

# Prévention du risque infectieux dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires

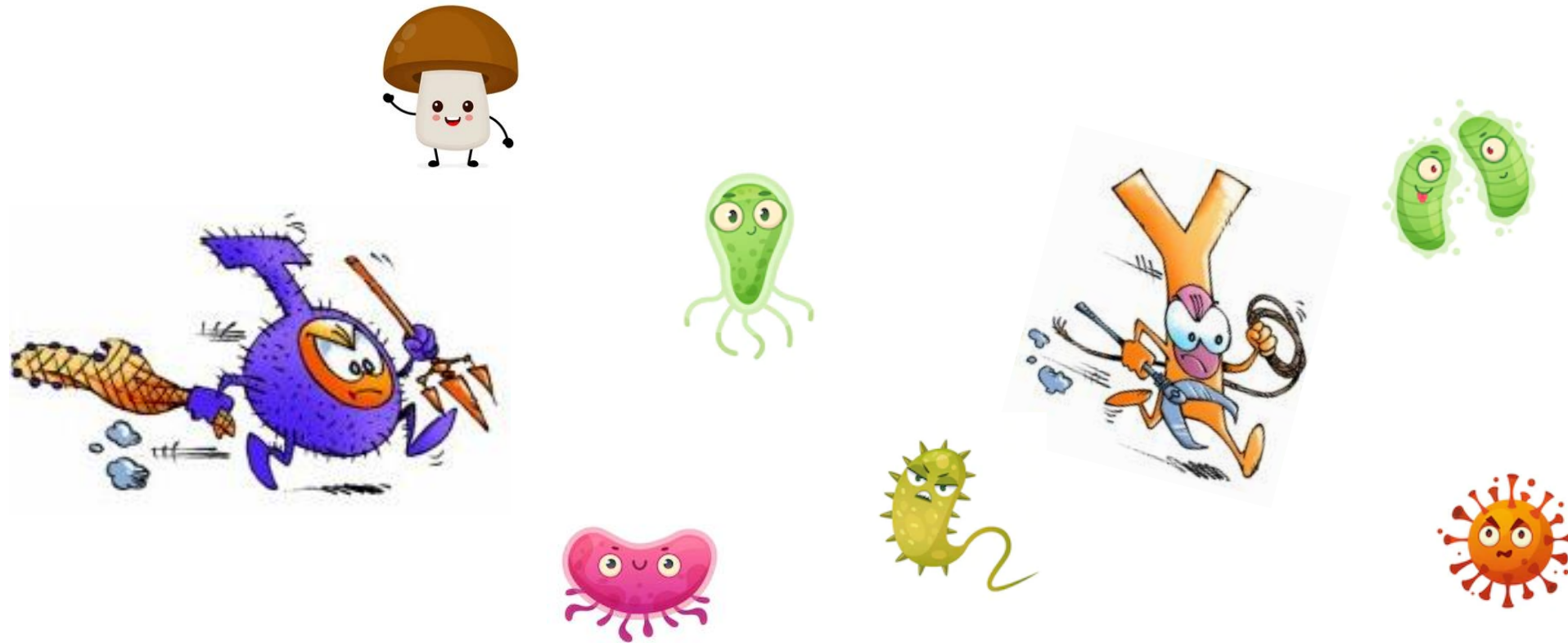
Dr Alexandra Serris  
Praticienne hospitalière universitaire  
Service de maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Necker

# Selon le type de déficit immunitaire

---

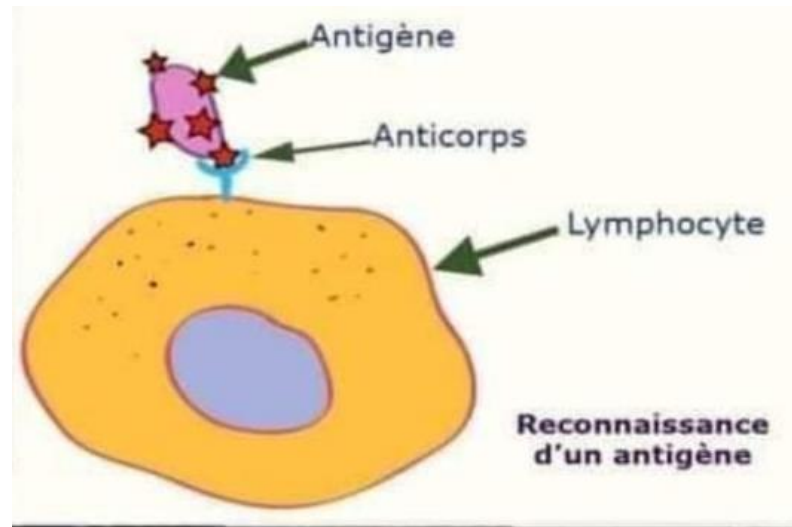
- Primitifs, héréditaires
- Secondaires, acquis
  - Liés à des traitements
    - chimiothérapies
    - ttt immunosuppresseurs
  - Liés à une pathologie sous-jacente
    - hémopathie
    - Infection par le VIH

- Infections : cause majeure de morbi mortalité
  - intérêt des prophylaxies
- Adaptées/efficaces
- Bien tolérées
- Impact écologique faible

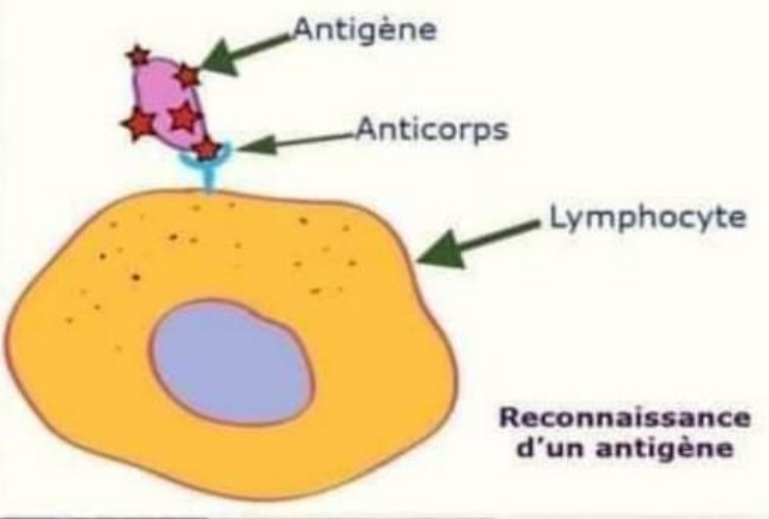


Chaque type de déficit immunitaire expose à un profil particulier d'infection

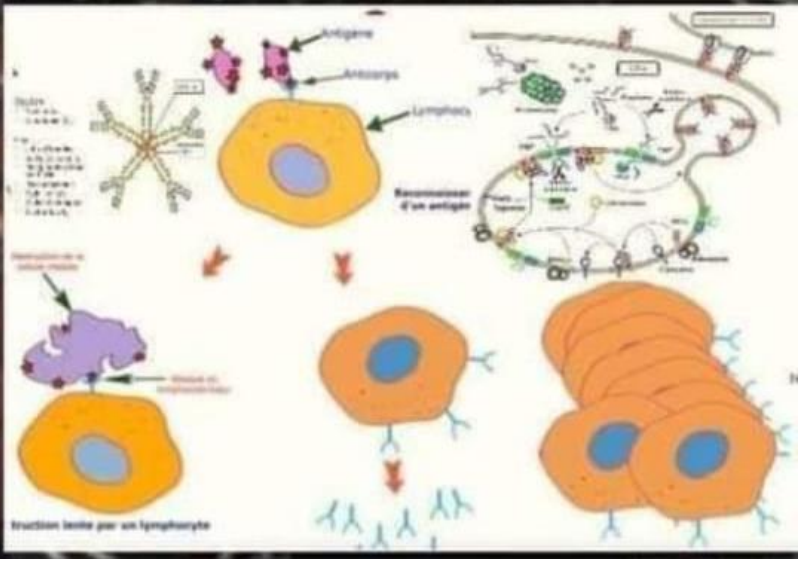
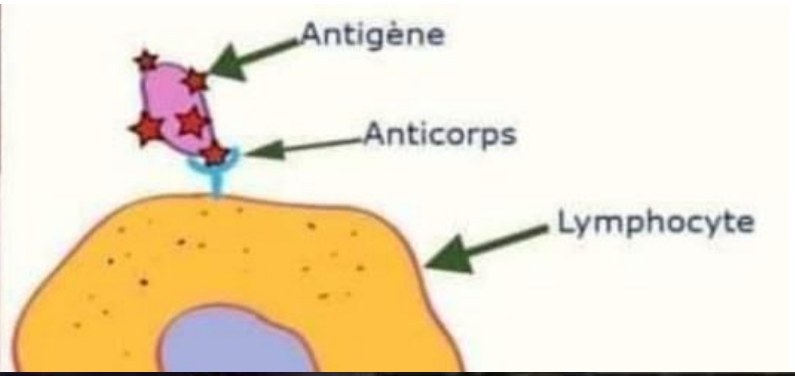
- Connaître l'immunologie pour comprendre les maladies infectieuses

