

Traitement substitutif des déficits primitifs de l'immunité humorale par immunoglobulines

L'administration d'immunoglobulines, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, permet de diminuer la fréquence et la gravité des infections bactériennes qui surviennent au cours des déficits de l'immunité humorale.

Pierre Bordigoni*

Les déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale constituent un groupe d'affections souvent héréditaires du système immunitaire dont la conséquence est une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère oto-rhino-laryngée. Le point commun est un défaut de synthèse primitif des anticorps dirigés vers les antigènes protéiques et/ou polysaccharidiques. Ces affections touchent à la fois l'enfant et l'adulte.

Les immunoglobulines sont le traitement de choix de ces déficits immunitaires primitifs, associées aux thérapeutiques à visée anti-infectieuse, curatives et préventives. En effet, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques a peu de place en dehors de certains syndromes d'hyperimmunoglobulinémie M (hyper-IgM) notamment le groupe des déficits du CD40 ligand et du CD40.

Le premier patient traité par immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée a été rapporté dès 1952.¹ L'utilisation de la voie intraveineuse s'est généralisée dans le courant des années 1980 et resta la principale modalité d'administration jusqu'à ces 5 dernières années, pendant lesquelles il y a eu une résurgence de l'intérêt de la voie sous-cutanée.^{2,3}

INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES

Elles peuvent être divisées en trois catégories (tableau 1).

Certainement bénéfiques

Il s'agit des agammaglobulinémies, des hypogammaglobulinémies avec défaut de production d'anticorps spécifiques et des syndromes d'hyper-IGM.^{4,5}

* Département d'héματο-oncologie pédiatrique et de transplantation médullaire, hôpital d'enfants de Brabois, CHU de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex. Courriel : p.bordigoni@chu-nancy.fr

Indications des immunoglobulines dans le déficit immunitaire primitif de l'immunité humorale

	DIP
Bénéfiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agammaglobulinémies ■ DICV ■ HIGM
Probablement bénéfiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ DIP + normogammaglobulinémie + déficit fonction anticorps ■ Déficit IgG 2/3 + déficit fonction anticorps
Non bénéfiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit IgA isolé ■ Déficit IgG4 isolé

Tableau 1 DIP: déficit immunitaire primitif; DICV: déficit immunitaire commun variable; HIGM: hypogammaglobulinémies avec hyper-IgM

Probablement bénéfiques

On peut classer dans ce groupe les déficits isolés de la fonction anticorps (dirigés contre les antigènes protéiques et/ou polysaccharidiques) avec normogammaglobulinémie ou associés à un déficit isolé en IgG2 et/ou en IgG3. Dans ces cas, la réponse anticorps doit être réévaluée 5 à 6 mois après l'arrêt des immunoglobulines; parfois, notamment chez l'enfant, on peut constater une amélioration spontanée de la réponse anticorps.

Non reconnues

Il s'agit du déficit en IgA isolé sauf s'il est associé à un déficit de la fonction anticorps et/ou avec un déficit en

sous-classe IgG2. D'autres indications existent mais dans des déficits immunitaires primitifs n'appartenant pas stricto sensu au cadre des déficits isolés de l'immunité humorale. On peut citer le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome d'hyper-IgE ainsi que les déficits immunitaires combinés sévères avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

MODES D'ADMINISTRATION DES IMMUNOGLOBULINES

Voie intraveineuse

Les patients peuvent en bénéficier soit en hospitalisation de jour, soit à domicile (tableau 2). Cette dernière stratégie nécessite un certain nombre de critères: une forte motivation du patient et de sa famille, un bon abord veineux, l'absence de thrombopénie, une bonne tolérance des perfusions réalisées à l'hôpital pendant une période antérieure d'au moins 6 mois, l'engagement de la présence effective d'un adulte responsable et formé pendant toute la durée de la perfusion, l'information du médecin traitant et enfin l'accès à une ligne téléphonique. La vitesse de perfusion habituelle est de 0,5-1 mL/kg/h pendant la première demi-heure puis en augmentation progressive sans dépasser 4 à 8 mL/kg/h. Leur demi-vie est en moyenne de 30 à 35 jours. Ces produits contiennent des IgG avec un large spectre d'anticorps contre divers agents infectieux avec une distribution des sous-classes IgG similaire à celle des plasmas d'origine. Elles se présentent pour la plupart sous la forme d'une poudre à reconstituer, mais des formes liquides prêtes à l'emploi sont cependant commercialisées (Octagam, Kiovig).⁶

