

Vivre avec une maladie chronique : le cas des DIP

● ● ● 2

Les DIP : des maladies chroniques,
de toute évidence !

● ● ● 4

Les risques associés à la chronicité

● ● ● 6

Les traitements au long cours

● ● ● 8

La maladie au fil de la vie

● ● ● 10

DIP et manifestations au quotidien

● ● ● 13

En finir avec la chronicité ?

● ● ● 14

Vivre avec une maladie chronique :
quel support ?

● ● ● 16

Les 10 travaux d'IRIS



édito

Un Français sur cinq vit avec une maladie chronique. La plupart sont très connues, d'autres comme les DIP, beaucoup moins. Les DIP sont des maladies chroniques exemplaires au sein des maladies rares : nous formons un groupe consistant de plus de 350 maladies génétiques rares de l'enfant et de l'adulte, dont l'évolution et les conséquences restent largement tributaires de l'accès des patients à un dépistage précoce et à une prise en charge adaptée et personnalisée. Le parcours de soin est souvent complexe à gérer pour les professionnels et source d'anxiété pour le patient et sa famille. Au-delà de la dimension médicale, c'est toute la vie quotidienne qui peut être affectée : scolarité, activité professionnelle, famille... Sans qu'il y ait de fatalité, car bien suivis, nombre de nos patients vivent une vie normale. Pour autant, ils ont besoin d'un accompagnement global, au-delà de la prise en charge médicale.

Estelle Pointaux,
présidente d'IRIS

➤ Les DIP : des maladies chroniques, de toute évidence !

Le nombre de patients atteints de maladies chroniques ne cesse de croître en raison de l'évolution des modes de vie, du vieillissement et... des progrès de la médecine. La chronicité devient un sujet de santé publique, avec ses implications médicales, sociales et économiques. Les DIP sont noyés dans des pathologies à forte prévalence et à forte résonnance. Peu fréquents, souvent moins visibles, mal connus... Qu'en dire dans ce contexte ? Le Pr Alain Fischer répond à nos questions.



Par le PR ALAIN FISCHER
Imagine, Institut des maladies génétiques,
Paris

U-DIP : peut-on considérer les DIP comme des maladies chroniques et ont-ils leurs spécificités ?

Une maladie chronique est caractérisée par des symptômes et des risques associés qui persistent au cours du temps.

Donc, les DIP sont des maladies chroniques, chacun étant spécifique par ses manifestations et ses complications. Les infections sont l'une des complications des DIP, mais elles ne sont pas permanentes. Elles surviennent à un temps t, disparaissent, puis reviennent avec une récurrence plus ou moins forte. C'est la particularité des DIP par rapport à d'autres maladies chroniques où les symptômes sont constants. Les traitements ont pour but de prévenir la récurrence de ces complications. On peut donc avoir un DIP et... ne pas être malade, quand on prend les bonnes mesures pour éviter les complications. Soyons clairs, ce n'est pas toujours simple, mais c'est l'objectif.

U-DIP : quelles sont les conséquences de la chronicité dans le cas des DIP ?

Comme pour l'ensemble des maladies chroniques, les conséquences sont physiques et psychologiques. Physique : c'est l'accumulation de problèmes et les conséquences d'un corps qui fonctionne moins bien, de capacités physiques limitées, avec des retentissements dans la vie scolaire, professionnelle, familiale. Psychologique : c'est de savoir qu'on a une maladie qui ne va pas forcément guérir, c'est une source possible d'anxiété qui peut avoir un retentissement sur la qualité de vie. Elle peut entraîner des difficultés dans les relations avec son entourage, de l'agressivité ou du repli sur soi, parfois des dépressions chroniques.

U-DIP : quels problèmes la chronicité soulève-t-elle pour les patients atteints de DIP ?

L'expression de la maladie chronique recouvre des situations extraordinairement hétérogènes avec des retentissements très différents sur la vie des



À la Une : Nicolas Miton, promenade en famille

Diagnostiqué à l'âge de 12 ans, Nicolas Miton veut faire comprendre qu'en dépit de la maladie, on peut faire plein de choses !

« Je me définis comme quelqu'un de combatif malgré mon DICV, je ne me suis jamais laissé abattre par ma situation de santé. Lors d'une année de démarrage professionnel aux États-Unis, j'ai dû faire plusieurs fois des allers-retours Boston / Paris sur des week-ends afin de recevoir les Ig que je ne pouvais pas avoir aux US. C'était cela ou rentrer : je me suis battu pour vivre normalement. Je suis sportif, j'ai un brevet de pilote d'avion. Aujourd'hui, ma femme Emeline me soutient aussi, et c'est super, on gère ensemble cette maladie qui est toujours là, même si on ne la voit pas. Je suis heureux et très fier de ma famille. »

Nicolas Miton, administrateur d'IRIS



personnes (enfants ou adultes). La notion fondamentale de la vie adulte, c'est l'autonomie et la mesure dans laquelle la maladie peut être compatible avec l'autonomie de la personne, le fait d'avoir un revenu propre, même partiel. Si ce n'est pas le cas, il faut se demander ce que l'on peut faire pour rendre la personne la plus autonome possible. Et quand elles ne peuvent plus l'être, mais vraiment plus, il faut assurer une capacité de prise en charge adéquate. Pour les enfants, ils ne sont pas autonomes, par nature, mais il faut tendre vers cela, y compris quand il y a des atteintes du système moteur, ou neurologiques. Les contraintes financières sont présentes car même si une grande partie des soins est prise en charge, l'un des problèmes est la proximité entre le lieu d'habitation et les soignants capables de prendre en charge une telle pathologie.

U-DIP : notre société vous semble-t-elle prête à relever les défis que pose la chronicité ?

Les maladies chroniques sont des maladies fréquentes qui étaient le plus souvent mortelles : elles continuent à tuer, mais moins qu'avant. Il y a donc un plus grand nombre de personnes dans la société qui ont une maladie chronique, voire plusieurs. C'est un paradoxe des progrès de la médecine.

Ceci a des répercussions sur le fonctionnement de la médecine dont une grande partie de l'activité aujourd'hui consiste à prendre en charge des patients atteints de maladie chronique.

Le tout est de savoir si notre société est prête à cela, en termes de capacité d'écoute, de participation du patient à son traitement, de types de prises en charge nécessaires qui ne sont pas toutes, et de loin, médicales. Par exemple, l'éducation thérapeutique a émergé dans les hôpitaux, mais reste très mal financée, alors que c'est fondamental. Enfin, il y a la question des coûts qui sont assez élevés et de leur financement. En fonction des modalités de remboursement, des hospitalisations par exemple, on peut favoriser ou défavoriser des activités liées à la maladie chronique.

U-DIP : et la formation des médecins et des professionnels de santé suivent-elles ces évolutions ?

La formation commence à intégrer la chronicité. Les travailleurs sociaux sont un peu mieux formés que les professionnels de santé et les médecins en particuliers, il reste beaucoup à faire pour avoir une vision holistique de la prise en charge d'une maladie chronique : ça ne peut pas être l'affaire d'un médecin, d'un professionnel de santé. Il faut une équipe de professionnels qui prenne en charge la personne malade.

U-DIP : est-ce qu'une maladie chronique peut ne plus l'être ?

Oui, si l'on met en place une thérapie curatrice (greffe, thérapie génique), on peut faire disparaître la maladie. Ce n'est pas une chimère, 20 à 25 % des patients atteints de DIP

– parmi les plus graves – peuvent être traités ainsi, et n'ont plus les symptômes de maladie chronique, ou ils sont franchement réduits. Plus les thérapies paraîtront sûres, plus elles seront utilisées pour des maladies où le risque vital est moins important que pour les plus graves comme les DICS¹.

U-DIP : est-ce que l'on peut faire disparaître les maladies chroniques et les DIP en particulier ?

Non, les DIP sont des maladies héréditaires, qui dans la plupart des cas surviennent sans antécédents familiaux ou sans qu'on puisse les prédire. Le séquençage de l'ADN peut être extrêmement utile au diagnostic prénatal quand il a des antécédents familiaux. Mais si l'on dépistait les DIP pendant la vie fœtale, quelle limite conduirait à interrompre la grossesse ou à la laisser se poursuivre avec l'idée d'un enfant qui sera malade, ou parfois le doute, car les résultats ne sont pas toujours blancs ou noirs ? Au-delà de la question du coût, cela pose des problèmes éthiques majeurs !

4 principaux types de maladies chroniques

- les maladies cardiovasculaires,
- les cancers,
- les maladies respiratoires chroniques,
- le diabète.

1) Déficit Immunitaire Combiné Sévère

➤ Chronicité : la contribution de la génétique

La génétique permet de comprendre et donc de mieux prendre en charge la maladie, de mieux prévenir ses complications possibles.



Par le PR CAPUCINE PICARD,
responsable du Centre d'Étude des Défici-
taires Immunitaires (CEDI), Paris

Un seul groupe s'améliore avec le temps : ce sont des déficits de l'immunité innée, où l'immunité adaptative prend progressivement le relais. Ils sont très rares et concernent environ 150 personnes dans le monde, atteintes de déficits en Myd88 ou IRAK4.