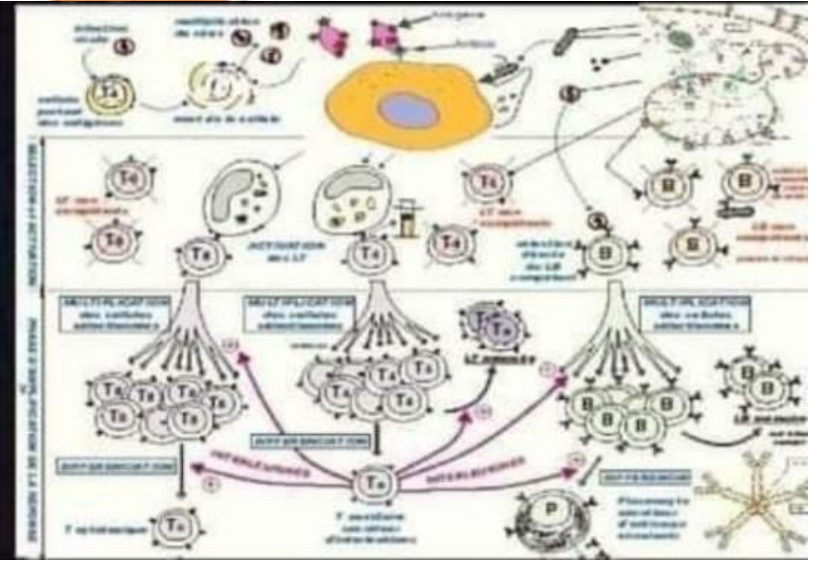
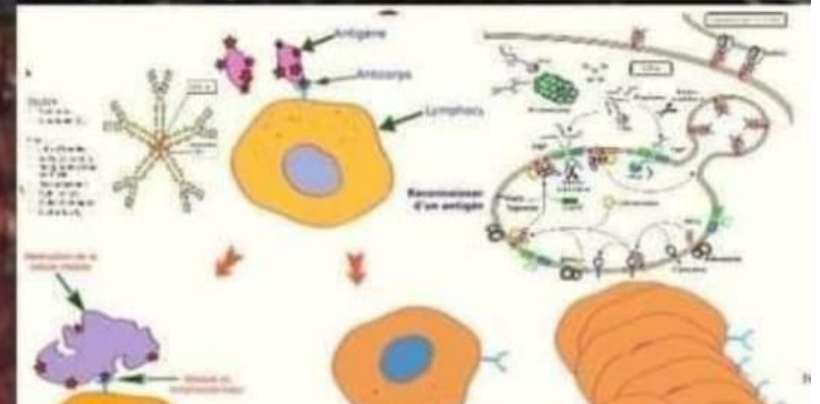
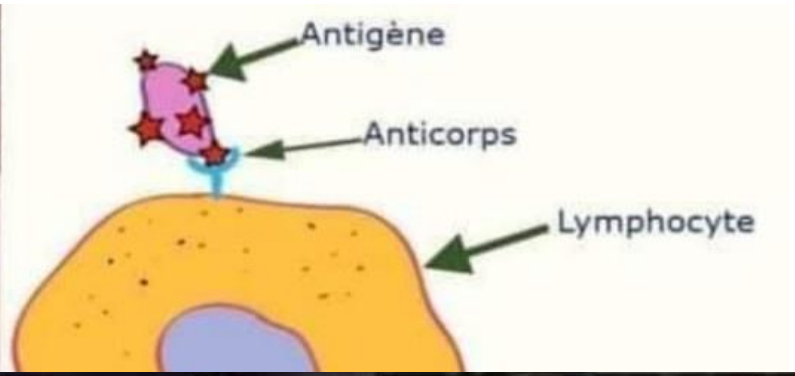