Immunoglobulines par voie intraveineuse

NOM COMMERCIAL	GAMMAGARD	KIOVIG	OCTAGAM	TÉGÉLINE	SANDOGLOBULINES
Laboratoires	Baxter	Baxter	Octapharma	LFB Biomédicaments	ZLB Behring
Formulation	Lyophilisée	Liquide	Liquide	Lyophilisée	Lyophilisée
Concentration (%)	5	10	5	5	6-12
Rythme de perfusion (mL/kg/h)	8	6-8	4	4	4-8
Durée de perfusion (35 g)	2,5 heures	1,5 heures	2,4 heures	2,5 heures	0,5-1 heures
Contenu en sucre	Glucose 20 mg/mL	Absent	Maltose 100 mg/mL	Saccharose 2 g/g IgG	Saccharose 1,67 g/g IgG
Contenu NaCl (meq/mL)	0,145	Absent	0,15	0,014	0,02
Osmolalité (mOsmol/kg)	636	240-300	310-380	375	690
pH	6,4-7,2	4,6-5,1	5,7	6,5	5,5-7,5
Contenu IgA (µg/mL)	< 2,2	140	100	850	720

Tableau 2

Immunoglobulines par voie sous-cutanée

NOMS	SUBCUVIA	VIVAGLOBIN	GAMMANORM
Laboratoires	Baxter	ZLB Behring	Octapharma
AMM	≥ 12 ans	Adultes + enfants	Adultes + enfants
Concentration (mg/mL)	160	160	160
Débit de perfusion (max) [mL/h]	20	22	20-40
Teneur IgA (mg/mL)	4,8	1,7	< 0,008
Pharmacocinétique	4	2	4-6
■ Pics plasmatiques (IgG) (jours)	7,2-7,9	8-9	
■ Taux résiduels d'IgG (g/L)	(si 0,2 g/kg/14 j)	(si 0,05-0,15 g/kg/7 j)	
Composition sous-classes IgG			
■ IgG1 (%)	45-75	61	59
■ IgG2 (%)	20-45	28	36
■ IgG3 (%)	3-10	5	4,9
Conservation (température ambiante)	6 semaines	1 mois	1 mois

Tableau 3 AMM : autorisation de mise sur le marché ; Ig : immunoglobuline.

Voie sous-cutanée

Leurs caractéristiques sont très voisines (tableau 3), seules les immunoglobulines Gammanorm ont une teneur en IgA très faible (0,008 mg/mL). Une caractéristique utile aux patients est la possibilité de conservation à température ambiante pendant 4 à 6 semaines. Si le patient recevait antérieurement des immunoglobulines par voie intraveineuse, la dose mensuelle est fractionnée en 4 avec, en conséquence, administration de 25 % de celle-ci chaque semaine. Cela permet de maintenir un taux résiduel d'IgG sériques souvent plus élevé que lors des perfusions intraveineuses mensuelles. Dans le cas contraire, il est conseillé d'effectuer une dose de charge pendant 5 à 7 jours avec des doses d'environ 100 mg/kg/j. Le contrôle mensuel du taux d'IgG sériques permet de confirmer que le patient a atteint un stade d'équilibre. Il est souvent possible de diminuer d'environ 10 à 20 % la dose hebdomadaire après 3 à 6 mois. Ces résultats sont obtenus car le produit est très peu dégradé au niveau du site d'injection, la plupart des IgG injectées atteignant intactes le courant circulatoire.

Les cinétiques des deux formes d'immunoglobulines sont différentes, avec un pic précoce et élevé d'IgG puis une décroissance lente lors des 3 semaines suivantes pour celles administrées par voie intraveineuse, un taux stable en plateau avec des valeurs restant dans la fourchette physiologique pour les immunoglobulines à injection sous-cutanée.

La mise en œuvre d'un traitement par immunoglobulines par voie sous-cutanée requiert une période préalable d'éducation du patient et de l'entourage. À partir de l'âge de 10-12 ans, la technique d'autoperfusion peut être pro-

posée. Le suivi par le médecin référent permet de vérifier, notamment chez l'enfant, la réelle satisfaction du sujet. Les injections sont faites au niveau de la paroi abdominale, des cuisses, voire des bras ou de la partie externe de la hanche en changeant de site d'injection chaque semaine. Il faut enseigner aux patients, en général en trois ou quatre consultations, l'utilisation de la pompe, les techniques de perfusion, la tenue d'un carnet de suivi et la conduite à tenir en cas d'événements indésirables. Le débit initial de perfusion sera de 10 mL/h, et pourra être augmenté suivant la tolérance locale jusqu'à 20 mL/h ; les doses dépassant 15 mL doivent être fractionnées et injectées sur deux sites ou plus, simultanément ou espacées dans le temps.

