH (n = 271). Les examens de première intention étaient cités à 61 % pour l'hémogramme, 59 % l'électrophorèse des protéines sériques et 95 % le dosage pondéral des Ig, quelle que soit l'expérience des médecins.

Quand un seul examen de première intention était cité, les pédiatres mentionnaient plus fréquemment le dosage pondéral des IgG, A et M et les internistes l'EPP (électrophorèse des protéines plasmatiques) dans 80 et 71 % des cas respectivement.

Parmi les examens cités en deuxième intention pour le diagnostic de DIP, le phénotypage lymphocytaire et le bilan d'auto-immunité étaient cités plus fréquemment par des médecins plus expérimentés (41,3 vs 25 % et 43,3 vs 26,6 %) respectivement pour les médecins suivant au moins 1 patient vs aucun cas de DIH (p < 0,05).

Dans les examens cités pour évaluer le retentissement du DIH, l'exploration du thorax était citée dans 92 % des cas (radiographie thoracique dans 75 % et scanner thoracique dans 61 %), l'exploration des sinus dans 72 % des cas (radiographies 47 % et scanners 41 %) et les explorations fonctionnelles

respiratoires dans 55 % des cas. Les prélèvements microbiens et l'échographie abdominale étaient également cités dans respectivement 33 % et 35 % des cas (Tableau III).

Prise en charge et indications du traitement par IgIV

Les modalités de prise en charge thérapeutique des patients avec DIH ont été étudiées parmi les médecins déclarant prendre en charge des patients pour le traitement (n = 272). Sur la base de 495 médecins ayant vu au moins un patient atteint de DIP au cours de leur vie professionnelle, on constate que les pédiatres et les internistes étaient plus nombreux à avoir déjà utilisé des IgIV comparés aux autres spécialités (60 % vs 47,8 %, p < 0,01). De même, 79 % des médecins prenant actuellement en charge au moins un patient atteint de DIH ont déjà employé des IgIV comparativement aux autres spécialités 25,1 % (p < 0,01).

Dans cette enquête, 85 % des patients recevaient une substitution par IgIV. Pour les patients non traités, les raisons avancées par les médecins participant étaient le plus souvent une gravité insuffisante de la maladie dans 59 % des cas, ou une insuffisance des critères diagnostiques dans 21 % des cas. Le choix des patients était cité dans 19 % des cas comme raison d'abstention au traitement substitutif. Les critères

Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale

TABLEAU III

Examens réalisés en première et deuxième intention

	Examens prescrits en 1ère intention (%)	Examens prescrits en 2ème intention (%)
	n = 271	n = 271
Dosage pondéral des IgG, IgA, IgE et IgM	94	4
Numération formule sanguine et plaquettes + frottis cytologique	61	9
Electrophorèse des protéines sériques	59	4
Dosage des sous-classes d'IgG	39	43
Sérologies vaccinales	21	34
Bilan d'auto-immunité	15	38
Immunophénotypage	12	38
Intradermoréaction à la tuberculine	6	17
Test de prolifération lymphocytaire	3	24
Autres examens	3*	7**
Non précisé	2	21

* Exploration du thorax, immunisation, profil protéique, transaminases, C3 C4 CH50, ...

** Adresse à un confrère, sérologie pneumocoque, exploration du thorax, profil protéique, transaminases, C3 C4 CH50, ...

économiques représentaient 7 % des raisons de non traitement par IgIV.

Les principales indications citées pour le traitement substitutif par IgIV étaient la fréquence des événements infectieux (81 %) et la sévérité des épisodes infectieux (68 %). Un taux bas d'immunoglobulines (seuil moyen 5,2 g/L) et la prévention des complications des infections répétées étaient également cités dans 57 % et 41 % des cas respectivement pour justifier un traitement substitutif par IgIV. Lorsqu'un seul critère d'initiation de traitement était cité, le taux bas d'immunoglobulines venait en première position (47 %), avec un seuil moyen de 5,7 g/L. Les internistes citaient plus souvent que les pédiatres et les autres spécialités, la fréquence des infections plutôt que le taux résiduel d'Ig comme indication à la substitution. À l'inverse, les pédiatres citaient plus souvent le taux résiduel d'Ig comme indication aux IgIV.