C'est trop simple l'immuno

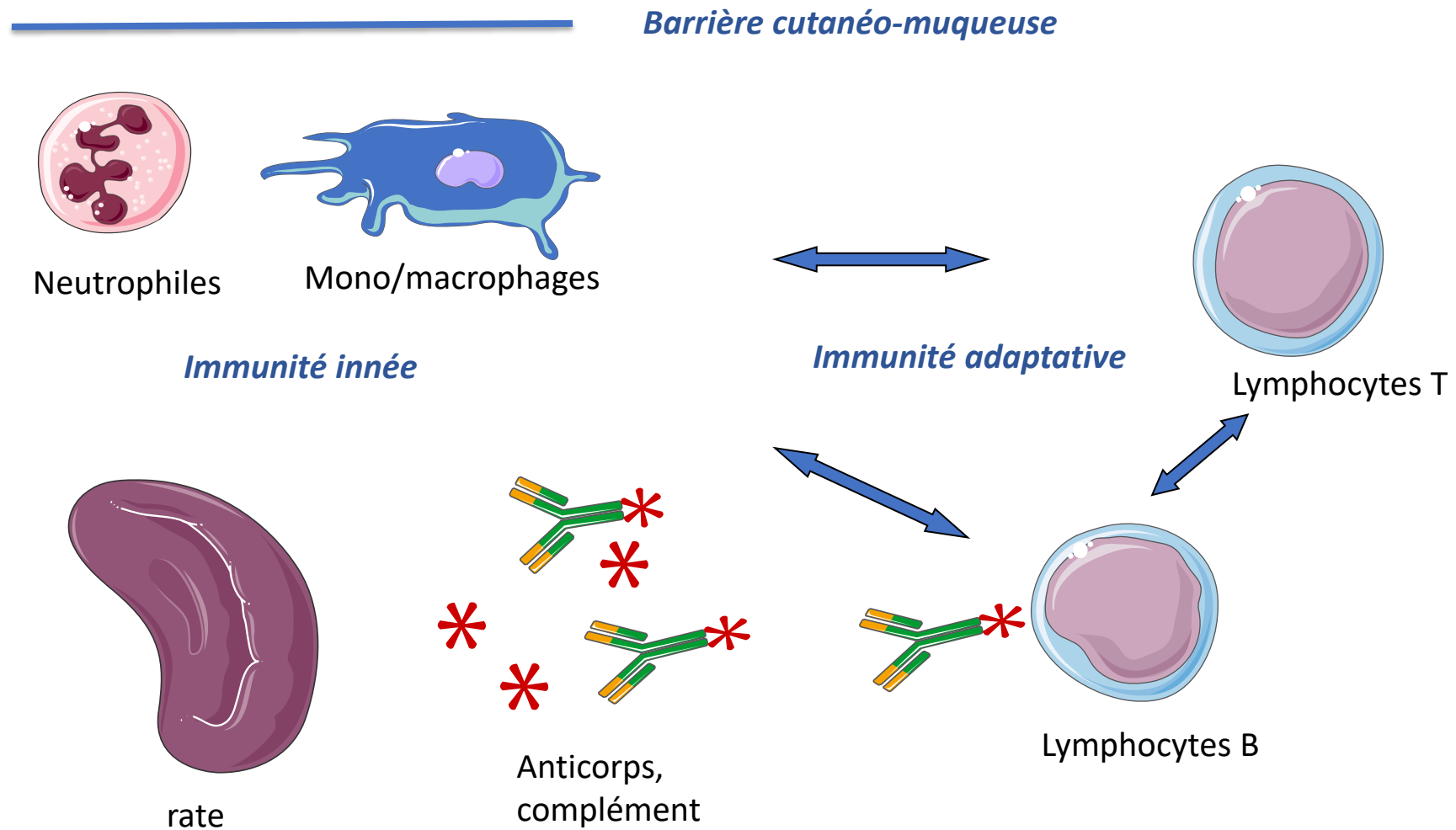


C'est trop simple

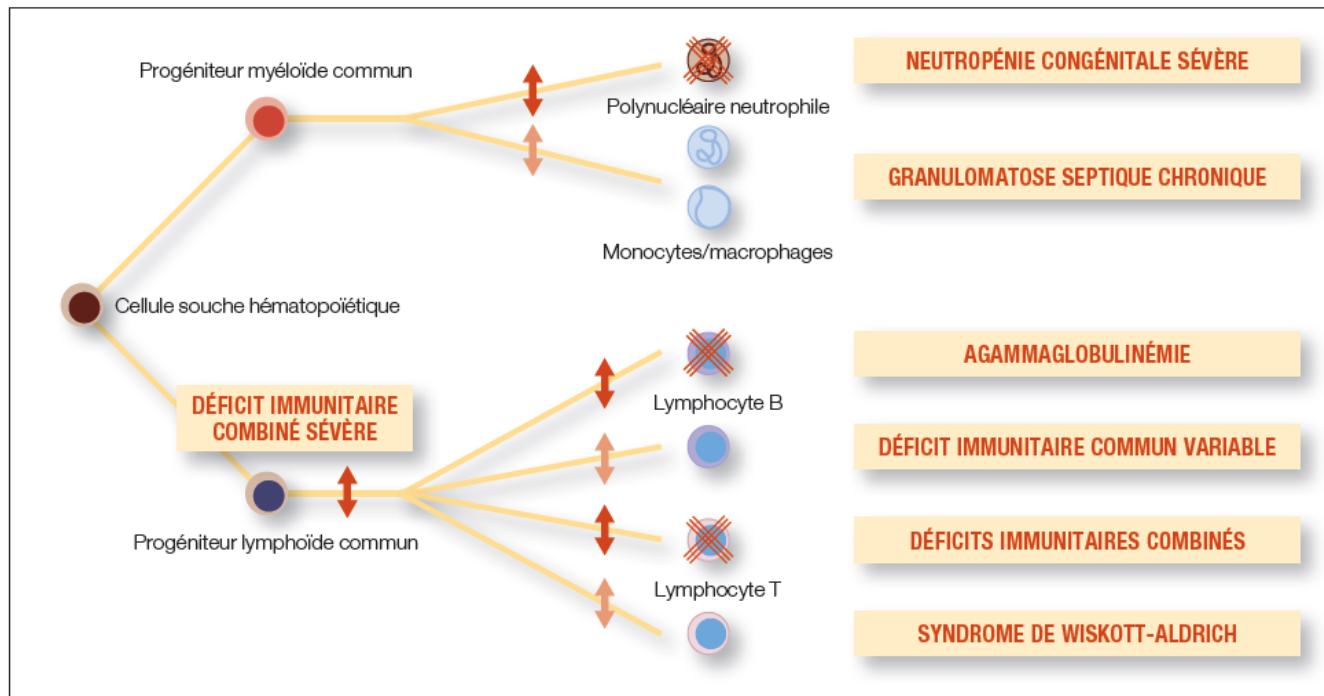




# Le système immunitaire



## Les déficits immunitaires primitifs

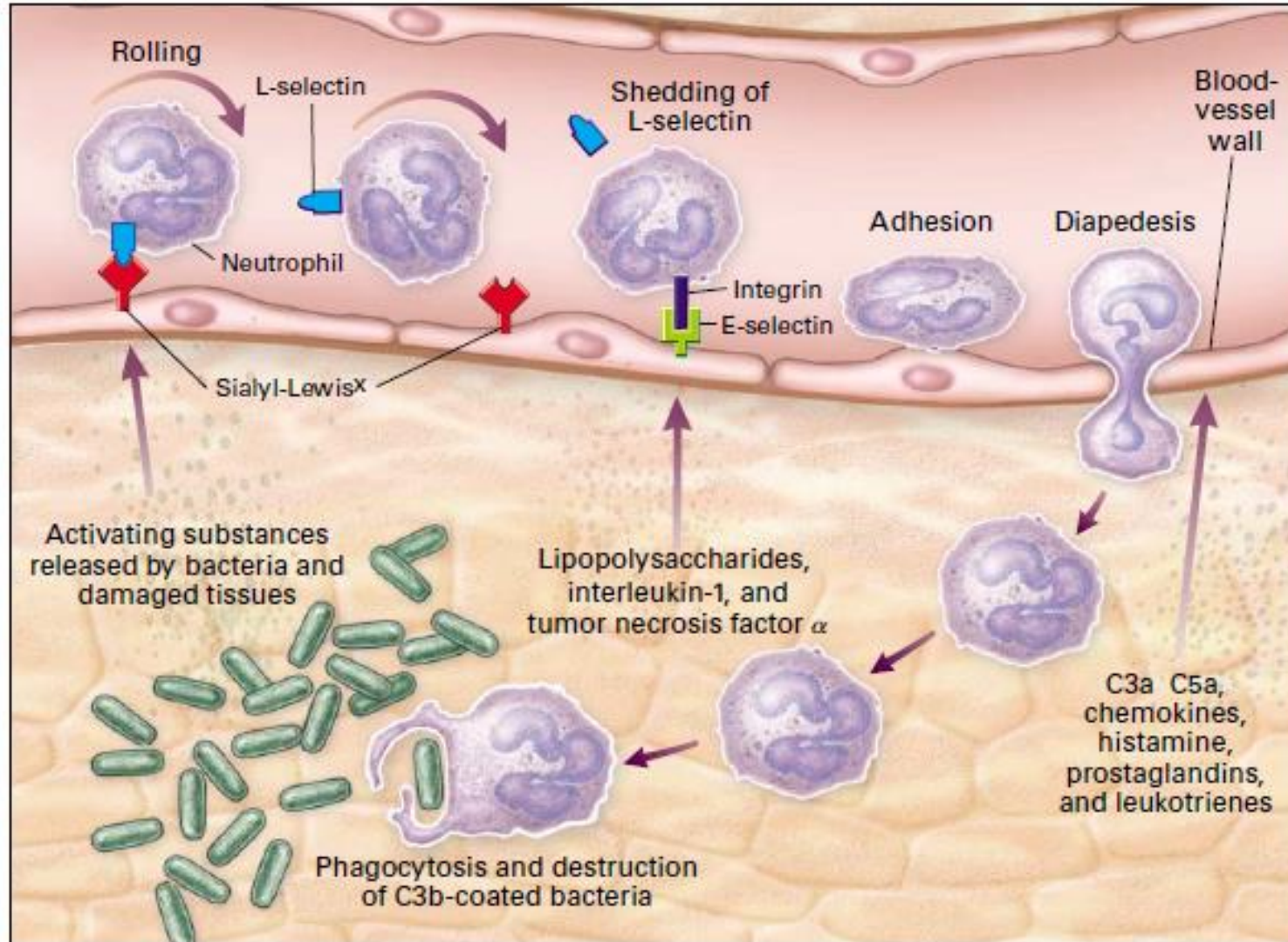


**FIGURE 2.** Mécanismes physiopathologiques des déficits immunitaires primitifs (↯ : mutations bloquant le développement d'une lignée ; ↱ : mutations interférant avec la fonction des cellules).

## Les modèles animaux

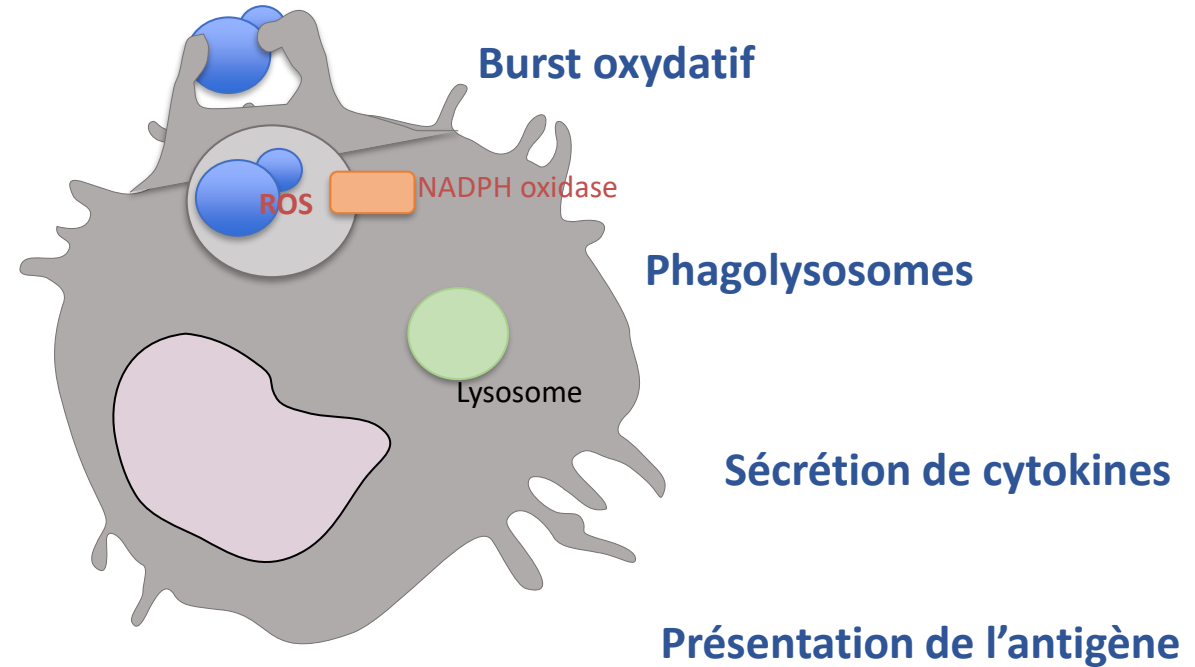
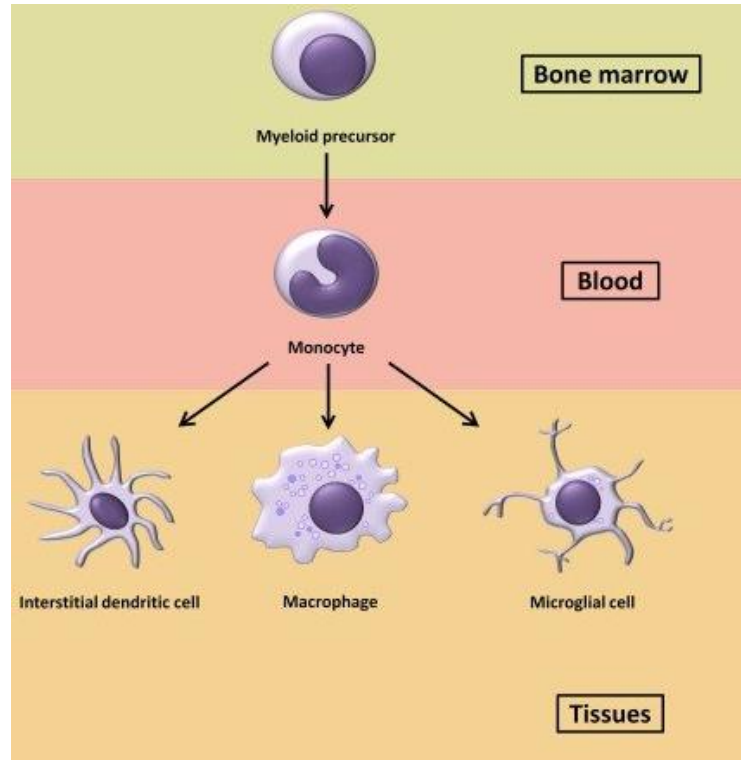


# Les polynucléaires neutrophiles



**Rôle dans la défense contre les bactéries extra-cellulaires et les champignons (reconnaissance via les PRR – dont les TLR)**