La majorité des déficits immunitaires héréditaires tendent à s'aggraver avec l'âge en l'absence de prise en charge, en raison notamment des séquelles des épisodes infectieux rencontrés ou sous l'effet d'autres facteurs liés à l'individu ou à son environnement. Ce que l'on appelle l'épigénétique. La génétique ne peut pas prédire ces évolutions, précisément en raison du rôle que joue aussi l'épigénétique : il faudrait avoir d'énormes cohortes de patients pour pouvoir tirer des conclusions, ce qui est impossible dans le cadre des maladies rares.

Une anomalie du système immunitaire présente dès la naissance, peut aussi ne se révéler que tardivement, parfois même à l'âge adulte. En effet, dans les anomalies de la régulation par exemple, des cellules immunitaires se mettent en état d'hyperactivation, mais au fur et à mesure des infections, ce pool de cellules s'épuise, et un jour, le patient déclare une infection grave qui révèle le déficit, un DICS¹ généralement.

En revanche, chaque fois que la génétique peut caractériser le ou les gènes impliqués, elle permet de mieux identifier les complications possibles.

Les progrès réalisés sont énormes et l'on peut désormais caractériser génétiquement 95 % des DICS², 60 % des déficits immunitaires combinés (DIC), mais seulement 10 % des DICS¹.

➤ Le point de vue pédiatrique

Quand on suit un patient depuis la naissance, qu'on le voit grandir, il se crée un attachement. Un lien très particulier qui unit une famille et son médecin sur un suivi qui va durer 5, 10, 15, 20 ans.



Par le PR STÉPHANE BLANCHE,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Le suivi médical au long cours

Ce lien est bénéfique pour le patient. Mais pas toujours. En effet, une habitude peut s'installer où le médecin connaît tellement bien son patient que le suivi est moins précis. Et quelquefois, il peut être salutaire d'avoir un regard nouveau à l'occasion d'un changement d'équipe ou d'une hospitalisation.

En miroir, le patient a confiance dans le médecin en raison de ce lien très ancien. Et le médecin sait comment la famille réagit, il adapte son discours, de façon à ce qu'une proposition de modification ou de nouveau traitement soit comprise, acceptée, dans les délais qui conviennent. Certaines familles étant prêtes à changer très vite quand d'autres sont plus réticentes.

La difficile question de l'observance

Il est très difficile de prédire l'observance aux traitements d'un enfant, d'une famille. Le suivi d'un traitement obéit à de multiples facteurs liés à la confiance dans le prescripteur, la perception de l'importance du traitement, sa tolérance ou l'inconfort qu'il engendre, mais aussi à des considérations plus triviales d'organisation. On voit des familles dans un désarroi considérable suivre scrupuleusement la prescription, alors que d'autres, très confortablement installées et qui ont apparemment une grande confiance dans l'équipe, ne prennent pas le traitement. Ensuite, il peut y avoir une lassitude.

Certains traitements, s'ils sont mal pris, ont un impact rapide sur la santé de l'enfant (antibiotiques, Ig...), quand d'autres n'auront pas de retentissement

immédiat. Par exemple, dans la GSC³, le patient qui ne prend pas l'itraconazole (traitement anti-champignons) peut ne pas en ressentir de conséquences pendant des mois. Mais un jour, il développe une infection, et là on s'aperçoit qu'il ne prenait pas son traitement. Sur un traitement de routine, l'ordonnance est renouvelée, sans forcément réinterroger le patient ou rentrer dans le détail. L'observance dépend aussi de la façon dont s'est fait le diagnostic. Pour un enfant qui a été diagnostiqué alors qu'il était malade, qui a été hospitalisé, qui a souffert dans sa chair, où les parents ont eu peur, là il y aura un suivi plus observant.

Mais les enfants bénéficient de plus en plus d'un diagnostic précoce. Donc ils n'ont jamais souffert de leur maladie, surtout si le diagnostic a été fait sur arbre généalogique, où la famille a vaguement connu un cousin, mais on ne sait pas très bien ce qui s'est passé... Ces familles n'ont pas souffert elles-mêmes de la maladie. Cela peut être un facteur de moindre respect du traitement.



“ À 14 ans, je faisais n'importe quoi avec mes médicaments, il faudrait faire des ateliers pour bien expliquer l'importance de prendre ses médicaments.

Source : Jeune présente à “La suite”, l'espace adolescents-jeunes adultes de l'hôpital Necker



➤ Le point de vue de la médecine adulte

De façon générale, une maladie qui s'inscrit dans le temps, avec la contrainte d'un traitement prolongé, peut engendrer des difficultés et a un impact sur la famille, les relations avec le milieu médical et l'activité professionnelle, qui peuvent varier au cours de la vie. L'observance des traitements, a fortiori chroniques et contraignants, peut poser problème. Bien sûr, les patients vivent des réalités très différentes selon leur personnalité, leur maladie et leur façon de la vivre.

Une observance patient dépendante

- Les médecins savent que les prophylaxies anti-infectieuses (antibiotiques, antifongiques...), en général par voie orale, ne sont pas toujours suivies (dans les études au cours des maladies chroniques, la majorité des patients a un problème d'observance).

Pour les patients DIP, on peut concevoir que prendre jusqu'à trois traitements tous les jours devienne un vrai souci...

- Pour les immunoglobulines (Ig), l'un des traitements les plus fréquents, les situations diffèrent.

Les patients qui ont les affections les plus sévères, qui font des complications régulières font attention. Chez les patients atteints de DICV¹, dans leur grande majorité, on contrôle bien

les infections. La tentation peut alors exister d'être moins observant.

Chez les patients peu observants, plutôt des jeunes a priori, on favorise le traitement à l'hôpital. Quand ils l'acceptent... Je me souviens d'un jeune atteint d'un Bruton qui ne venait pas à ses rendez-vous et qui avait arrêté de s'administrer ses Ig. On l'a retrouvé avec une insuffisance respiratoire et des lésions pulmonaires permanentes. Cela peut coûter cher malheureusement.

À domicile, on n'a pas trop de souci d'observance avec l'administration intraveineuse car il y a une organisation. Le plus gros souci que l'on rencontre, c'est la fréquence de la sous-cutanée... Il est tout à fait normal qu'un patient ait un ras-le-bol à certains moments dans sa vie. J'ai vu chez des patients très sérieux dans leur vie personnelle et professionnelle s'arrêter... pour voir... Ils finissent par reprendre parce qu'ils vont beaucoup moins bien sans traitement. On rencontre aussi d'autres problèmes, comme celui de cette jeune femme qui veut arrêter son traitement pendant sa grossesse. Parce que se piquer le ventre est un frein pour elle et qu'elle ne veut pas dans les cuisses ou les bras. Outre les problèmes de santé auxquels elle s'expose, elle prend le risque d'un bébé qui naît sans anticorps.



Par le PR NICOLAS SCHLEINITZ, Médecine Interne, Centre Constitutif Déficits Immunitaires Hérités de l'Adulte, CHU la Timone, Marseille

L'importance d'évoquer son traitement au quotidien

Les patients s'ils rencontrent ces soucis, doivent en parler à leur entourage, à leur médecin, à leur infirmière : il y a des aménagements possibles dans le choix des lieux, des personnes ressources dans le milieu médical et en HAD... Il ne faut pas hésiter à changer de modalités de substitution si cela permet de passer un cap, cela peut être un mois, un an... pendant les vacances.

Enfin, plusieurs études ont sensibilisé les équipes médicales et les patients à la qualité de vie qui suppose une prise en charge globale : **il ne faut pas hésiter à parler du vécu du traitement dans le quotidien avec son médecin !**

Une consultation, ce n'est pas que les épisodes infectieux, la tolérance d'un traitement ou un taux résiduel.

Des outils d'aide aux patients



Des applications de santé peuvent aider les patients atteints de DIP dans le suivi de leurs médicaments et de leur santé. Signalons Ymuneo et Flexig, deux applications conçues par des industriels et PID GENIUS, conçue par IPOPI, l'association internationale pour les DIP.

Observance

L'observance est la façon dont un patient se comporte à l'égard d'un traitement proposé. Elle varie selon la pathologie, les contraintes du traitement, les facteurs psychosociaux, mais aussi selon la pertinence de la mise en place du suivi.

- 1) Déficit immunitaire commun variable
- 2) Déficit immunitaire combiné sévère
- 3) Granulomatose septique chronique

➤ Les immunoglobulines (Ig), indispensables à vie



Par le PR FELIPE SUAREZ,
service d'hématologie adultes - CEREDIH -
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Le traitement par Ig au long cours est souvent indispensable pour réduire les complications infectieuses.