EFFICACITÉ DES IMMUNOGLOBULINES

Critères de jugement

Cliniques

Les infections, leurs caractéristiques (bactériennes ou non, sévérité, fréquence, site unique ou multiple), ainsi que la nécessité d'utiliser des antibiotiques sont utilisées comme critères de jugement de l'efficacité de la thérapeutique. Par ailleurs, l'état général, la courbe de croissance staturopondérale chez l'enfant et enfin les jours d'absence scolaire ou les pertes de journées de travail sont également quantifiés.

Examens paracliniques

Ils dépendent du site des principales infections en cause. Par exemple, lorsque les patients ont une dilatation des bronches, épreuves fonctionnelles respira-

Prophylaxie anti-infectieuse dans les déficits immunitaires primitifs

Romain Micol

ANTIBIOPROPHYLAXIE

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

Chez les patients ayant un déficit de production d'anticorps

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

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

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

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

Chez les patients ayant un déficit de l'immunité cellulaire

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

particulièrement nécessaire en cas de dilatations des bronches.

Chez les patients ayant un déficit de la phagocytose

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

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

VACCINATION ANTI-INFECTIEUSE

Quelles vaccinations faire et pour quels types de déficits immunitaires ?

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

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

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

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

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

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

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

Quelles sont les contre-indications formelles ?