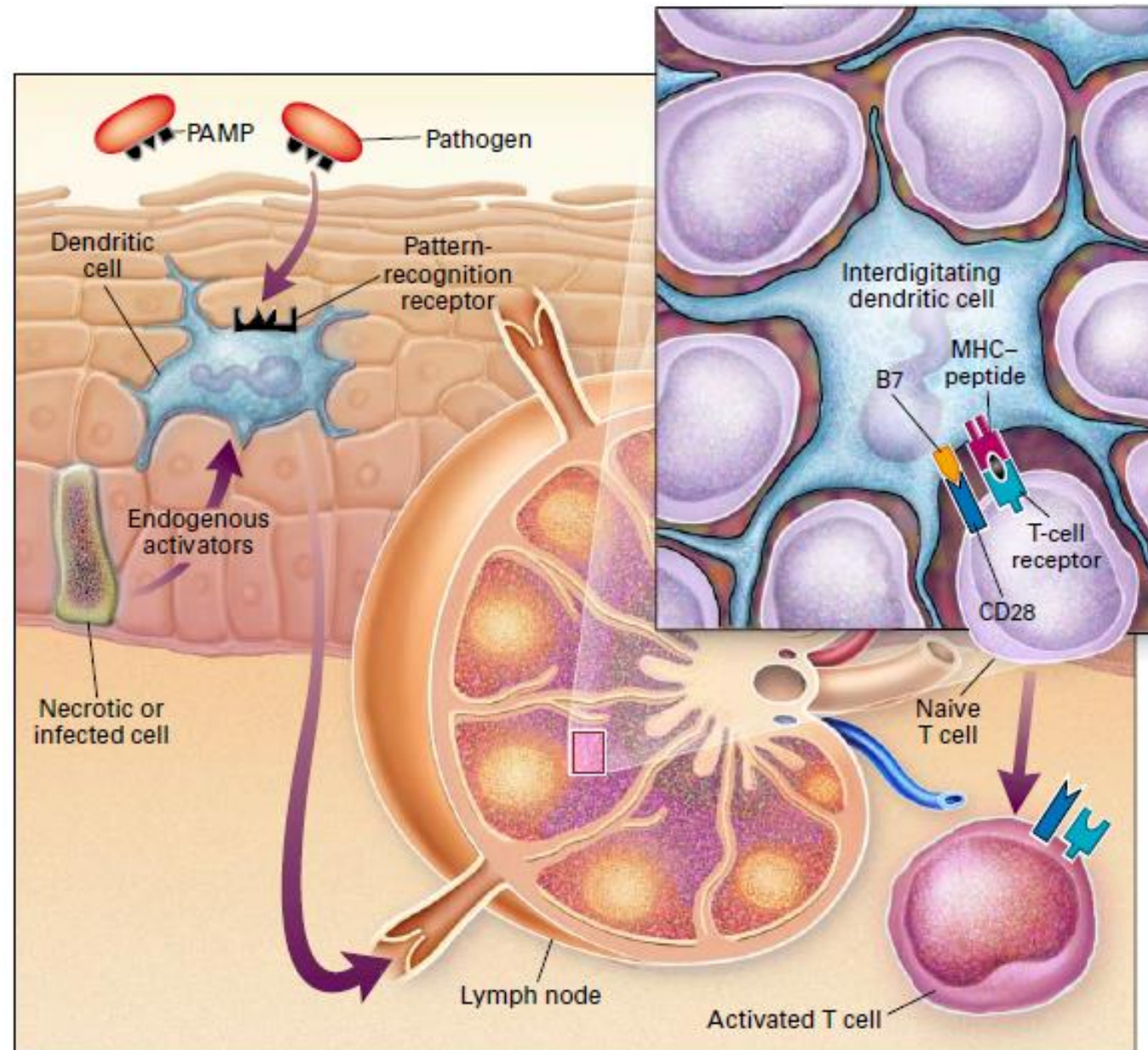
# Les monocytes/macrophages



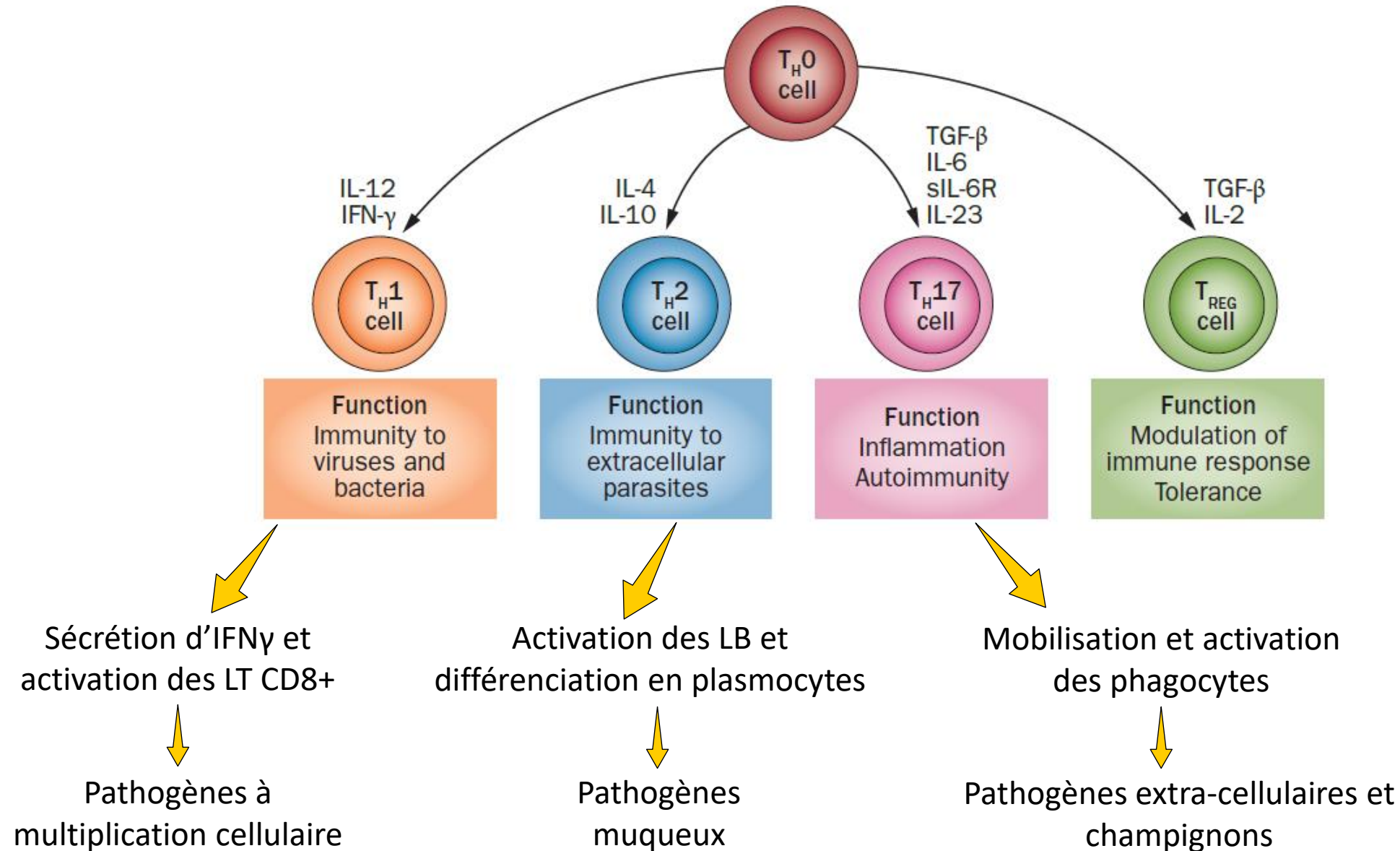
**Rôle dans la défense contre les pathogènes intracellulaires (mycobactéries, etc...) et les champignons**

**Élimination des PNN apoptotiques, des débris cellulaires et bactériens**

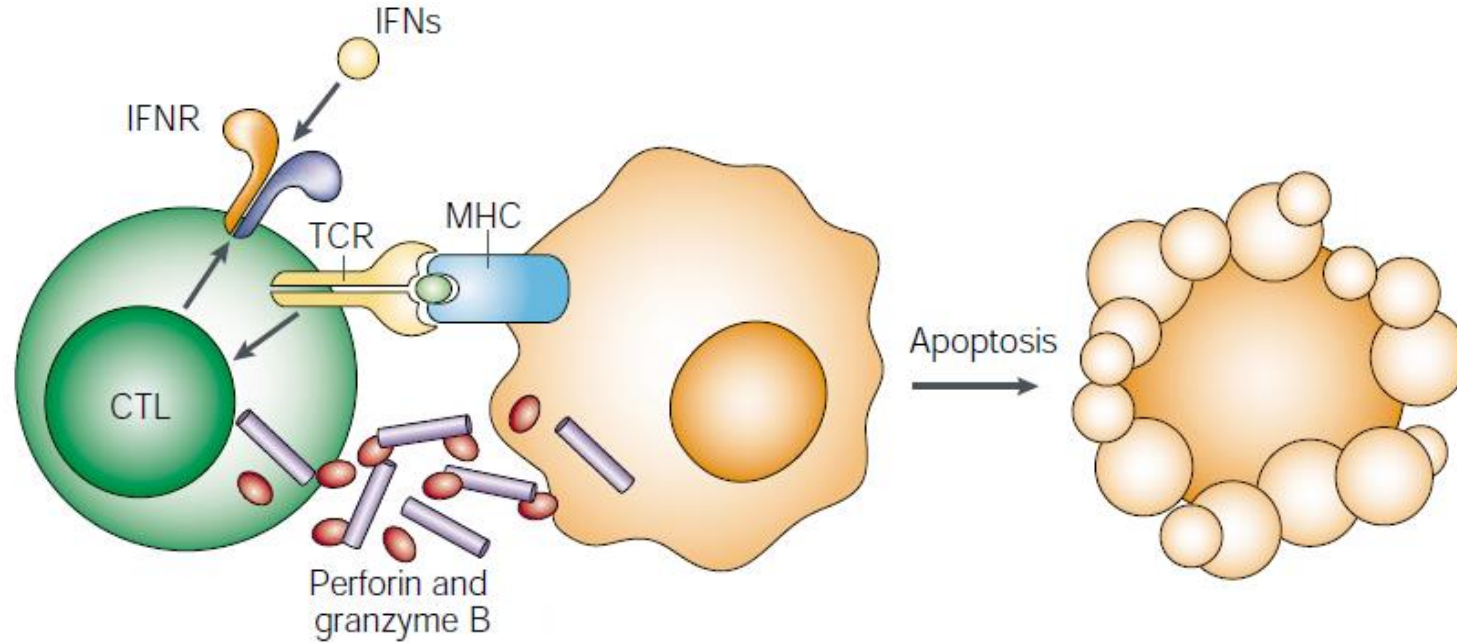
# Les lymphocytes T



# Les lymphocytes T CD4



# Les lymphocytes T CD8



**Défense contre les bactéries intra-cellulaires et surtout les virus**

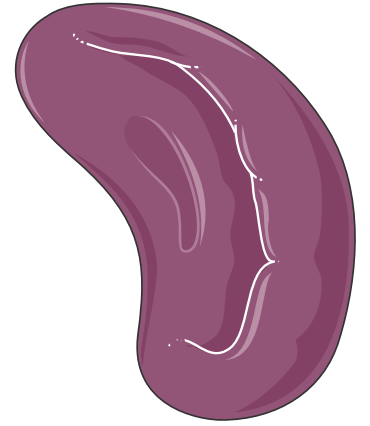
# Les lymphocytes B

---

## Rôles des Ig de type IgG, IgA et IgM :

- neutralisation des toxines (diphthérie, tétanos)
  - Opsonisation (surtout des bactéries à développement extracellulaire rapide : cocci à Gram positif, entérobactéries)
  - Activation du complément (bactéries à Gram négatif : Neisseria+++, à un moindre degré des entérobactéries)
  - ADCC
  - Neutralisation des virus
- IgA : rôle dans l'immunité des muqueuses (inhibition de l'adhérence des bactéries aux muqueuses et donc de l'invasion bactérienne)