Le principal inconvénient des Ig au long cours tient surtout à l'inconfort, le plus souvent modéré, du traitement : répétition des injections – hebdomadaires ou plus récemment mensuelles pour la voie sous-cutanée (SC), toutes les 3 à 4 semaines pour la voie intraveineuse (IV) – ; problèmes liés à la voie d'abord – réactions cutanées aux sites d'injection en SC, difficultés possibles de perfusions pour la voie IV – ; signes généraux – fièvre

modérée, maux de tête dans les 24 heures suivant la perfusion, souvent plus marqués en IV – . Ces difficultés et la nécessité de respecter le rythme d'administration peuvent créer une appréhension chez certains patients. Nous disposons heureusement d'un panel de produits permettant une meilleure adaptation aux besoins et préférences des patients.

Un dosage à suivre

Le dosage des anticorps résiduels chez un patient substitué doit être réévalué régulièrement, le plus souvent au cours de la consultation spécialisée de suivi : une à deux fois par an quand les patients vont bien, plus souvent en cas de besoin. Le taux résiduel d'IgG (la principale immunoglobuline présente) doit être d'au moins 8 g/L, voire 10 g/L, afin de garantir le meilleur contrôle des infections. Ces taux sont parfois difficiles à obtenir chez certains patients. Lorsque c'est le cas et que le patient est stable, sans complications infectieuses, on ne modifie pas le dosage ni la fréquence de l'administration (il n'existe pas de norme, mais on considère qu'un taux d'IgG de 7 g/L est rassurant). Si au contraire le patient présente une fréquence anormale d'infections, on modifie le dosage ou le

rythme d'administration ou encore la voie d'abord pour optimiser le taux résiduel et l'efficacité thérapeutique.

Par exemple, pour un patient recevant des SC hebdomadaires, on peut augmenter le dosage avec le même rythme d'administration avec une Ig plus concentrée, pour apporter la même quantité d'Ig sans augmenter le volume injecté et donc le nombre de sites d'injection. On peut aussi passer à la SC mensuelle, voire repasser en IV qui permettent d'injecter un volume plus important.

Si en dépit d'un taux résiduel satisfaisant, le patient continue de s'infecter à une fréquence anormale, il faut impérativement vérifier les autres paramètres : dilatation des bronches, sinusite chronique, bonne observance des autres soins (kinésithérapie, lavages des sinus...).

Lorsque les taux résiduels restent bas malgré tout, il est nécessaire d'en rechercher la ou les causes (pertes intestinales liées à des diarrhées chroniques, présences de granulomes, infections mal traitées, notamment les dilatations des bronches). Une prise en charge optimale de ces situations peut parfois permettre d'augmenter le taux résiduel d'Ig, donc le niveau de protection des patients.

➤ Les G-CSF au long cours : un schéma thérapeutique individuel

Le G-CSF permet d'augmenter le nombre de neutrophiles dans le sang, d'éviter des infections et de traiter ou prévenir des atteintes stomatologiques. La règle n° 1 dans le soin des patients avec neutropénie est de viser d'abord un état de santé satisfaisant et NON de restaurer un chiffre normal de neutrophiles. Il n'existe pas de parallélisme entre l'état du patient et le chiffre de neutrophiles. Le schéma thérapeutique est individuel, le principe est de donner le moins de G-CSF possible en gardant un état de santé satisfaisant.

En effet, le G-CSF n'est pas une molécule anodine. À court terme, il provoque souvent des douleurs osseuses, mais de façon transitoire. À long terme, il peut y avoir un risque leucémique qui dépend de plusieurs éléments. Tout d'abord, ce risque varie selon le type de neutropénies, car il y en a beaucoup. Il dépend aussi de la dose. On considère ainsi qu'une dose supérieure à 10 voir 15 µg/kg tous les jours augmente le risque leucémique. Ainsi, seuls 10 % des patients qui ont une neutropénie suivent un traitement régulier avec le G-CSF, notamment quand on ne parvient pas à contrôler la maladie avec des anti-

biotiques en prévention des infections. Dans ce cas, on met en place une surveillance hématologique, avec une consultation au moins deux fois par an pour faire le point, voire essayer de diminuer la dose. On recommande un myélogramme, tous les un ou deux ans selon l'intensité de la dose. De nouveaux outils d'analyse moléculaire sur la moelle osseuse permettent d'identifier des mutations pré-leucémiques, bien avant la déclaration de cette complication.

Si l'on identifie des facteurs de risque sérieux, on tend à proposer une greffe de moelle, assez tôt dans la vie des patients.



Par le DR JEAN DONADIEU,
coordonnateur du Centre de référence
des neutropénies chroniques
Hôpital Armand Trousseau, Paris

Enfin, pour certains patients, une intolérance aux sous-cutanées quotidiennes peut s'installer avec le temps. On essaie alors d'aménager le traitement et parfois on parvient aussi à réduire à 2 ou 3 injections par semaine.

Il est indispensable d'être suivi par un spécialiste qui connaît les neutropénies et de participer au registre des patients qui permet d'avoir un retour d'expérience.

➤ Les prophylaxies anti-infectieuses : vitales pour certains DIP



Par le PR OLIVIER LORTHOLARY,
infectiologue, Institut Pasteur,
CEREDIH, Institut Imagine,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

La prophylaxie antibiotique

- Pour certains DIP avec une composante cellulaire, (comme les syndromes hyper IgM), le risque d'apparition d'un événement infectieux est particulièrement élevé. Notamment, le risque de pneumocystose due à un champignon *Pneumocystis jirovecii*. Ces patients ont besoin d'une prophylaxie avec le cotrimoxazole.
- Certains DIP de la phagocytose, dont la GSC¹, ont besoin d'une prophylaxie avec le cotrimoxazole pour prévenir des infections bactériennes, avec une posologie quotidienne plus importante.
- D'autres DIP ont besoin de traitement prophylactique antibiotique à visée d'un micro-organisme particulier, comme le staphylocoque doré pour les syndromes Hyper IgE (STAT3). Dans ce cas, on donne le cotrimoxazole ou une pénicilline M (cloxacilline) active sur ce micro-organisme.
- Enfin, pour tous les DIP où le patient souffre d'une dilatation des bronches, on propose une prophylaxie de lutte contre la récurrence de certaines infections ou à visée anti-inflammatoire avec l'azithromycine.

Prévenir les affections dues à des agents pathogènes, c'est le rôle des prophylaxies anti-infectieuses (antibiotiques, antifongiques et immunothérapie) auxquelles s'ajoutent la vaccination et une vigilance au quotidien...

Il faut absolument suivre les prescriptions antibio-prophylactiques vues la fréquence et la sévérité des infections bactériennes si elles ne sont pas suivies. Les antibiotiques utilisés sont à spectre relativement étroit. Certains micro-organismes peuvent devenir résistants au traitement antibiotique donné, mais globalement on ne rencontre pas de problème majeur avec les traitements prophylactiques cités ci-dessus.

Les antifongiques : pour les infections à champignons filamenteux, la prophylaxie la plus validée est l'itraconazole, elle est vitale dans deux cas :

- la GSC¹ où 40 % des patients vont développer une infection à *Aspergillus* au cours de leur vie,
 - les déficits en STAT3, dès qu'il y a des cavités pulmonaires (pneumatocèles) où *Aspergillus* aime se loger.
- Chez les enfants ou les adultes qui développent une infection à un champignon filamenteux alors qu'ils prennent bien leur prophylaxie, il faut penser au fait que ce champignon peut être résistant à l'itraconazole : il y a des alternatives thérapeutiques.

L'immunothérapie : parfois c'est un très bon traitement préventif des infections, notamment le G-CSF dans les neutropénies congénitales, l'interféron gamma chez certains patients. Les Ig pour les déficits humoraux sont un traitement de fond anti-infectieux qui aide aussi à la prévention de la résistance.

Les vaccins : ils permettent de diminuer le portage de certains micro-organismes et la survenue d'infections. La vaccination antigrippale annuelle du patient et de son entourage proche est

très importante dans la prévention des infections pulmonaires bactériennes.

L'importance de l'environnement : certains milieux (piscine, jacuzzi) ne sont pas conseillés aux patients fragiles sur le plan respiratoire. De même, les milieux poussiéreux ou confinés, les foules.

En cas de voyage : les recommandations internationales aux voyageurs sont encore plus importantes pour les patients... La vaccination est particulièrement importante même si la réponse vaccinale est parfois diminuée.

Enfin les prophylaxies antibiotiques habituelles (cf supra.) ne sont pas suffisantes contre les bactéries multi-résistantes, donc pour un patient infecté qui revient d'une zone à forte résistance bactérienne, il est essentiel d'en tenir compte dans l'antibiothérapie initiale prescrite.

À SAVOIR

- **Les Ig sont des médicaments** dérivés du plasma humain. Plusieurs préparations sont disponibles à usage pédiatrique ou adulte avec une concentration allant de 5 % à 20 %.
- Les Ig existent sous deux formes : IV et SC administrables à l'hôpital ou au domicile.
- **Le G-CSF** (granulocyte-colony-stimulating factor) est une substance qui stimule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.
- **Par prophylaxie**, on désigne les moyens visant à lutter contre l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie ou de ses symptômes.