Durée de prescription du traitement par IgIV et posologie

La plupart des médecins répondant déclaraient que le traitement substitutif était indiqué à vie. Cette proportion était plus importante encore parmi les médecins plus expérimentés. La posologie et les modalités d'adaptation de doses ont pu être évaluées chez les 206 médecins (76 % des médecins traitant par IgIV) ayant répondu aux 3 questions (posologie, durée et fréquence d'administration). Dans 85 % des cas, les médecins procédaient à une adaptation de la posologie pour les raisons suivantes : taux résiduel d'IgG bas (seuil moyen d'IgG résiduel à 6,2 g/l) dans 89 % des cas, fréquence des infections dans 57 %

des cas et sévérité des infections dans 28 % des cas. Lorsqu'un seul critère était choisi, le taux résiduel d'IgG était cité en premier (85 %). La posologie minimale moyenne était de 0,4 +/-0,2 g/kg toutes les 4,3 +/-2,4 semaines. Quarante-quatre pour cent des médecins utilisaient une posologie minimale de 0,4-0,5 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. Les raisons de ce choix de posologie étaient fondées sur des taux résiduels d'IgG situés dans les normes (supérieur à 6,1 g/L en moyenne, 63 %), l'absence d'infection (51 %), l'âge du patient (8 %) ou la survenue d'infections peu sévères (7 %). Dans certains cas, les antécédents médicaux du patient contre-indiquaient une forte dose d'IgIV (3 %). Les critères économiques avaient rarement guidé ce choix (3 %). La posologie maximale moyenne était de 1,0 +/-0,7 g/kg toutes les 3,4 +/-2,2 semaines. Trente-cinq pour cent des médecins fixaient la posologie maximale à 0,8 -1 g/kg/j toutes les 3 à 4 semaines. Les raisons de ce choix reposaient sur des taux résiduels d'IgG insuffisants avec un seuil moyen à 5,8 g/L (55 %), la fréquence des infections (55 %) et leur sévérité (50 %). La plupart des médecins déclaraient adapter la posologie d'IgIV pour obtenir un taux résiduel d'IgG dans les normes. L'effectif de réponse était trop faible pour permettre d'évaluer précisément la connaissance du seuil cible d'IgG. La plupart citaient aussi la fréquence des infections et un taux résiduel d'IgG trop bas pour utiliser la posologie maximale d'IgIV.

Rationnel de la stratégie thérapeutique

Les modalités thérapeutiques et l'adaptation des posologies sont guidées pour la plupart des praticiens par l'expérience

partagée par des confrères (55 %), les données scientifiques (publications et congrès, 33 %) et l'AMM (25 %). Les recommandations officielles (notamment celles du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques [CEDIT]) ne viennent qu'en 4^e position (18 %).

Parmi les médecins prenant secondairement en charge le traitement substitutif, la proximité du domicile du patient était citée comme raison pour 75,8 % des pédiatres, comparé à 36,6 % des internistes. La spécialisation du service était citée comme raison pour 40 % des pédiatres et 66 % des internistes ($p < 0.01$).

Traitement à domicile

La substitution en IgIV à domicile a été évaluée dans le sous-groupe de médecins parmi ceux prescrivant des IgIV ($n = 272$). La plupart des médecins (62 % des pédiatres, 56 % des internistes) n'ont jamais proposé de traitement substitutif à domicile à leurs patients. Quarante et un pour cent n'avaient aucun patient traité à domicile au moment de l'enquête. À l'inverse, la plupart des médecins ayant déjà proposé la substitution à domicile l'ont proposée à plus d'un patient. Le choix de substitution à domicile était guidé essentiellement par des critères liés aux patients (95 %) : une bonne tolérance du patient au traitement par IgIV, traité au préalable 6 mois à l'hôpital (80 %) ; une forte motivation du patient (72 %) ; une adéquation avec la vie professionnelle du patient (55 %) ; la présence de réseaux de soins (48 %). Lorsqu'ils sont interrogés sur les perspectives d'évolution des traitements par Ig, la plupart des médecins pensaient que l'administration IV à domicile (57 % pour tout le groupe, 59,8 % pour les pédiatres, 68 % pour les internistes) et l'administration par voie sous-cutanée (47 %, 43,1 et 59,6 %, $p < 0.01$) constituaient l'avenir du traitement.