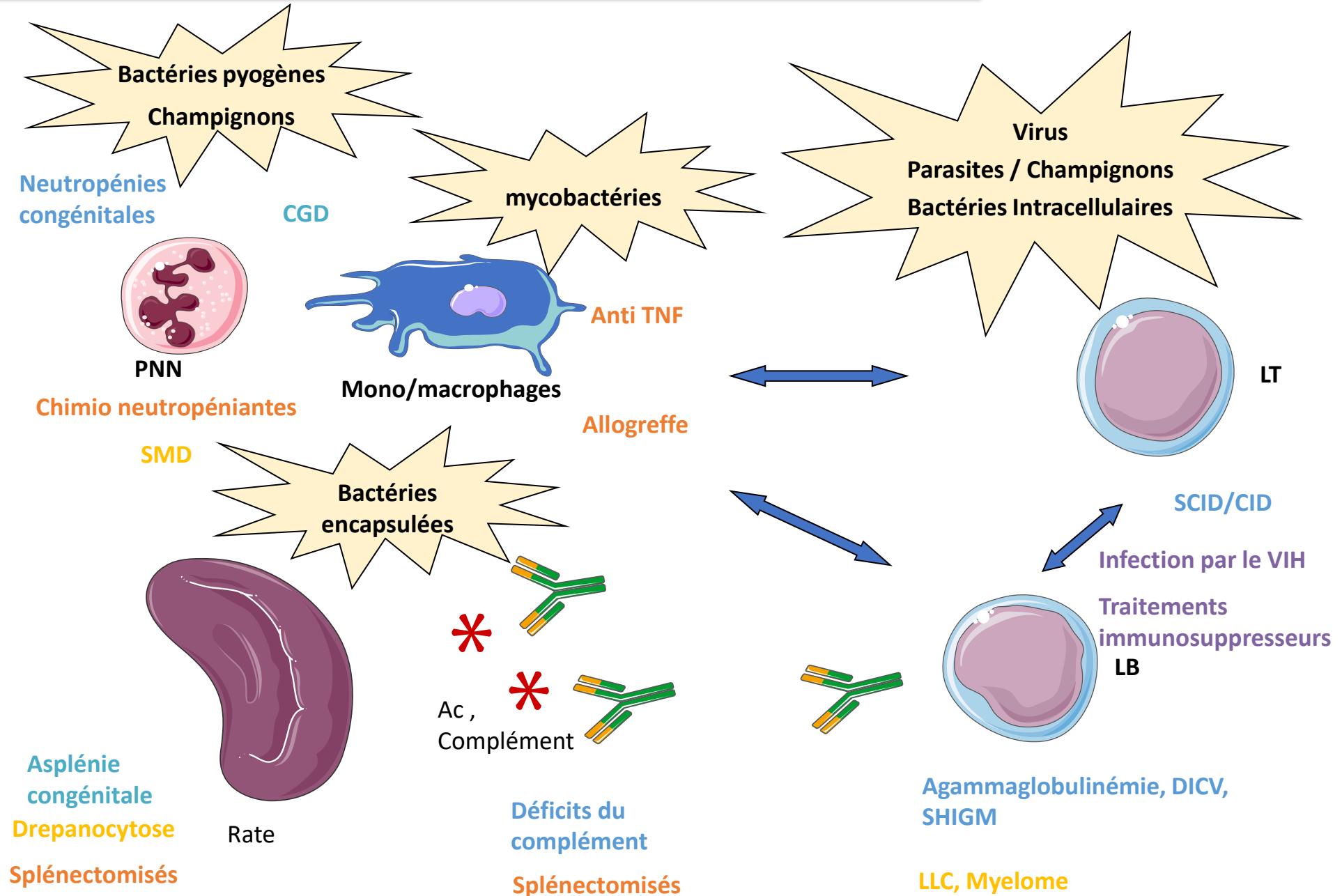
**Rôle dans la protection des bactéries  
extracellulaires (notamment encapsulées)  
et les virus**



## Double fonction :

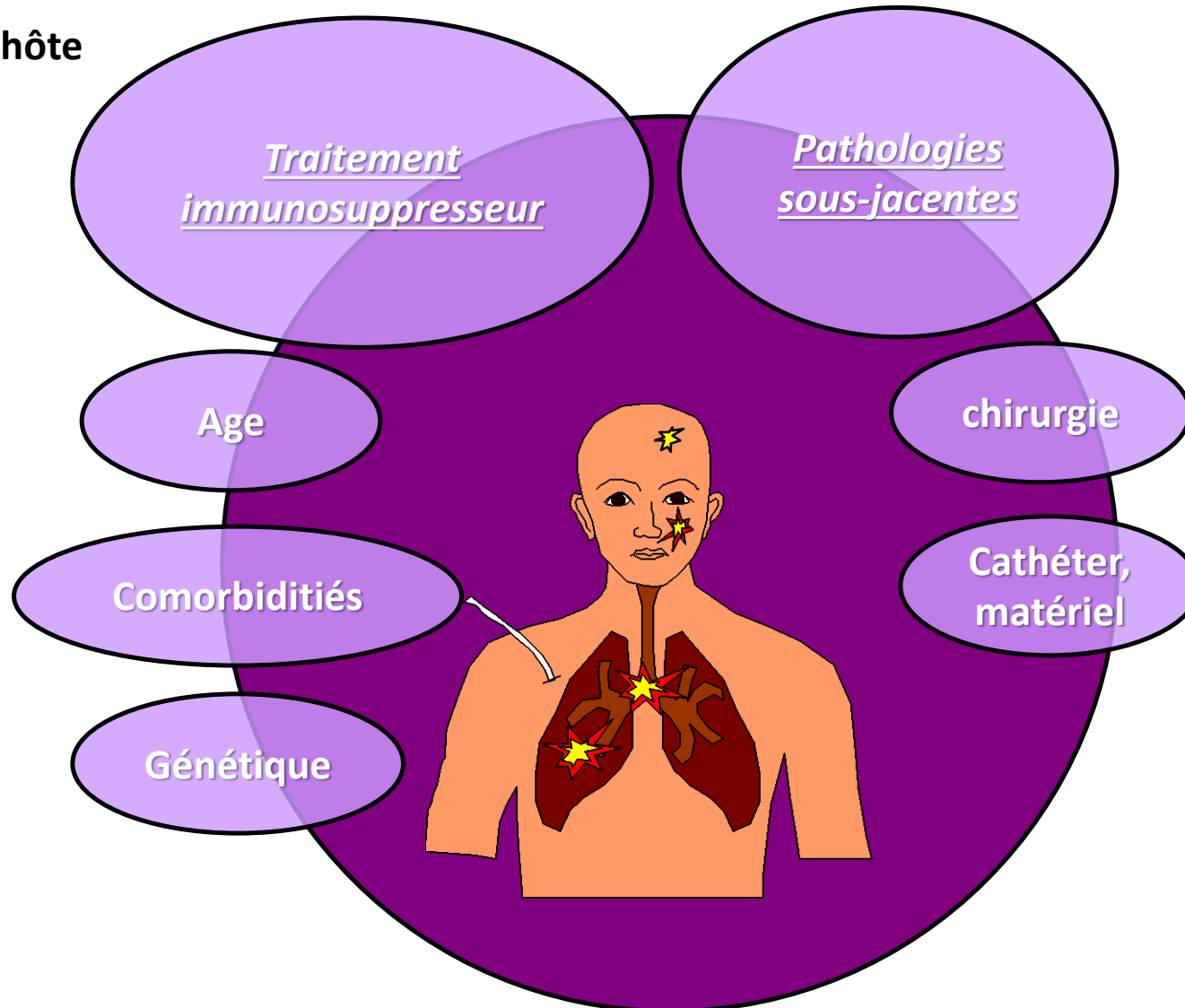
- Macrophages : phagocytose des bactéries circulantes opsonisées par les IgG
- Maturation LB et LT après stimulation antigénique :
  - Antigènes transportés par le sang capturés par les cellules présentatrices d'antigène présentes dans la rate
  - Synthèse d'IgM par les LB de la zone marginale (thymus indépendants) capables d'opsoniser les bactéries encapsulées (résistantes à l'opsonisation par le complément)

# Selon le type de déficit immunitaire

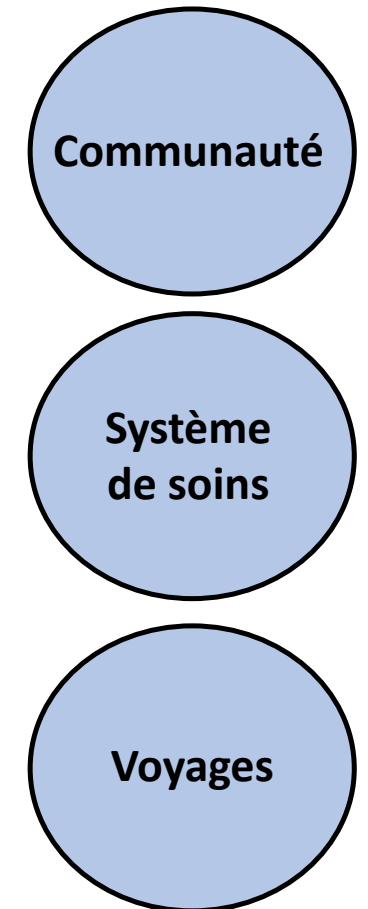


# La susceptibilité aux infections dépend de...

## Facteurs d'hôte



## Facteurs d'exposition



# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimioprophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimioprophylaxie

- ✓ **Antibioprophylaxie**
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Antibioprophylaxie : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection	
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie	→ BGN, CG+
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés		→ Germes encapsulés
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome	→ Germes encapsulés/ Pyo
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH	
Déficits compléments	Eculizumab		→ Meningo

# Antibioprophylaxie : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection	
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie	→ BGN, CG+
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés		→ Germes encapsulés
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome	→ Germes encapsulés/ Pyo
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH	
Déficits compléments	Eculizumab		→ Meningo

## Molécules utilisées

	Pour	Contre
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spectre large sur les entérobactéries</li><li>- Bonne tolérance hémato</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sélection souches R quinolones</li><li>- Tendinopathies</li><li>- Photosensibilité</li></ul>
Cotrimoxazole	<ul style="list-style-type: none"><li>- BGN + Staph</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tolérance hémato</li><li>- Allergie</li><li>- Anomalies bilan hépatique</li></ul>

---

## Neutropénies chimio-induites

L'incidence des infections varie selon :

- **la durée de neutropénie**
  - Chimio K solides, lymphomes: quelques jours
  - Induction LA : 3-4 semaines
  - Défaut fonctionnel PNN: plusieurs années
- **les facteurs associés**
  - Présence de KT
  - Lésions muqueuses

## Neutropénies chimio-induites de longue durée

- 1 large essai randomisé double aveugle (> 7j neutropénie attendus)
- 760 patients : LA (50%), autogreffes (45%)
  - Levofloxacin vs placebo : du début de la chimio à la sortie d'aplasie
  - Diminution absolue du risque de :
    - Episode fébrile -20%
    - Infection documentée -17%
    - Bactériémie -16%
    - Bactériémie à BGN -7%
  - Pas de différence significative sur les décès: 3 vs 5%
  - Un épisode fébrile est évité en traitant 5 patients

## Neutropénies chimio-induites de courte durée

- 1 large essai randomisé double aveugle (bas risque, neutropénie < 7 jours)
  - 1500 patients, sein, poumon, testicule, lymphome
  - Levofloxacine vs placebo
  - Diminution absolue du risque de
    - Episode fébrile: 11 vs 15%
    - Hospitalisation : 16% vs 22%
  - Pas de différence significative sur:
    - Sepsis: 1% Lévo – 2% placebo
    - Décès: 0,5% dans chaque groupe
  - Un épisode fébrile est évité en traitant 70 patients (par cycle)
  - Pas d'évaluation des résistances

## Neutropénies chimio-induites: recommandations

Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update

*Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth V. Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers*

- Neutropénie courte durée < 7 jours: pas antibioprophylaxie
- Neutropénie longue durée : antibioprophylaxie par quinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine)
- Monitorer l'émergence de résistances

Effet sur la résistance à la colonisation? Colite clostridium?