1) Granulomatose septique chronique

“

Mon DICV, je vis avec. Je suis substitué tous les 10 jours sur 4 sites d'injection. Je suis artisan, alors je m'organise autour de cela. Mais mon gros problème, c'est la fatigue. Je rentre tous les midis et je fais une sieste de 25 min. Aujourd'hui, je m'écoute plus, quand j'ai besoin de dormir, je le fais. Quand je peux. Je viens juste de passer en sous-cutanées mensuelles, on va voir...

Jean-Luc, substitué en Ig depuis un an et demi.

”



➤ Ado-adulte : l'indispensable transition



La transition est un processus long qui commence au début de l'adolescence et se termine bien après le transfert en médecine adulte. Le transfert, c'est le passage de dossier et la première consultation adulte, il a lieu vers 18 ans, la transition peut aller jusqu'à 20-22 ans.

Par le DR NIZAR MAHLAOU, responsable du CEREDIH

Il est fondamental d'anticiper le transfert en médecine adulte (par exemple, ne pas le faire un samedi à minuit aux urgences, parce que le patient a 18 ans et qu'il ne peut plus entrer en pédiatrie). Il n'y a pas de couperet d'âge pour le transfert en médecine adulte, c'est la maturité psychologique et la préparation qui sont déterminantes. Car le jeune et sa famille doivent s'y préparer. La transition consiste à déployer une autonomie progressive du patient. On l'évoque en général dès l'âge de 12-13 ans, puis on va crescendo sur ce que l'on attend qu'il connaisse : par exemple, le nom de sa pathologie, de ses traitements, les principaux éléments du suivi, prendre un rendez-vous seul, gérer ses traitements seul. Ce, vers 17 ans. Par exemple, si le jeune est substitué en Ig, il doit savoir qu'il a un examen sanguin régulier pour mesurer son taux résiduel d'IgG et à quoi ça sert. Ce qui suppose aussi que les parents acceptent de laisser plus d'autonomie à leur jeune. Et à cet âge, il y a aussi des mécanismes d'opposition ou de rejet qui font que les parents se sentent exclus.

La transition, de nombreux sujets à aborder

Ces patients sont des connaisseurs aguerris du système de santé et de l'hôpital, et pour un médecin adulte, ils sont très différents de jeunes qui viennent pour la première fois à l'hôpital. En pédiatrie on tutoie, chez les adultes, on vouvoie. Les parents sont tolérés, mais

très vite, c'est plutôt le copain, la copine... En pédiatrie, on parle scolarité, quand les collègues adultes évoquent l'insertion socio-professionnelle. On a parfois des jeunes qui nourrissent un rêve de carrière secret, et découvrent qu'il est impossible pour eux... Les jeunes qui ont été greffés ont besoin d'un suivi à long terme (pour la prise en charge d'une possible GVH* chronique parfois, ou pour évaluer les possibles conséquences sur la fertilité. La parentalité est un sujet, ces maladies étant souvent d'origine génétique (et monogénique). Or, les médecins d'adultes sont parfois confrontés à des patients qui n'ont pas eu de conseil génétique, ou des parents qui n'ont pas parlé des possibilités de transmission.

Une enquête du CEREDIH

Le CEREDIH a réalisé une enquête sur 30 trios médecin-pédiatre, médecin-adulte et patient, 6 à 12 mois après le transfert. L'évaluation est satisfaisante. Quelques pistes ont été identifiées pour améliorer :

- l'organisation du transfert : dossier qui n'arrive pas au dernier moment,
- la possibilité d'une visite des lieux du service adulte avant d'y aller
- la possibilité d'une consultation commune pédiatre, médecin adulte pour reprendre l'ensemble de l'histoire médicale,
- les transitions complexes, dans le cas notamment de patients suivis par plusieurs équipes (gastro, pneumo...), ou à Paris et en région... et où les transferts ne se font pas tous en même temps.

* Réaction du greffon contre l'hôte, survenant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

➤ Avoir des enfants avec un DIP : très peu de contre-indications

Les patientes atteintes de DIP se posent légitimement beaucoup de questions dans le cas d'un projet de grossesse. Dans la très grande majorité des cas, la maladie et son traitement permettent la grossesse et celle-ci n'impacte que peu la maladie.

Les cas de contre-indications temporaires ou définitives de grossesse pour une patiente atteinte d'un DIP sont rares. Il y a quelques exceptions, notamment liées à des médicaments qui peuvent être contre-indiqués pendant la grossesse, le spécialiste jugera s'ils peuvent être interrompus ou pas. Certaines patientes aussi ont des complications d'organes (respiratoires, digestives, hépatiques...) et doivent également prendre l'avis du spécialiste d'organe sur la possibilité d'une grossesse.

Le traitement par Ig est maintenu sans problème pendant la grossesse, le mode d'administration peut parfois être adapté pour des raisons d'efficacité, mais surtout de confort et les voies SC comme IV sont possibles. Cette substitution est même bénéfique pour l'enfant puisque les Ig passent la barrière placentaire au 3^e trimestre de la grossesse et profitent aussi au bébé. Au cours de la grossesse, il peut y avoir une adaptation de dose,



➤ Vieillir avec un DIP



On ne vieillit pas de la même façon quand on est malade depuis l'enfance ou depuis l'âge adulte. Ce ne sont d'ailleurs pas les mêmes maladies. Chez l'enfant, c'est intégré dès la naissance ou presque, chez l'adulte, il y a un avant et un après diagnostic.

par le DR CLAIRE FIESCHI, immunologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris



Par le DR GUILLAUME LEFÈVRE, immunologiste, CHU Lille

du fait que le taux d'Ig baisse naturellement (hémodilution), ce qui fait que dans le cas des DIP, on peut éventuellement augmenter les doses pour rester au taux habituel : à évaluer au cas par cas. Enfin, chez une patiente qui a un déficit en anticorps connu et important, mais chez qui l'indication d'Ig peut ne pas avoir été retenue, on peut parfois envisager une substitution afin de limiter le risque infectieux en fin de grossesse, et surtout pour le bébé qui bénéficiera de ces anticorps, avant de fabriquer les siens.

Les conditions d'accouchement – par voie basse ou par césarienne –, les conditions d'anesthésie péridurale doivent être définies par le gynécologue obstétricien, après avis du spécialiste en DIP en cas de doute.

Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement, sauf encore une fois dans le cas de médicaments particuliers.

Enfin, un projet de grossesse peut être l'occasion de reparler d'un dépistage génétique lorsqu'il y a une mutation connue ou un contexte familial de DIP.

Il y a des bénéfices à vieillir ! Il y a plus de traitements aujourd'hui qu'il y a trente ans... D'ailleurs il n'y avait pas beaucoup de patients âgés à cette époque. La fédération en gros centres, les registres, la discussion de cas, les articles qui reprennent les pathologies importantes, la recherche clinique au sens large nous ont permis d'améliorer la compréhension de ces maladies et d'aller plus loin dans les traitements. Les immunoglobulines ont modifié les choses : elles sont diverses, de meilleure qualité et mieux tolérées... Enfin, on fait aujourd'hui chez de jeunes adultes des diagnostics qui auraient pu être faits dans l'enfance parce que ce sont des mutations inhabituelles ou qui n'étaient pas connues.

Vigilance, prévention, contrôle

Vieillir avec un DIP, c'est améliorer sa propre compréhension de sa maladie. C'est vrai pour toutes les maladies chroniques, le malade va finir par mieux connaître sa maladie que son médecin. Il y a beaucoup à apprendre dans la communication avec les patients, y compris hors consultation – ils sont rarement malades le jour de la consultation –. Car ce sont eux qui vivent avec la maladie, et se posent ces questions : « Est-ce que quand je suis enrhumé, je dois commencer à prendre des antibiotiques ou attendre 48 heures ? » Ils ont essayé d'attendre trois fois, et ça ne marche pas. Ils expérimentent et ils

apprennent. On ne fait pas les mêmes choses à 20 et 40 ans. À 20 ans, on a plus le temps, on peut rester sans rien faire. Mais à 40 ans, avec des enfants, un travail... On fait plus attention. Les généralistes sont en relais, mais ne peuvent suffire. J'ai entre 5 et 10 emails de patients par jour qui demandent : « Qu'est-ce que je dois faire ? Est-ce que j'ai bien fait ? Est-ce qu'on peut se voir plus tôt ? » C'est une partie indispensable de mon travail et on a un effort spécifique de compréhension de cette maladie.