Discussion

Cette étude nationale, quantitative a porté sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des DIH. La plupart des médecins impliqués dans la prise en charge des DIH suivaient individuellement un petit nombre de patients (seuls 25 % des médecins suivant au moins un patient au moment de l'enquête suivaient plus de 5 patients avec DIH). La prévalence exacte des DIH n'est pas connue mais son estimation par les participants était proche des chiffres habituellement cités de 5 000 cas en France.

Il existe une grande hétérogénéité des types de prise en charge (diagnostic seul, traitement seul, diagnostic et traitement). La répartition géographique des patients est large et beaucoup de

patients sont pris en charge à proximité de leur lieu d'habitation, parfois éloigné des centres hospitaliers universitaires. Plusieurs patients étant pris en charge dans plusieurs centres (centres où le diagnostic a été porté et où le suivi peut continuer à se faire d'une part, et centres plus petits où seul le traitement est administré d'autre part), l'estimation de la prévalence d'après les cas rapportés par les participants à cette étude n'est pas possible.

Les médecins prenant en charge des DIH sont conscients des difficultés de diagnostic du déficit immunitaire. Malgré ces difficultés, les conduites diagnostiques et thérapeutiques citées apparaissent en accord avec les recommandations usuelles. La substitution par IgIV était largement prescrite. La plupart des médecins déclaraient adapter les posologies d'IgIV. Le taux résiduel cible moyen d'IgG cité par les participants était de 6,1 g/L. Bien que le taux résiduel figurant dans les recommandations officielles soit d'au moins 6 g/L, la persistance des infections peut amener à cibler un seuil résiduel d'au moins 8 g/L [9–11].

De manière intéressante, la principale raison évoquée pour la non substitution de certains patients était le choix des patients dans près de 20 % des cas. Les critères économiques ne représentaient que 7 % des raisons pour lesquelles certains patients n'étaient pas substitués. Ces résultats soulignent l'intérêt du développement des alternatives à l'hospitalisation pour la substitution des DIH en immunoglobulines (administration à domicile des Ig par voie intraveineuse ou sous-cutanée) pour l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients. Cette étude a également fait ressortir qu'une meilleure connaissance des pathologies et des signes cliniques d'alerte et une meilleure diffusion des moyens diagnostiques étaient souhaitées par la grande majorité des participants comme solutions pour optimiser la prise en charge des DIH.

Une des principales limitations de cette étude provient du taux de réponse de 7 %. Cependant, le taux de réponse réel est vraisemblablement supérieur à 7 % dans la mesure où la proportion des médecins prenant effectivement en charge des DIH (population cible) parmi les 9 821 médecins à qui le questionnaire a été envoyé n'est pas connue.

Seule une approche systématique et coordonnée développée au sein de groupes coopératifs (centre de référence des déficits immunitaires héréditaires [CEREDIH] et cohorte DEF-I) peut permettre d'améliorer la prise en charge globale des patients atteints de DIH.

Conflits d'intérêts : F. Suarez et O.Hermine ont effectué des travaux d'expertise pour LFB.

S. Puget et R.Beaudet sont salariées de LFB.

Prise en charge des déficits immunitaires primitifs humoraux avec déficit en IgG et substitution par immunoglobulines humaines normales intraveineuses : résultats d'une enquête nationale

Références

- [1] Stirling RG. Primary immunodeficiency: a call for multidisciplinary care. *Lancet* 2008;372:1877-8 (author reply 1878).
- [2] Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
- [3] Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O *et al.* Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:254-63.
- [4] Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, Yuen J, Heilmann C, Barington T *et al.* Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495-500.
- [5] Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol* 2004;5:23-30.
- [6] Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 Suppl 1: 1-28.
- [7] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93: 190-7.
- [8] Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R *et al.* Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;46:1547-54.
- [9] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA *et al.* Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
- [10] Quartier P, Debre M, De Blic J, de Saunverzac R, Sayegh N, Jabado N *et al.* Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134: 589-96.
- [11] Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008;372:489-502.