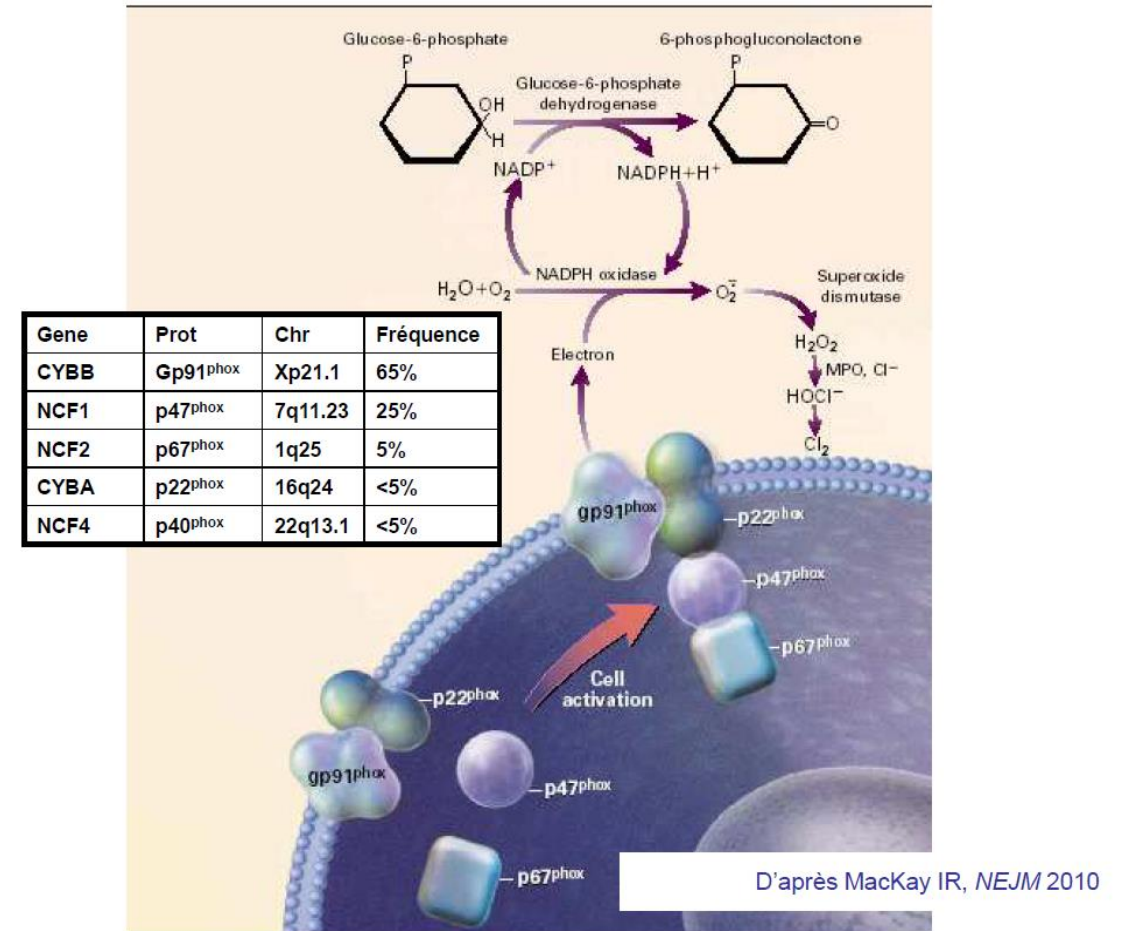
## Neutropénies chimio-induites: critique des recommandations

2 essais contrôlés randomisés et 12 études observationnelles publiés entre 2006 et 2014 : prophylaxie par FQ :

- Réduction des bactériémie (OR poolé 0,57 (IC 0,43-0,74) et des épisodes de neutropénie fébrile (OR poolé 0,32 (IC 0,2-0,5))
  - Pas d'effet sur la mortalité (OR poolé 1,01 (IC 0,73-1,41))
  - Augmentation du risque de colonisation ou d'infection à souche FQ-R ou multi-R dans certaines études
- Bénéfice à mettre en balance avec le risque de toxicité et le risque d'émergence de résistance

# Granulomatose septique chronique

- Maladie génétique récessive le plus souvent liée à l'X
- 1/250 000 naissances vivantes
- Anomalie du complexe NADPH-oxydase, responsable du burst oxydatif des PNN et des phagocytes monoclucclés :
  - Absence de production des dérivés actifs de l'oxygène (radicaux libres) : défaut de bactéricidie des micro-organismes phagocytés.



# Granulomatose septique chronique

---

- Atteinte granulomateuse pseudo-tuberculeuse multiviscérale
- Infections imprévisibles, récidivantes, traînantes et peuvent siéger dans tous les organes
  - Pneumopathies, adénites, abcès cutanés, hépatiques, cérébraux, infections gastro-intestinales, infections urinaires, ostéomyélites, Septicémies

## Bactéries

- *Staphylococcus aureus*
- *Burkholderia cepacia*
- *Entérobactéries*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Nocardia sp.*
- *Actinomyces sp.*
- *Granulibacter bethesdensis*

## Champignons (>40% patients)

- *Aspergillus fumigatus, A. nidulans*

## Mycobactéries

- BCGites disséminées

Pas de sensibilité particulière vis-à-vis des virus, parasites et bactéries catalase négative (streptocoques) ou à développement intracellulaire

## CGD: antibioprophylaxie

- **Triméthoprime-Sulfamethoxazole:**
  - diminution de plus de 50% des infections bactériennes sous cotrimoxazole au long cours dans plusieurs études rétrospectives
    - *Weening et al. J Pediatr 1983 (n=11) / Mouy et al., J Pediatr 1989 (n=48) / Margolis et al., J Infect Dis 1990 (n=36) / Liese et al., J Pediatr 2000 (n=39)*
  - posologie : bactrim forte 1 cp/j (par analogie avec la dose ayant montré une diminution des infections bactériennes chez les patients VIH)
- **Aucune autre antibioprophylaxie évaluée**

# Neutropénie chronique primitive

---

- Rare
- Définition : PNN < 0,5 G/L sans étiologie identifiée

## Registre français prospectif : 108 patients

- Neutropénie idiopathique *stricto sensu*
- Auto-immune
- Associée à un clone T (hors leucémie à LT à grains)
- Âge médian au diagnostic : 28 ans; 78% de femmes
- Diagnostic fortuit dans 60% des cas
- Au cours du suivi : 60% infections, 25% d'infection sévère, 0,9% infections fongiques
- 20% pathologies auto-immunes associées
- Pas de complication maligne

# Neutropénie chronique primitive

---

- Risque infectieux bactérien (infections muqueuses ++) : élevé si neutropénie congénitale, moyen si neutropénie cyclique, faible si neutropénie auto-immune
- Antibioprophylaxie par Bactrim (éviter l'administration prolongée de FQ)
- G-CSF :
  - 1 essai randomisé : diminution de 50% de la fréquence des épisodes infectieux
  - Peu de données sur l'impact à long terme (risque de SMD/LA ?)
  - Plutôt en période infectieuse aiguë

# Antibioprophylaxie : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection	
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie	→ BGN, CG+
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés		→ Germes encapsulés
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome	→ Germes encapsulés/ Pyo
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH	
Déficits compléments	Eculizumab		→ Meningo

## Les étiologies d'asplénie

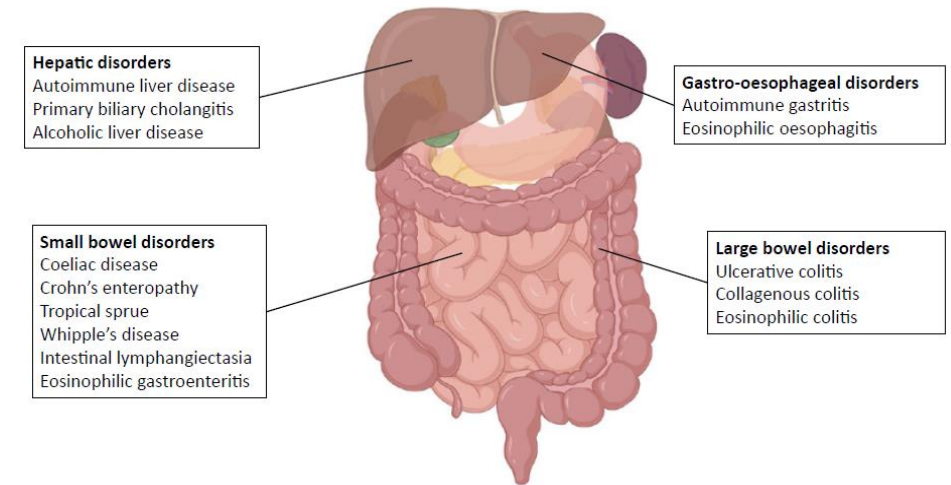
**Asplénie congénitale ou acquise  
(splénectomie)**

**Asplénie fonctionnelle : souvent méconnue !**

<b>Congenital</b>	<b>Rheumatologic</b>
Isolated congenital asplenia	SLE
Heterotaxy syndrome	Hashimoto thyroiditis
APECED	Graves disease
Stormorken syndrome	Multiple sclerosis
<b>Hematologic/oncologic</b>	Rheumatoid arthritis
Sickle hemoglobinopathies	Sarcoidosis
Hereditary spherocytosis	Wegener granulomatosis
Leukemia	Goodpasture syndrome
Lymphoma	Sjögren syndrome
Systemic mastocytosis	Glomerulonephritis
Chronic myeloproliferative disorders	<b>Immunologic</b>
Fanconi syndrome	Severe combined immune deficiency
Hematopoietic cell transplant	C2 deficiency
Graft-versus-host disease	IRAK-4 deficiency
<b>Gastrointestinal</b>	IgG2-IgG4 deficiency
Celiac disease	IgA deficiency
Inflammatory bowel disease	<b>Infectious disease</b>
Autoimmune atrophic gastritis	Human immunodeficiency virus/AIDS
Autoimmune enteropathy	<b>Miscellaneous</b>
Eosinophilic gastrointestinal disorders	Amyloidosis
Whipple disease	<b>Circulatory</b>
Intestinal lymphangiectasia	Splenic artery thrombosis
<b>Hepatic</b>	Splenic vein thrombosis
Autoimmune hepatitis	Celiac artery thrombosis
Liver cirrhosis	<b>Iatrogenic</b>
Alcoholic liver disease	High-dose corticosteroids
Primary biliary cirrhosis	Methyldopa
Primary sclerosing cholangitis	Total parental nutrition
	Splenic irradiation

*Adapted from* William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology* 2007;12(1): 1-13; and Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378(9785):90.