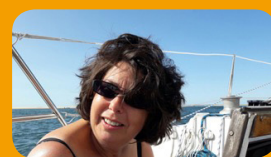
Vieillir, c'est prévenir

Vous avez un jeune adulte en face de vous et vous savez qu'il va devenir un vieil adulte. Alors ne pas traiter les infections bactériennes quand on a un déficit immunitaire avec une part humorale, c'est une erreur. C'est prendre le risque de complications pulmonaires, puis d'insuffisance respiratoire et de lésions pérennes. C'est une question de vigilance : il est inutile de venir tous les trois mois en consultation, mais c'est important de faire signe quand on ne va pas bien. La consultation sert surtout à la prévention. Faire un bilan : les fonctions respiratoires, une échographie Doppler, un bilan hépatique, et puis, éventuellement, si le bilan hépatique n'est pas normal, une biopsie hépatique... Car découvrir une maladie à un stade avancé alors qu'on aurait peut-être pu la découvrir précocement, c'est tellement rageant.

“

On a parié sur l'avenir. Il fallait l'aider à grandir pour qu'à l'âge adulte, il se prenne en charge, il fasse sa vie. On a essayé d'aller au-delà de nos peurs. On nous a d'ailleurs parfois dit qu'on était dur avec lui, qu'on ne prenait pas en compte le fait qu'il était malade. Mais il ne se résume pas à sa maladie et on a essayé de la repousser pour qu'elle ait sa place, mais pas plus.

Brigitte, maman d'un adolescent de 15 ans atteint d'un syndrome de Shwachman-Diamond



”

➤ Rhumatologie



Par PIERRE QUARTIER dit MAIRE,
rhumatologue, Hôpital Necker-Enfants
malades, Paris

Les manifestations

Les principaux symptômes qui amènent les patients atteints de DIP à consulter en rhumatologie sont liés à un ensemble très vaste d'atteintes de l'appareil locomoteur, de manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires. Lorsqu'elles prennent une certaine ampleur, elles peuvent passer au premier plan dans la qualité de vie et la prise en charge du patient, avant l'infection. Chez ces patients, on observe le plus souvent des manifestations auto-immunes hématologiques (thrombopénies auto-immunes),

puis des manifestations vascularitiques (poussées de myalgies, d'arthralgie, éruptions cutanées), enfin des inflammations d'organes.

Que faire ?

La prise en charge de ces patients tente d'articuler le traitement du DIP et celui de la manifestation auto-inflammatoire ou auto-immune :

- Ainsi un patient qui a un déficit de production d'anticorps reçoit des Ig à dose suffisante, un patient avec un dysfonctionnement des lymphocytes T reçoit une prophylaxie anti-infectieuse pour que la situation infectieuse n'aggrave pas la situation inflammatoire.
- Si le traitement du DIP ne suffit pas, on peut donner des médicaments immuno-modulateurs, voire immuno-suppresseurs. Les plus connus sont les cortico-stéroïdes. Ils aggravent le DIP, mais peuvent être indispensables pour passer un cap inflammatoire. Leur utilisation peut amener une majoration du traitement préventif des infections et parfois à discuter un traitement plus radical du déficit immunitaire par thérapie cellulaire ou génique.
- On traite quelques patients (encore peu nombreux) par des biothérapies ciblées (anti-TNF alpha ou anti interleukin-1),

lorsqu'ils développent des arthrites ou d'autres manifestations inflammatoires ou auto-immunes sur fond de DIP.

• Enfin, certains traitements ont une action mixte chez les déficits immunitaires à infection mal gérée et auto immunité associée. Par exemple, des médicaments anti-lymphocyte B, (comme le rituximab, un anti CD20), peuvent être utilisés pour contrôler une infection comme l'Epstein-Barr Virus (EBV), responsable de la mononucléose et surtout éviter une dérégulation du système immunitaire avec une auto-immunité.

Ce qu'il faut retenir

Les traitements progressent sans cesse, il est donc important de signaler tout symptôme un peu inhabituel comme :

- des douleurs abdominales, des selles sanglantes ou glaireuses... que les patients ont une certaine pudeur à évoquer,
- des problèmes cutanés, sclérodermi-formes, de psoriasis,
- des inflammations oculaires, comme les uvéites chroniques de l'enfant et de l'adulte, où des traitements comme les anticorps anti-TNF apportent un vrai bénéfice.

➤ Pneumologie



Par ÉMILIE CATHERINOT, pneumologue
Adultes, hôpital Foch, Suresnes (92)

Les manifestations

Le poumon est le premier site infectieux, quel que soit le DIP. Pour autant, les manifestations varient selon les DIP (des bronchites aux pneumonies) et la susceptibilité aux problèmes pneumologiques avec eux. Le patient peut, dans certains cas, être sujet à l'asthme.

Il peut aussi souffrir des séquelles des infections passées qui ont entraîné une dilatation des bronches ou d'autres types de modifications anatomiques. D'où des manifestations comme la toux, l'essoufflement ou des crachats qui peuvent aussi favoriser de nouvelles infections.

Attention :

- un patient peut être encombré, même s'il n'y a pas de crachats,
- le patient peut s'habituer à un état qui se dégrade et sous-estimer le besoin d'une prise en charge adaptée.

Que faire ?

Les stratégies thérapeutiques varient selon les DIP, les patients, leur état, leurs antécédents. On distingue notamment :

- les antibiotiques : donnés en prophylaxie (de manière régulière et continue), ils ont aussi une fonction anti-inflammatoire,

- des traitements inhalés (broncho dilateurs, corticoïdes et dans certains cas, antibiotiques),

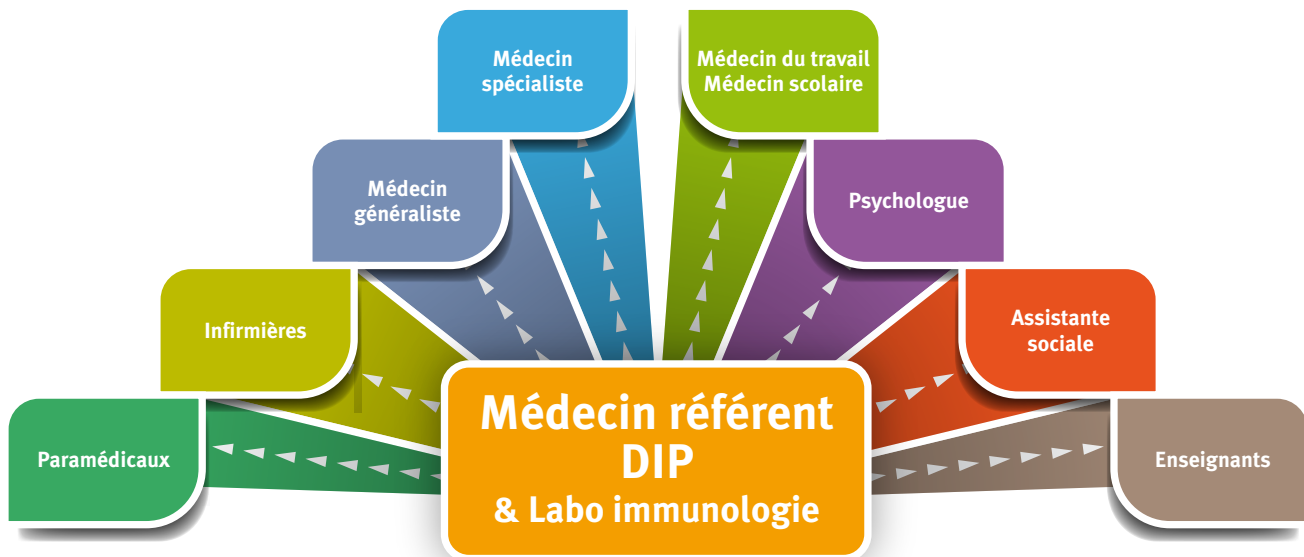
• la kinésithérapie : importante dans la dilatation des bronches, le drainage mécanique ralentit le cercle vicieux dilatation-encombrement-inflammation,

- les vaccins, (grippe, pneumocoque) : ils s'adressent à tous les patients DIP, même les DIP humoraux où la réponse vaccinale n'est pas optimale. Et bien sûr à leur entourage !

Ce qu'il faut retenir

Consultez un pneumologue qui connaît les DIP :

- en cas d'épisode aigu,
- de façon régulière (au moins une fois par an), même en l'absence de symptôme, afin de vérifier que l'état respiratoire est stable ou, éventuellement, d'adapter le traitement.



➔ L'ORL



Par le PR VINCENT COULOIGNER,
oto-rhino-laryngologiste, référent DIP,
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Les manifestations

Des infections ORL trop fréquentes, aiguës, peuvent révéler* ou être présentes dans les DIP : otites à répétition chez l'enfant et rhino-sinusites chroniques à tout âge sont les manifestations les plus fréquentes chez ces patients.

- Un examen des tympans (otoscopie) permet de détecter une otite séreuse (liquide inflammatoire derrière les tympans) qui gêne la vibration du tympan et des osselets et peut entraîner une surdité légère. Elle est particulièrement importante à diagnostiquer chez les jeunes enfants qui développent leur langage. Si elle n'est pas correctement traitée, elle peut évoluer vers des formes plus sévères d'otites chroniques, en particulier les cholestéatomes : présence en profondeur du

tympan de fragments de peau qui grossissent et peuvent éroder les structures osseuses environnantes, notamment les osselets et l'oreille interne, essentiels dans l'audition.