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

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

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

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

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

Immunologiques

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

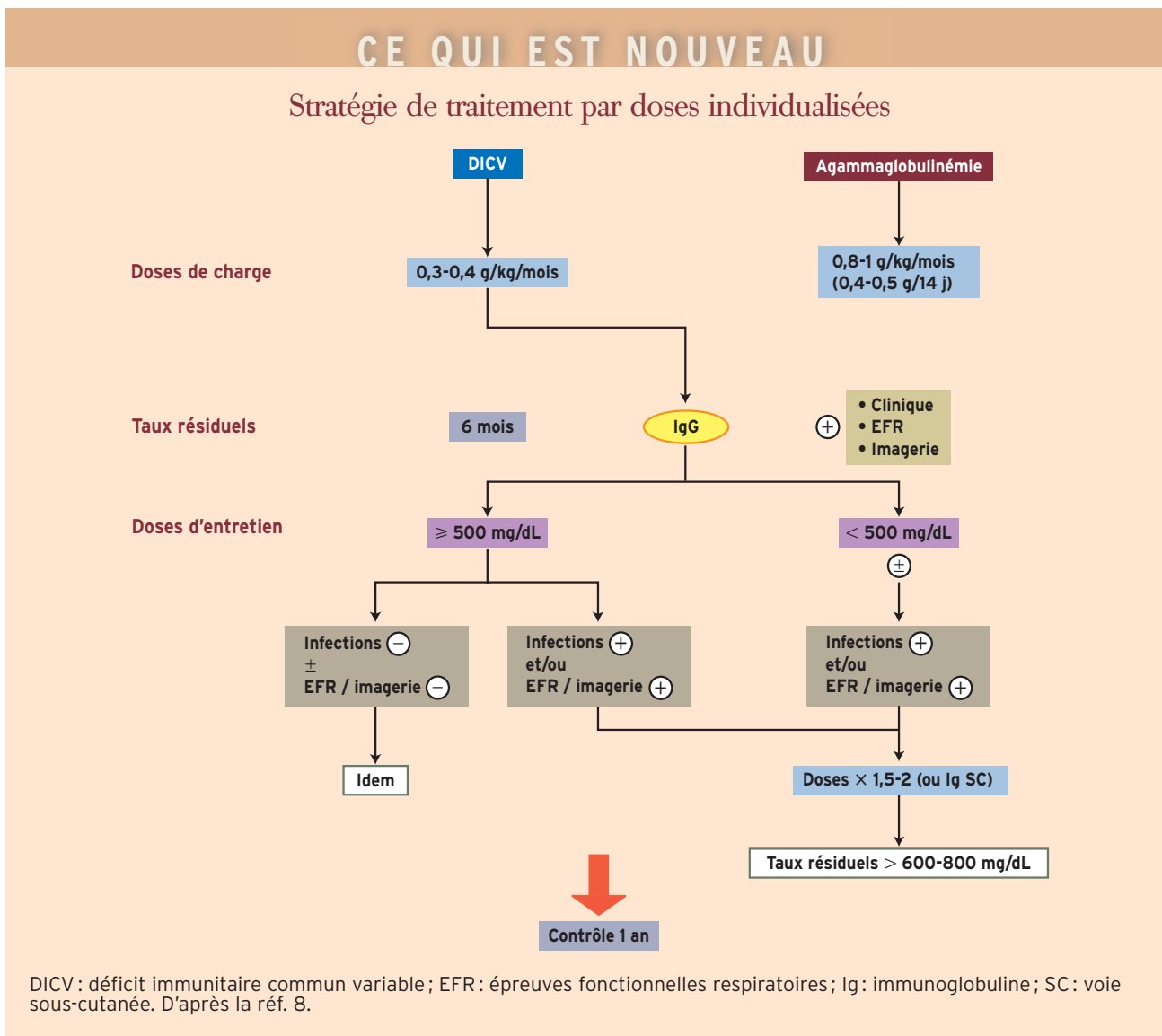
Résultats obtenus

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

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

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

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



dilatateurs et, bien sûr, la médecine physique peuvent être des éléments importants associés aux immunoglobulines pour prévenir ou ralentir l'évolution de cette grave complication. La stratégie des doses individualisées résumée dans le tableau « ce qui est nouveau » semble la plus efficace.

Amélioration de la qualité de vie

Elle est manifeste dès les premiers mois de traitement avec des immunoglobulines intraveineuses, notamment à domicile. Plus récemment,^{12,13} il a été démontré avec des immunoglobulines par voie sous-cutanée une amélioration de la plupart des critères de qualité de vie en comparaison avec la voie intraveineuse, la différence étant beaucoup moins significative si les patients recevaient antérieurement à domicile cette préparation.

COMPLICATIONS LIÉES À L'ADMINISTRATION DES IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines par voie intraveineuse

Complications non sévères

Dans une étude réalisée chez 459 patients recevant des immunoglobulines par voie intraveineuse, 0,8 % d'effets indésirables ont été rapportés, sans aucune complication sévère avec seulement trois arrêts des immunoglobulines.¹⁴ Les facteurs favorisants étaient le débit élevé d'administration, l'existence d'infections intercurrentes et la présence d'anticorps anti-IgA. La fréquence de ces complications était indépendante de l'âge. Les principaux signes rapportés étaient des céphalées, des myalgies, une

POUR LA PRATIQUE

Avantages et inconvénients des immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée

VOIE SOUS-CUTANÉE	VOIE INTRAVEINEUSE
Avantages	
<ul style="list-style-type: none"> → Voie veineuse non nécessaire → Peu d'effets systémiques → Taux IgG stables → Amélioration de l'autonomie des patients (auto-administration à domicile) → Amélioration de la qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> → Efficacité prouvée → Bonne tolérance → Administration mensuelle → Administration à domicile possible
Inconvénients	
<ul style="list-style-type: none"> → Administration plurihebdomadaire → Nécessité patients et/ou aidants fiables 	<ul style="list-style-type: none"> → Voie veineuse nécessaire avec personnel entraîné → Effets secondaires systémiques non rares → Recrudescence des infections lors de la semaine précédant la perfusion

asthénie, une anxiété, une urticaire ou un prurit isolé, une photophobie, des tremblements, des malaises, des frissons et de la fièvre, des douleurs thoraciques.

Complications sévères

Elles sont très rares dans le cadre des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et de l'adulte jeune à la différence d'autres pathologies, notamment les maladies auto-immunes ou certaines indications neurologiques où les doses d'immunoglobulines, d'une part, sont beaucoup plus importantes (supérieures à 1 g/kg/j) et, d'autre part, la moyenne d'âge des patients est souvent supérieure à 60 ans avec des comorbidités significatives. En effet, dans une étude récente testant une nouvelle forme d'immunoglobulines liquide (Kiovig), seuls deux patients, sur les 61 inclus ont eu un effet indésirable sévère à type de méningite aseptique d'évolution favorable.⁶

Deux complications sévères sont à détailler.

Insuffisance rénale aiguë. En 1999 aux États-Unis, la *Federal drug administration* (FDA) rapportait 88 cas d'insuffisance rénale aiguë probablement en rapport avec l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Les facteurs de risque étaient l'âge puisque 65 % avaient plus de 65 ans, un diabète sucré et une insuffisance rénale antérieure. Il faut noter que les déficits immunitaires primitifs étaient exceptionnels dans ce rapport (MMWR-CDC [États-Unis], 25/06/1999). L'insuffisance rénale aiguë est d'apparition rapide, en moyenne 3,5 jours, 40 % des patients requérant une dialyse avec un temps moyen de récupération de 10 jours. Enfin, et il s'agit là de l'un des éléments les plus importants, 90 % des patients recevaient une immunoglobuline contenant du sucrose en tant que stabilisant. Il est préférable chez les

rare patients à risque de n'utiliser que des préparations sans saccharose (recommandations Afssaps du 27/11/2006).