## Maladies gastro-intestinales



### Maladie coeliaque

- 19% si non compliquée
- 59% si association avec une pathologie auto-immune
- 80% si lymphome T
- Cohorte Suisse : augmentation du risque d'infection à *S. pneumoniae*

### MICI

- 30% des RCH et 26% des maladies de Crohn
- Augmentation du risque d'infections à *S. pneumoniae*, indépendamment des traitements, et jusqu'à 4 ans avant le diagnostic

## Lupus

- 4-5%
- Mécanisme peu clair : rôle des complexes immuns ? Des anticorps anti phospholipides ?
- Associée à la présence d'une thrombocytose
  
- Augmentation du risque d'infection invasive à pneumocoque chez les patients lupiques/population générale (jusqu'à 13x selon une étude)
  - FdR : hypogamma (<5g/L, ATCD de néphropathie lupique, IS et CTC)

## Risque infectieux

### Bactéries

- Germes encapsulés
  - ***Streptococcus pneumoniae*** ++ (>80% cas)
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Neisseria Meningitidis*
- Germe d'inoculation : *Capnocytophaga canimorsus*
- *Ehrlichia sp*

### Parasites

- *Babesia sp.*
- *Plasmodium sp.*

- Risque d'infection gravissime, d'installation suraiguë, de type septicémie avec état de choc pouvant conduire au décès en quelques heures
- Le risque est plus important dans les 2-3 ans suivant la splénectomie, puis s'estompe sans jamais disparaître.

## Acute infectious purpura fulminans associated with asplenism or hyposplenicism

Kimberley Morine Ward, MD, Julide Tok Celebi, MD, Robyn Gmyrek, MD, and Marc E. Grossman, MD *New York, New York*

Acute infectious purpura fulminans is a rapidly progressive syndrome of hemorrhagic skin necrosis associated with acute infection and disseminated intravascular coagulation. We report 5 cases of purpura fulminans and briefly review the literature. All cases were associated with encapsulated organisms (*Streptococcus pneumoniae* or Group A streptococcus), and 4 of the 5 patients had asplenicism or functional hyposplenicism. (J Am Acad Dermatol 2002;47:493-6.)

**Table II.** Organisms associated with purpura fulminans

<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>4,6,8,10-12,15</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>5,11-14,16-22</sup>
Group A streptococcus <sup>6,14,23-25</sup>
Group B streptococcus <sup>6,11,14</sup>
<i>Streptococcus suis</i> <sup>26</sup>
<i>Staphylococcus albus</i> <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>6</sup>
<i>Haemophilus aegyptius</i> <sup>6</sup>
<i>Rickettsia rickettsii</i> <sup>6</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>6,11</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>6,11,14</sup>
<i>Neisseria catarrhalis</i> <sup>6</sup>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>6,11</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>11</sup>
<i>Enterobacter</i> sp <sup>6</sup>
<i>Pseudomonas</i> sp <sup>11</sup>
<i>Salmonella paratyphi</i> <sup>11</sup>
<i>Pasteurella multocida</i> <sup>11</sup>
<i>Capnocytophaga canimorsus</i> <sup>11,27</sup>
<i>Acinetobacter calcoaceticus anitratus</i> <sup>28</sup>
<i>Vibrio</i> sp <sup>4</sup>
<i>Xanthomonas maltophilia</i> <sup>29,30</sup>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>31</sup>



**Fig 1.** Purpuric macules on tip of nose ("blue nose").



**Fig 2.** Purpuric patches and gangrene on cheek and ear. Stellate-shaped necrosis on cheek.

## Molécules

### Oracilline®

- Efficacité démontrée chez des enfants drépanocytaires (réduction du risque d'infection de 3 fois chez les enfants de moins de 5 ans) et chez les enfants splénectomisés
- Pas de différence dans le risque d'infection invasive à pneumocoque après l'âge de 5 ans chez les enfants drépanocytaires vaccinés et après au moins 2 ans d'antibioprophylaxie

### Si allergie:

- Erythromycine ? efficacité non évaluée
- Bactrim: 25mg/kg/j enfant, Bactrim forte 1/j adulte

**Education du malade et de son entourage, carte, antibiothérapie rapide en cas de fièvre**

**Durée du risque infectieux après splénectomie ?**

## Sepsis fulminant à germe encapsulé OPSI (Overwhelming post-splenectomy infection)

	No. of patients	Period of observation (person-years of follow-up)	Infection requiring hospitalization			Infection requiring intensive care		
			No.	Risk*	Relative risk† (95% CI)	No.	Rate*	Relative rate† (95% CI)
All patients	3274	38 681·0	492	0·15		43	1·11	
Age at splenectomy, years								
<20	652	17 355·4	124	0·19	1	8	0·46	1
20–65	2055	20 598·5	306	0·15	0·78 (0·64–0·94)	30	1·46	3·16 (1·42–7·97)
>65	564	633·1	62	0·11	0·58 (0·44–0·77)	5	7·90	17·13 (4·41–59·4)
Indication								
Trauma	1027	17 429·4	170	0·17	1	16	0·92	1
Non-malignant haematological	754	11 639·9	115	0·15	0·92 (0·74–1·14)	8	0·69	0·75 (0·28–1·85)
Malignant haematological	245	2684·9	34	0·14	0·84 (0·60–1·18)	1	0·37	0·41 (0·01–2·61)
Cancer	290	1020·9	36	0·12	0·75 (0·54–1·05)	1	0·98	1·07 (0·02–6·87)
Incidental	325	1822·9	50	0·15	0·93 (0·70–1·24)	4	2·19	2·39 (0·58–7·41)
Hyposplenia	110	710·0	21	0·19	1·15 (0·64–1·47)	7	9·86	10·74 (3·74–27·6)
Other reasons	523	3373·0	66	0·13	0·76 (0·59–0·99)	6	1·78	1·94
Time since splenectomy, years								
<3	1670	334·8	146	0·09	1	13	38·83	1
3–10	304	1909·8	68	0·22	2·56 (0·97–3·32)	7	3·67	0·09 (0·03–0·25)
10–30	774	15 308·0	167	0·22	2·47 (2·01–3·03)	10	0·65	0·02 (0·006–0·042)
>30	525	21 128·6	111	0·21	2·42 (1·92–3·03)	13	0·62	0·02 (0·006–0·037)

Étude rétrospective, 3274 patients

- 15% des patients développent une infection nécessitant une hospitalisation
  - Dont 9% en réanimation
- Risque d'OPSI :
  - Âge de la splénectomie
  - **Surtout dans les 3 ans qui suivent la splénectomie**
  - Non lié à la cause de l'a/hyposplénisme

## Pneumococcal purpura fulminans in asplenic or hyposplenic patients: a French multicenter exposed-unexposed retrospective cohort study

Damien Contou<sup>1,2\*</sup>, Rémi Coudroy<sup>3,4</sup>, Gwenhaël Colin<sup>5</sup>, Jean-Marc Tadié<sup>6</sup>, Martin Cour<sup>7</sup>, Romain Sonnevill<sup>8</sup>, Armand Mekontso Dessap<sup>2,9</sup>, Nicolas de Prost<sup>2,9</sup> and for the HOPEFUL Study Group

- Prévalence du purpura fulminans à pneumocoque 7x supérieure chez les patients a/hypospléniques (n = 34/39, 87% vs. n = 33/267, 12%; p < 0.001).
- **Délai médian entre asplénie/hyposplénie et l'hospitalisation en réa : 20 ans [9–32]**
- Taux de couverture vaccinale anti-pneumocoque : 35% chez les patients a/hypospléniques...

- Asplénie congénitale :
  - 75% des patients développent une infection bactérienne (70% à pneumocoque, 60% de purpura fulminans)
  - Âge médian à la première infection : 12 mois mais **jusqu'à 43 ans !**

## Durée du risque infectieux après splénectomie ?

- Majeur dans les 3 ans après splénectomie
- Délai médian entre asplénie/hyposplénie et l'hospitalisation en réa : 20 ans [9–32]
- Asplénie congénitale :
  - Âge médian à la première infection : 12 mois mais jusqu'à 43 ans !

**... Probablement toute la vie !**

## Durée ?

- **Recommandations australiennes (2017) et Nord-américaines (2018)** : jusqu'à l'âge de 5 ans chez les enfants a/hypospléniques, 1 à 3 ans après splénectomie chez l'enfant ou l'adulte
- **Recommandations anglaises (2011)** : antibioprophylaxie si :

<16 ans ou > 50 ans

ATCD d'infection invasive à pneumocoque

Splénectomie pour hémopathie maligne, cancer solide et thalassémie

Dans les 5 années qui suivent la splénectomie quelque soit la cause  
drépanocytose

Mauvaise réponse à la vaccination

**Problème de l'observance au long cours...**

Kanhutu et al, Intern Med J, 2017

Kimberlin et al, Am Aca Ped, 2018

Davies et al, Br J Haematol, 2011

# Antibioprophylaxie : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection	
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie	→ BGN, CG+
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés		→ Germes encapsulés
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome	→ Germes encapsulés/ Pyo
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniants Immunosuppresseurs	VIH	
Déficits compléments	Eculizumab		→ Meningo

## Étiologies

### Déficit primitif

- Agammaglobulinémie de Bruton
- Déficit commun variable (DICV)

### Déficit acquis

- Associé à une pathologie :
  - Hémopathie lymphoïde (LLC, myélome multiple, maladie de Waldenström, lymphomes non hodgkiniens)
  - Déperdition et hypercatabolisme des immunoglobulines : syndrome néphrotique, brûlures étendues, entéropathies exsudatives
- Secondaire à des traitements :
  - Rituximab ++
  - allogreffe de moelle osseuse (défaut/retard de reconstitution du répertoire B)

# Déficit commun variable

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (SELON L'ESID)

### Critères diagnostiques du DICV

- 1** Au moins un des points suivants :
  - susceptibilité aux infections
  - auto-immunité
  - granulomatose
  - lymphoprolifération polyclonale
  - histoire familiale de déficit en anticorps
- 2** ET diminution du taux d'IgG et IgA (+/- IgM) < 2 DS
- 3** ET défaut fonctionnel de l'immunité humorale (réponses vaccinales altérées ou absence d'isohémagglutinines de groupe) OU diminution des lymphocytes B mémoires commutés CD27+ IgD- (< 70 % de la normale). Les lymphocytes B restent supérieurs à 1 %
- 4** ET exclusion des causes secondaires
- 5** ET pas de déficit profond en lymphocytes T (défini par CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et/ou CD4 naïfs < 10 % et/ou absence de prolifération lymphocytaire T)