- Un audiogramme permet de vérifier le retentissement auditif d'une éventuelle otite séreuse.
- Un examen de la bouche et du pharynx à l'abaisse-langue.
- Un examen des fosses nasales, du rhinopharynx et du larynx avec un fin fibroscope sous anesthésie locale.

Que faire ?

- Le traitement de fond du DIP (antibiotiques à la demande ou au long cours, Ig) permet de lutter contre les manifestations ORL modérées.
- Dans le cadre des otites aiguës, on peut poser un "yoyo" (aérateur trans-tympanique) : un petit tube en silicone inséré dans le tympan qui permet d'évacuer le liquide inflammatoire retenu et d'apporter de l'air à l'oreille, ce qui améliore l'audition, diminue le nombre d'infections et prévient l'évolution vers le cholestéatome. En complément, on peut enlever les végétations qui, chez les enfants DIP, deviennent souvent des réservoirs de bactéries, favorisant les otites aiguës à répétition et les otites séreuses.
- Contre les rhino-sinusites, la base est l'hygiène nasale (mouchage dès l'âge de 4 ans et lavage de nez bi-quotidien au sérum physiologique ou salé). Elle permet de nettoyer les sécrétions purulentes, de diminuer l'inflammation et

de réperméabiliser les fosses nasales. Les corticoïdes locaux (pulvérisations nasales ou en aérosols) ne sont pas très efficaces dans le cas d'un DIP et risquent de renforcer la fragilité aux infections. Des aérosols antibiotiques, prescrits durant un à deux mois, permettent parfois de bien nettoyer les fosses nasales et les sinus sans augmenter le risque de résistance microbienne. Enfin, l'ablation des végétations peut diminuer les signes de rhino-sinusite chronique.

- En cas de ronflements et d'apnées du sommeil par hypertrophie des végétations et des amygdales, celles-ci peuvent être retirées chirurgicalement.
- Enfin, quand des adolescents se plaignent d'obstruction nasale invalidante, on peut améliorer la perméabilité nasale en diminuant chirurgicalement le volume (turbinectomie ou turbino-plastie) de formations osseuses du nez (cornets inférieurs) qui augmentent souvent de volume du fait de l'inflammation nasale chronique en cas de DIP.

Ce qu'il faut retenir

Les manifestations ORL des DIP sont essentiellement les otites et les rhino-sinusites. Leur traitement est médicamenteux ou peut nécessiter des interventions, en particulier la pose de yoyos et l'ablation des végétations, voire des amygdales. Il faut en revanche se méfier de la chirurgie endoscopique des sinus peu efficace et à risques de complications sur ce terrain.

* On fait un bilan de recherche de DIP pour plus de 10 otites aiguës par an avant l'âge de 4 ans, 5 otites par an, après l'âge de 4 ans, plus de 2 sinusites aiguës par an.

➤ Gastro-entérologie



Par le PR HARRY SOKOL, gastro-entérologue adulte, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Les manifestations

L'intestin contient un grand nombre de cellules immunitaires de tous types qui jouent un rôle clé dans les fonctions de cet organe. Une altération du système immunitaire induit donc des altérations du bon fonctionnement de l'intestin. Le tube digestif comporte en effet un microbiote, une énorme quantité de micro-organismes (bactéries, champignons...) avec lequel nous vivons en symbiose car il remplit des fonctions indispensables à notre santé, tout en profitant du gîte et du couvert que nous lui offrons. En principe,

le système immunitaire fait en sorte que ces micro-organismes restent à une "distance de sécurité" empêchant tout effet néfaste. En cas de DIP, ce contrôle est perturbé et cela peut entraîner la survenue de manifestations inflammatoires :

- dans l'intestin grêle, qui ressemblent à la maladie cœliaque (surtout chez les DIP liés à des défauts de la production d'anticorps),
- du colon et de l'anus, qui ressemblent à une maladie de Crohn (les GSC et de nombreux autres DIP).

Il ne s'agit pas d'une maladie cœliaque ou de Crohn associée à un DIP, mais du DIP dont les manifestations gastro-intestinales ressemblent aux deux autres.

Que faire ?

Nous ne disposons pas pour les DIP d'essais thérapeutiques avec des centaines de patients. L'attitude est donc pragmatique et l'on extrapole aux DIP les traitements et les résultats obtenus dans d'autres maladies.

- Pour les atteintes du colon, on utilise les médicaments indiqués pour la maladie de Crohn, notamment des immu-

no-suppresseurs (type corticoïdes). Cependant, les patients avec un DIP ont un risque infectieux important... On est donc sur le fil du rasoir entre calmer l'inflammation de l'intestin et augmenter le risque infectieux.

- Pour les manifestations de type intestinal, si on a une cause que l'on peut corriger, comme un déficit en Ig, on va administrer des Ig. Parfois, on utilise aussi des immuno-suppresseurs.
- Les probiotiques sont un objet de recherche, mais aucun n'a fait preuve d'efficacité aujourd'hui pour les DIP. Et il faut donc être prudent : ce n'est pas anodin de manipuler des micro-organismes, et des cas de septicémies liés à des probiotiques ont été rapportés chez des patients immunodéprimés.

Ce qu'il faut retenir

Je vois des patients qui ont erré des mois, des années. Il est important de consulter dans des centres experts, cela augmente l'expérience et améliore la prise en charge des patients en enregistrant les traitements qui marchent et ceux qui ne marchent pas et en diffusant l'information.

➤ Dermatologie



Par le PR CHRISTINE BODEMER, dermatologue, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Les manifestations

Il ne faut pas attendre des infections cutanées sévères pour penser à la possibilité d'un DIP. En effet, c'est tout autant le caractère inhabituel des infections qui doit attirer l'attention : l'atteinte diffuse des lésions cutanées ou muqueuses, des verrues par exemple, – ce qui ne veut pas dire que l'état général s'altère – ; l'agent infectieux inhabituel sur la peau d'un enfant ; l'association de différents types de lésions dues à des agents infectieux différents – bactériens et viraux –. Les manifestations dermatologiques, généralement associées à des infections récidivantes et/ou persistantes, sont les lésions cutanées

inflammatoires (ex. de type eczéma) facilement surinfectées et chroniques. Si de plus, ces lésions dermatologiques précoces s'associent à d'autres anomalies (des cheveux, morphologiques ou de la pigmentation, notamment...), ou si l'on rencontre chez un jeune enfant des manifestations dermatologiques qui normalement surviennent à l'âge adulte, manifestations d'auto-immunité (vascularites), photo sensibilité précoce ou lympho-prolifération... il faut rechercher s'il y a eu des infections qui semblaient banales au départ et penser alors à un possible DIP.

Que faire ?

Les réponses diffèrent en fonction du DIP. Par exemple, dans le cas du syndrome Hyper IgE (Buckley), les lésions eczématiformes peuvent être extrêmement sévères et les surinfections à staphylocoques importantes. Ces infections peuvent elles-mêmes être à l'origine du déclenchement de nouvelles poussées inflammatoires cutanées, avec un suintement et une agression de la peau liée aux démangeaisons, qui favorise à nouveau la surinfection : on a un vrai cercle vicieux. Une couverture antibiotique, antiseptique, des règles de vie et d'hygiène, améliorent beau-

coup l'état cutané de ces patients, parfois même sans traitement lourd.

En ce qui concerne les verrues, malheureusement, on est extrêmement démuni dans le cas d'un DIP. Tous les traitements locaux vont les détruire, mais pas leur cause : le papillomavirus. Et l'absence de défense immunitaire fait qu'elles récidivent.

De plus, il n'existe pas de vaccin anti-papillomavirus suffisamment spécifique des papillomavirus au niveau de la peau, pour développer une couverture immunologique. Enfin, dans certains DIP, pas tous, la protéine déficiente au niveau hématopoïétique l'est aussi au niveau de la peau. Ainsi, même après une greffe de moelle, il se peut qu'un certain degré de sensibilité spécifique à ce type d'agent infectieux persiste au niveau de la peau.

Ce qu'il faut retenir

Dans les cas où l'on n'a pas une compréhension claire de ce qui se passe, il faut s'orienter vers un lieu approprié pour réaliser l'expertise clinique et le bilan dans des laboratoires adéquats. Dans le cadre des DIP, on peut avoir un bilan immunologique initialement normal, sans exclure la possibilité d'un vrai DIP repérable par des investigations plus poussées.

➤ Les progrès constants des greffes et de la thérapie génique

Certaines thérapies sont palliatives et visent à atténuer les symptômes, d'autres, les thérapies cellulaires, s'attaquent à leur cause : elles sont curatives, plus radicales, mais aussi plus risquées



➤ La thérapie génique avance...

La thérapie génique offre une alternative thérapeutique pour certains patients atteints de DIP sévères et invalidants qui nécessiteraient une greffe de cellules souches hématopoïétiques et pour lesquels on n'a pas trouvé de donneur compatible ou suffisamment compatible.