Réactions anaphylactiques dues à un anticorps anti-IgA. Les patients ayant un déficit total en IgA peuvent synthétiser des allo-anticorps anti-IgA le plus souvent de type IgE. Ils risquent alors de développer une réaction anaphylactique souvent dès la première perfusion.¹⁵ Il y a environ 40 rapports publiés de réactions anaphylactiques anti-IgA, la plupart publiée avant 1985. Il est très probable qu'en fait moins de 20 % soient réellement dues à une réaction anaphylactique IgA anti-IgA. Dans le cas où la réaction anaphylactique est due à un anticorps anti-IgA de manière très probable, un certain nombre de règles doivent être établies. Les perfusions d'immunoglobulines ainsi que de produits sanguins labiles « lavés » devront être réalisées dans un service spécialisé avec une surveillance de type réanimation. En cas de réactions anaphylactiques sévères, on utilisera des produits sanguins dépourvus d'IgA ainsi que des immunoglobulines très pauvres en IgA (Gammagard).

Immunoglobulines par voie sous-cutanée

Les effets secondaires systémiques, dans l'immense majorité des cas non sévères, sont très rares (moins de 1 % des perfusions), essentiellement à type de fièvre; 20 à 30 % des patients ont des réactions locales, ce qui correspond à 2,5 à 10,4 % des perfusions,^{2,8,9} surtout dans les deux premiers mois après la mise en route du traitement, leur fréquence s'atténuant ultérieurement. Il s'agit d'indurations, d'œdèmes, de rougeurs et parfois de prurit aux sites d'injection apparaissant dans l'heure qui suit la perfusion et disparaissant en moins de 12 heures.

CONCLUSION

Les immunoglobulines sont en grande partie responsables de l'amélioration à la fois de la survie mais également de la qualité de vie des patients, adultes et enfants, porteurs de déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale. Ce bénéfice est essentiellement dû à la diminution de la fréquence et de la gravité des infections bactériennes. Actuellement, la possibilité d'administrer les immunoglobulines par voie intraveineuse à domicile et d'utiliser la voie sous-cutanée a permis de franchir une nouvelle étape dans l'amélioration de la qualité de vie des patients en augmentant notamment leur « indépendance » vis-à-vis de l'hôpital. La

possibilité d'administrer de très fortes doses d'IgG (0,6 à 1 g/kg/mois) permet d'améliorer significativement les patients ayant une maladie pulmonaire évolutive rebelle. Quant aux complications telles que la survenue d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un choc anaphylactique, elles sont pour la première très rare et pour la seconde probablement largement surestimée. ■

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY Use of immunoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiencies

There is a strong body of evidence documenting that immunoglobulin therapy reduces the incidence and severity of infections in patients with primary humoral immunodeficiencies, whatever patient's age. Health-related quality of life is significantly improved in particular by self-infusions of subcutaneous immunoglobulins. Residual levels of total IgG over 6-800mg/dL may help prevent progression of lung damage. Levels of IgG, clinical manifestations, pulmonary function tests and high resolution computed tomography routine surveillance is recommended.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1691-8

RÉSUMÉ Traitement substitutif des déficits primitifs de l'immunité humorale par immunoglobulines

Les immunoglobulines ont totalement modifié l'histoire clinique des déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale, notamment les déficits immunitaires communs variables et les agammaglobulinémies, quel que soit l'âge du patient, en diminuant de façon très significative la fréquence et la gravité des infections bactériennes, notamment pulmonaires. La qualité de vie des patients a été améliorée par l'auto-administration à domicile d'immunoglobulines par voie sous-cutanée. La stratégie des doses individualisées basée sur l'évolution clinique, les épreuves fonctionnelles respiratoires et l'imagerie semble la plus efficace. Les complications sévères sont très rares.

RÉFÉRENCES

- Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004;112:1-7.
- Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - A prospective multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177-85.
- Quinti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety -Results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002;104:231-6.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
- Quartier P, Debré M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
- Church JA, Leibl H, Stein MR, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10 % liquid intravenous immune globulin (IGIV 10 %) in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2006;26:388-95.
- Eijkhout HW, Van der Meer JWM, Kallenberg CGM, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.
- Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, subcutaneous IgG study group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73.
- De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
- Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-6.
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72.
- Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:936-42.
- Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
- Sandler SG. How I manage patients suspected of having had an IgA anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion* 2006;46:10-3.