Par le PR MARINA CAVAZZANA,
service de Biothérapie
Hôpital Necker-Institut Imagine, Paris

La thérapie génique consiste à prélever chez le patient les cellules souches, de les corriger à l'aide d'un vecteur rétroviral rendu inoffensif qui transmet le gène thérapeutique, puis de les réinjecter par voie sanguine après un conditionnement. Malheureusement, la thérapie génique n'est pas à disposition pour tous les DIP sévères et il faut entre 5 et 10 ans de travail pré-clinique avant chaque essai. Et quand on sait que l'on a identifié plus de 300 gènes différents pour les DIP, la tâche est énorme... Les DIP candidats pour la thérapie génique sont identifiés sur la base de leur gravité quand

les greffes non géno-identique (à partir d'un frère ou d'une sœur) donnent des résultats insatisfaisants.

Aujourd'hui, l'effet bénéfique de la thérapie génique est validé pour DICS-X1, DICS-ADA, le syndrome de Wiskott-Aldrich, et la granulomatose septique chronique, en cours d'essai clinique, offre de beaux espoirs pour ses deux formes les plus fréquentes (liées à l'X et autosomique récessive). Parallèlement, on fait des énormes efforts sur des formes de lymphohistiocytose (Munc13-4) et Ipex. La difficulté aujourd'hui, c'est que la thérapie génique pour ces pathologies

n'est pas nécessairement disponible en France, mais au Royaume-Uni pour le DICS-ADA) et en Italie – et encore transitoirement en France – pour le Wiskott-Aldrich. La nécessité de s'expatrier pour recevoir le traitement est très lourde pour les patients concernés, il faut donc que dans le futur, ce soit le vecteur qui voyage plutôt que les cellules à corriger ou pire les patients. Un nouveau modèle économique est en cours de réflexion avec tous les partenaires institutionnels ou associatifs.

➤ Pour des greffes de plus en plus performantes

Comment rendre une greffe partiellement compatible la moins dangereuse possible ? 2018 verra un nouveau protocole pour accélérer la reconstitution immunitaire.

Quand le donneur – frère ou sœur – est complètement compatible on parle de greffe géno-identique, quand il est issu d'un fichier international, de greffe phéno-identique. Enfin, quand l'un des deux parents est donneur (moitié du patrimoine génétique), la greffe est semi-compatible (haplo-identique). Ce sont les greffes les plus compliquées, réalisées en cas d'urgence ou d'absence de donneurs compatibles : le temps de remise en place du système immunitaire amplifie le risque d'infection. Le protocole prévoit justement d'accélérer la reconstitution immunitaire. Il concernera neuf enfants atteints de DICS greffés avec un donneur haplo-identique. On a mis au point un système de culture qui mime ce qui se passe

Par ISABELLE ANDRÉ-SCHMUTZ,
directrice de recherche Inserm - Laboratoire
de lymphe-hématopoïèse humaine, Paris

dans le thymus (tissu situé au-dessus du cœur qui permet la production des lymphocytes T). On a identifié un certain nombre de facteurs de croissance dans ce thymus qui sont absolument indispensables pour fabriquer des précurseurs de lymphocytes T, en une semaine. C'est du bio-mimétisme : on réalise un petit thymus artificiel, puis on expose les cellules du greffon à ce système de culture pendant une semaine, puis on les réinjecte au patient. On va suivre l'apparition de lymphocytes T dans la circulation sanguine, sachant que chez les enfants, il faut 4 à 6 mois pour avoir au moins 300 T



circulants. Là, on espère les avoir en un mois. On a prévu trois doses à trois mois d'écart pour être sûr de n'avoir aucun effet adverse et d'avoir une petite estimation de l'efficacité. Sachant que la première dose est faible, il serait incroyable qu'elle marche. Les deux suivantes étant plus fortes, un effet bénéfique est plus prévisible.

➤ Les aides et prestations “générales”

Même si des progrès ont été accomplis, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de DIP appellent des améliorations : ces maladies sont méconnues, inégalement reconnues, leurs répercussions restent sous-estimées. Elles interrogent l'organisation du parcours de soin et des acteurs qui le jalonnent, le rôle de la médecine, destinée de plus en plus à la prévention, la relation professionnels

Prise en charge des soins dans le cadre de l'assurance maladie

• **Reconnaissance des DIP en Affections de Longue Durée (ALD)** : 100 % des soins sont pris en charge. Des aides au transport peuvent être associées.

• **Pension d'invalidité** : sous certaines conditions, aux personnes de moins de 60 ans dont la capacité de travail ou de revenus est réduite d'au moins deux tiers du fait de la maladie.

• **Allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)** du Fonds Spécial d'Invalidité.

Aides relevant de la Caisse d'allocations familiales (CAF)

• **L'Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP)** est délivrée aux salariés

de santé – patient, partie prenante des décisions qui le concernent et l'effort de solidarité auquel la société est prête à consentir.

Cette section donne les principaux supports et contacts.

ATTENTION, ils sont sujet à évolution, référez-vous aux sites internet officiels et aux assistants sociaux.

ayant la charge d'un enfant âgé de moins de 20 ans gravement malade qui doivent cesser leur activité professionnelle de manière continue ou ponctuelle pour rester à ses côtés.

Accès au crédit immobilier ou à la consommation

• **La convention Aeras** (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) (www.aeras-infos.fr)

Différentes dispositions pour les aidants (aidants.fr)

• **Congés du proche aidant** (dont le don de jours de congés entre collègues), droit à la retraite, accompagnement, aide au répit.

Les ressources

Les publications (disponibles sur internet)

[Le guide de la scolarité](#) / IRIS

L'éducation thérapeutique
DIP & Educ / IRIS

[Les DIP à l'attention des MDPH](#) / IRIS

[Vivre avec une maladie rare en France](#) / Orphanet

[Les fiches pratiques](#) / France Assos Santé

Les fiches “en facile à lire et à comprendre” / CNSA

La transition ados-adultes
www.la-suite-neckers.aphp.fr

Les numéros utiles

Informations, soutien, partage d'expérience

• **Sur les DIP - IRIS :**

info@associationiris.org

03 83 64 09 80

Groupe Facebook “Parlons DIP”

• **Sur les maladies rares :**

Maladies Rares Info Services

01 56 53 81 36

• **Sur la scolarisation :**

Aide Handicap École

0810 55 55 00

• **Droits, obligations, démarches**
3939

• **Sur toute question juridique**

ou sociale : [Santé Info Droits](#)

01 53 62 40 30

• **Sur le droit des malades :**

[Droits des malades Info](#)

0810 51 51 51

• **Sur le soutien juridique et administratif :**

[Association Juris Santé](#)

04 26 55 71 60

Quelques sites de référence

social-sante.gouv.fr

vosdroits.service-public.fr

mdph.fr

ameli.fr

caf.fr

cnsa.fr

travail-emploi.gouv.fr

handicat.com

education.gouv.fr

eduscol.education.fr

tousalecole.fr

cned.fr

legifrance.gouv.fr



“ J’ai un DICV et je reçois des Ig à l’hôpital. C’est pourquoi mes enfants, Nino 7 ans et Leandro 4 ans, sont suivis depuis tous petits. Depuis juin, ils sont sous antibiothérapie, ils changent d’antibiotiques tous les 10 jours et les deux n’ont pas la même dose. J’ai affiché un tableau excel sur mon frigo pour ne pas me tromper et j’ai des alertes sur mon portable.

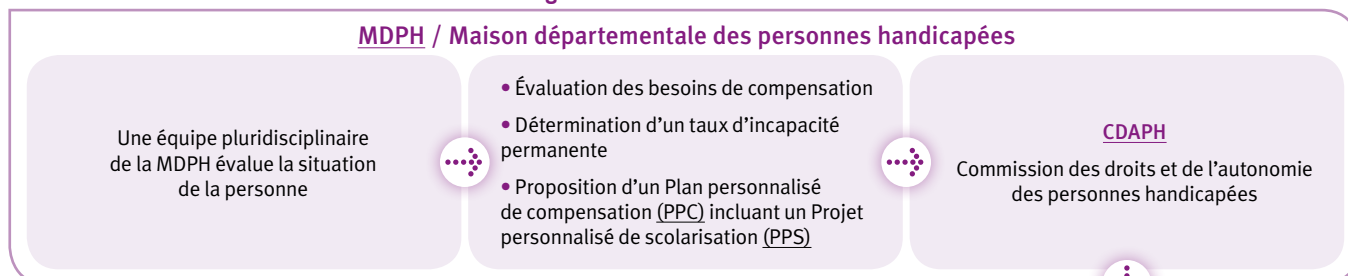
Ma plus grosse difficulté concerne l’école et le quotidien... Nous faisons souvent face à l’incompréhension car cette maladie n’est pas connue et nous ne la portons pas sur notre visage. Lorsque nous allons bien, personne ne peut croire que nous sommes malades ! Pourtant le quotidien est très souvent difficile et nous sommes fréquemment fatigués et malades. »

Fanny et ses enfants

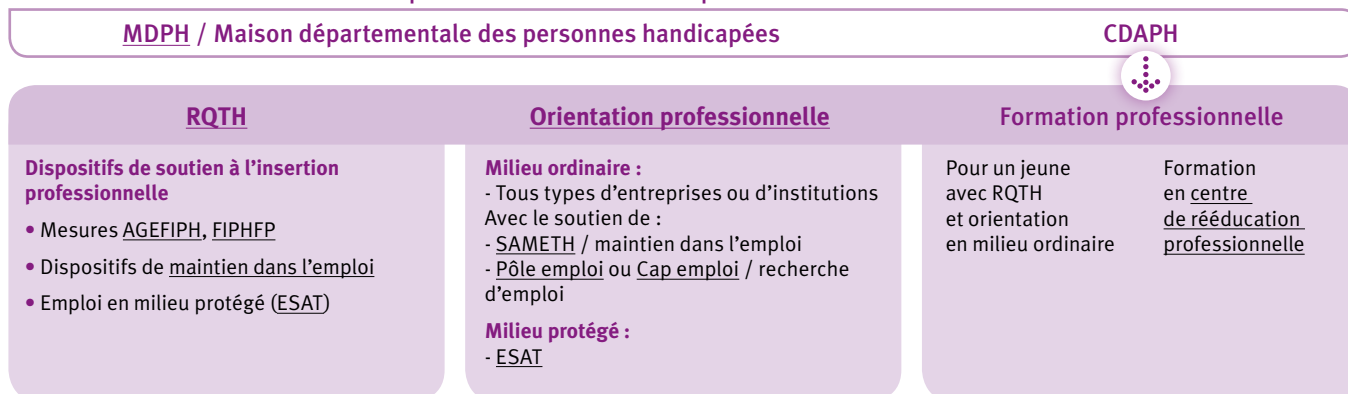


➤ Les aides relevant de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

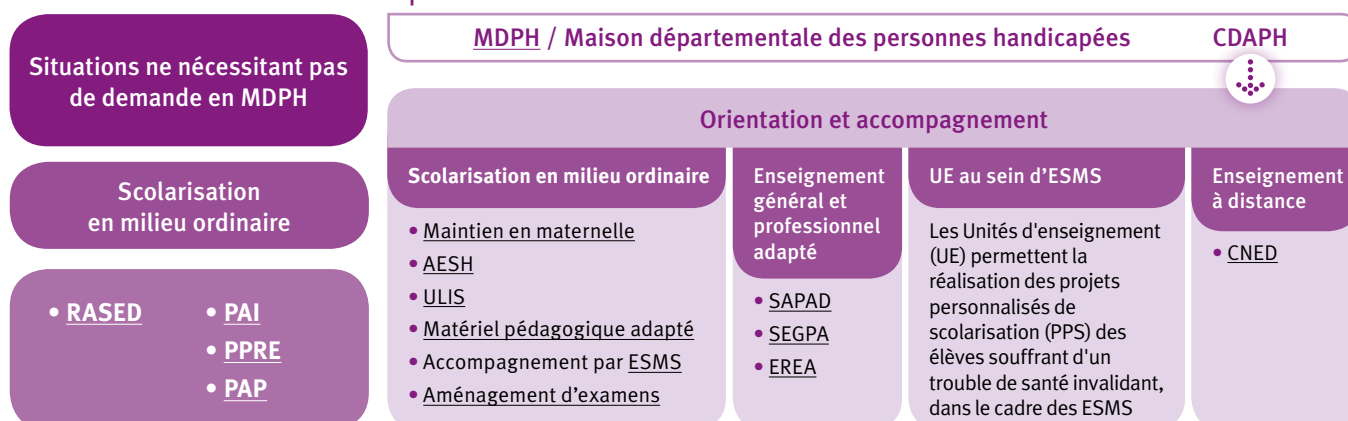
➤ Personne atteinte de DIP : situation générale



➤ Personne atteinte de DIP : parcours d'insertion professionnelle



➤ Personne atteinte de DIP : parcours scolaire



Le nom de ces dispositifs vous permet de faire des recherches sur internet

- **AGEFIPH** : Association nationale de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées.
- **AESH** : Accompagnant d'élève en situation de handicap.
- **CNED** : Centre national d'enseignement à distance.
- **EREA** : Établissements régionaux d'enseignement adapté.
- **ESAT** : Établissements et services d'aide par le travail.

- **ESMS** : Établissement ou service médico-social.
- **FIPHP** : Fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées dans la fonction publique.
- **PAP** : Plan d'accompagnement personnalisé.
- **PAI** : Projet d'accueil individualisé.
- **PPRE** : Programme personnalisé de réussite éducative.
- **RASED** : Réseau d'aide spécialisées aux élèves en difficulté.

- **SAMETH** : Service d'appui au maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés.
- **SAPAD** : Services d'Assistance Pédagogique À Domicile.
- **SEGPA** : Section d'enseignement général et professionnel adapté.
- **UE** : Unité d'enseignement.
- **ULIS** : Unités localisées pour l'inclusion scolaire.



➤ À quoi sert une association de patients ?

Il y a les droits qui existent, l'enjeu est qu'ils soient connus et appliqués, il y a les besoins non couverts, l'enjeu est d'en faire reconnaître la réalité et la légitimité. Il y a les problèmes qui existent... et la nécessité de connaître, de partager... Les besoins sont immenses, l'essentiel est d'avancer.

C'est ce à quoi s'emploie chaque jour IRIS. Sans relâche ! Faire cause commune est essentiel, dans les maladies rares plus encore ! **Alors... Engagez-vous. Participez selon vos possibilités, vos moyens, adhérez bien sûr, et avec nous, relevez le défi des 10 travaux d'IRIS !**

Vivre avec un DIP : les 10 travaux d'IRIS

1 - L'accès aux aides

- Une reconnaissance des DIP en tant que maladie chronique dans l'accès aux dispositifs d'aide aux patients et à leur famille (ALD, MDPH, assurance maladie, CAF...)
- Des délais de mise en œuvre et de remboursements compatibles avec la réalité des besoins et des soins.
- Une équité territoriale dans l'accès aux aides.

2 - L'accès aux traitements

- L'intégration, dans les appels d'offre des hôpitaux, des besoins des patients, soit une palette d'Ig, médicaments biologiques, pour :
 - faire face aux problèmes individuels de tolérance,
 - disposer de concentrations différentes afin de limiter le poids du traitement chronique pour les personnes utilisant des doses importantes.
 - faire face aux possibles pénuries liées à des risques sanitaires, industriels ou de marché.
- Pour les thérapies innovantes, notamment la thérapie génique, faire voyager les médicaments et non les patients.

3 - La prise en compte de la qualité de vie

- Lors de l'attribution d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un nouveau médicament, prendre également en compte le service qu'il rend en termes de qualité de vie qui contribue à une meilleure observance.
- Un droit à l'oubli pour les patients ayant connu des thérapies curatives.
- Un accès à l'emprunt bancaire sans majorations infondées.
- La délivrance des Ig appropriée pour les patients à domicile (plus de voyage à l'hôpital).

4 - L'accompagnement et le soutien

- La prise en compte des besoins d'accompagnement des patients confrontés à la chronicité du poids qui repose sur les aidants familiaux.
- L'intégration du temps d'accompagnement au moment de faire valoir ses droits à la retraite.

5 - Vivre avec un DIP tout au long de la scolarité

La prise en compte de la chronicité de la maternelle à l'université : la gestion des problèmes quotidiens (régimes alimentaires, fatigabilité, restriction d'activité...), des examens, des absences, des hospitalisations...

6 - Vivre avec un DIP en milieu professionnel

La prise en compte de la maladie au travail, tant dans la possibilité de travailler, que d'aménager le poste ou le temps de travail, l'âge de la retraite.

7 - Le parcours de soin : pour une approche globale

- La prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale, orchestrée par un médecin référent (immunologiste), en équipe de médecins, paramédicaux, travailleurs sociaux.
- Une gestion de la maladie tout au long de la vie, avec un soin particulier porté à la transition adolescent-adulte et au vieillissement.

8 - L'éducation thérapeutique des patients

- Une véritable ambition pour l'éducation thérapeutique, avec en perspective l'autonomie des patients et une alliance thérapeutique avec les professionnels de santé.
- La diffusion d'une information, vulgarisée, répétée, actualisée, intégrant les recherches internationales.

9 - CEREDIH : les centres de références, les registres

- Conforter les centres de références maladies rares : le CEREDIH et, depuis peu, le Centre de référence des neutropénies concourent à une amélioration drastique du diagnostic et de la prise en charge des DIP, de l'épidémiologie et de la recherche grâce aux registres et offrent une exemplarité en Europe.

10 - Le dépistage néonatal

- Une mise en place généralisée du dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères suite aux résultats de l'étude Depistrec.