- Début des symptômes dans l'enfance (>4 ans) ou à l'âge adulte (20-30 ans)
- Hypogammaglobulinémie associée à :
  - auto-immunité
  - Lymphoprolifération polyclonale
  - granulomes ressemblant à la sarcoïdose ou à la maladie de Crohn
  - risque accru de lymphomes

## Agammaglobulinémie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X)

- liée à une mutation du gène Btk
- Absence complète de LB
- Infection précoces (entre le 6e et le 9e mois de vie) de la sphère ORL, pulmonaire et digestive
- Encéphalite à entérovirus
- substitution à vie en Ig

## Déficit en IgA

- Relativement fréquent (1 personne/600)
- Rarement symptomatique
- Infections surtout ORL

## Susceptibilité infectieuse des déficits humoraux

### Bactéries

- Germes encapsulés :
  - *S. pneumoniae*
  - *H. influenzae*
  - *N. meningitidis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Campylobacter*, *salmonella*

### Virus

- entérovirus

### Parasites

- *Giardia intestinalis*

## Sites d'infections

### Infections ORL et pulmonaire :

- Bactéries à multiplication extracellulaire (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*)
- Conséquences :
  - apparition d'une dilatation des bronches,
  - puis surinfection à staphylocoque et pseudomonas

### ■ Infections digestives

- Salmonella
- Campylobacter
- Shigella
- *Giardia intestinalis* (lamblase)

### ■ Encéphalite

- entérovirus

# Antibioprophylaxie : déficit humoral

---

- Aucune étude
- **Cotrimoxazole:**
  - spectre = gram+, haemophilus, BGN
  - Bonne tolérance
  - Réduction des infections bactériennes chez VIH (*Di Rienzo, 2001*)
- **Macrolides**
  - Spectre = strepto, haemophilus, moraxella, intra-cellulaires
  - **+ effet anti-inflammatoire**
  - Intérêt dans les DDB? Pas d'étude dans DICV mais efficacité :
    - Mucoviscidose, y compris sans colonisation à pyo (*Saiman 2010, Cai 2011*)
    - DDB non muco (réduction des exacerbations dans 3 essais contrôlés randomisés EMBRACE, BAT et BLESS)

- DDB : Zithromax® 250mg x3/semaine
- infections modérées persistantes malgré substitution: Bactrim® ou Zithromax®

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimioprophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ **Prophylaxie antifongique**
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Prophylaxie anti-fongique : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection	
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie	Aspergillose Invasive Candidoses systémiques
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés		
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome	
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH	Cryptococcose Aspergillose Candidose
Déficits compléments	Eculizumab		

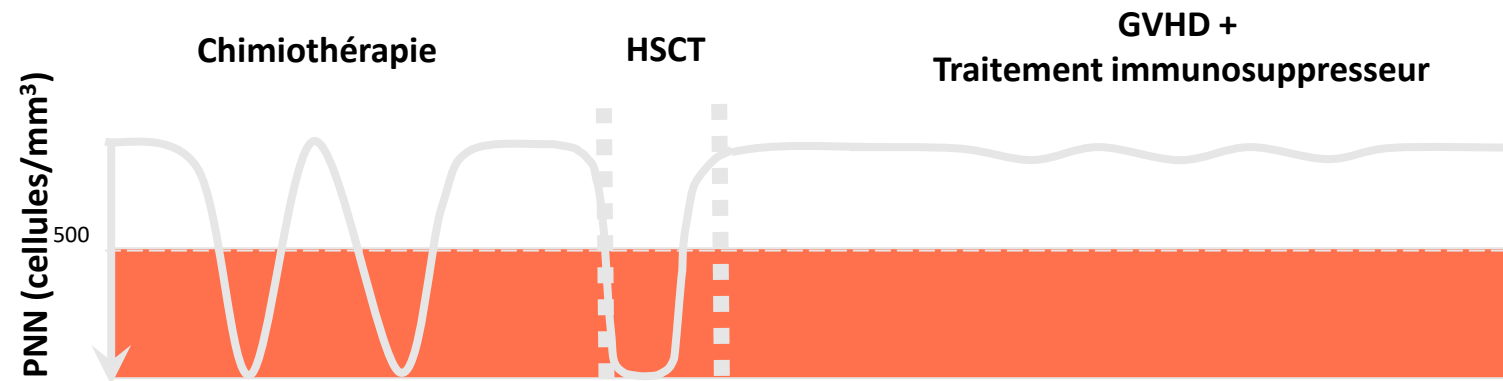
## Molécules disponibles

	Administration	Aspergillus	Mucorales	Candida	Cryptococcus	Effets Indésirables	Interactions
Fluconazole	PO,IV	-	-	+ *	+	foie	+
Itraconazole	PO	+	-	+	+		+
Voriconazole	PO IV	+	-	+	+	Foie Peau Tb visuels	++
Posaconazole	PO	+	+	+	+	foie	+
Candines	IV	+	-	+ **	-		-
AmphoB liposomale	IV	+	+	+	+	Rein	-

\* Sauf *C. krusei*, certains *C. glabrata*

\*\* Sauf *C. parapsilosis*

## Risque fongique en hématologie



### Haut risque :

- Induction de LA
- GVH sous traitement immunosuppresseur

## Update 2018 des recommandations ECIL

- Évolution de l'épidémiologie : *Aspergillus* (incidence chez les patients ayant une LAM : 5-24%) >> *Candida* (<2%)
- **Neutropénies <7 jours et autogreffe:** pas de prophylaxie antifongique
- **Induction LAM/MDS:** Posaconazole
- **Induction LAL:** Prophylaxie anti levures (fluconazole)
  - Peu de données
  - Risque neurotoxicité (interaction vinca-alcaloïdes et posaconazole/voriconazole/itraconazole)

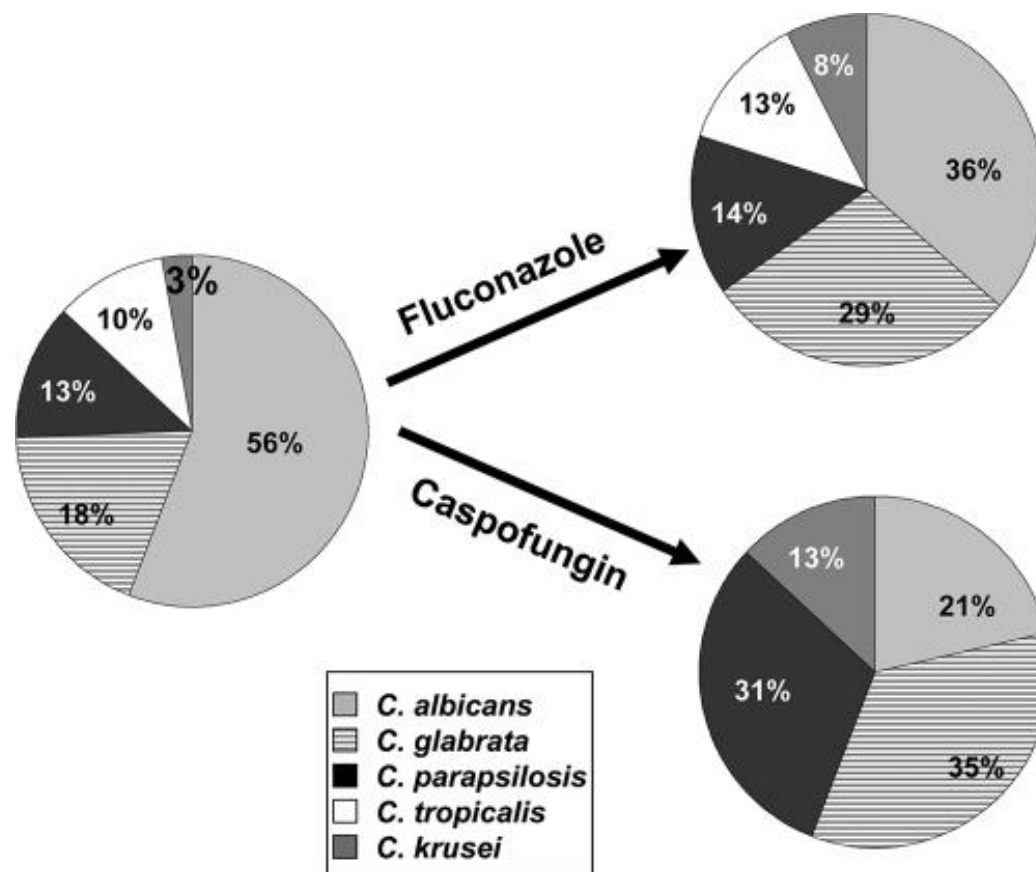
## Update 2018 des recommandations ECIL

- **Allogreffe**
  - Période neutropénie post chimio conditionnement: Molécule activité anti *Aspergillus* ou Fluconazole + monitoring strict paramètres fongiques
  - Période de GVH sous corticoïdes fortes doses : Posaconazole

## Impact sur l'écologie fongique

- Influence d'une exposition récente au FCZ ou CAS sur la distribution de *Candida* spp. au cours des fongémies

Récent  $\leq$  30 j



Augmentation de la proportion de *C. krusei* et *glabrata* fluco R

Augmentation de la proportion de *C. parapsilosis* caspo R

## Granulomatose Septique Chronique

- **Itraconazole ou posaconazole**

- adaptation au taux résiduel ++

- Attention: Emergence de pathogènes résistants: *Geosthymithia argillacea*

*Machouart et al., J Clin Microbiol 2011; De Ravin et al. CID 2011*

- **Éviter le voriconazole (phototoxicité au long cours)**

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimio prophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ **Prophylaxie anti PCP**
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Prophylaxie anti-pneumocystose : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés	
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH
Déficits compléments	Eculizumab	

## Populations à risque

### Infection par le VIH stade SIDA

- risque corrélé au nombre de CD4 =>prophylaxie jusqu'à CD4 >200/mm<sup>3</sup> et >15% pendant au moins 3 mois

### PCP non VIH

- LAL (diminution prouvée avec prophylaxie)
- Allogreffe (environ 10% avant prophylaxie) => Prophylaxie au moins 6 mois
- LLC sous Fludarabine ou anti-CD52 (6,6% des IO)
- RCHOP 14
- DIP avec déficit cellulaire
- Maladies de système (Wegener sous corticoïdes notamment)
- Transplantés organe: prophylaxie à vie le plus souvent
- CT long cours/fortes doses répétées

## Modalités

- Bactrim forte 1cpx3/semaine ou 1 Bactrim faible par jour
  - Protection 89 à 100%
- Si CI:
  - Pentacarinat aérosol mensuel (moins efficace; à administrer en décubitus)
  - Wellvone 750mgx2/j (attention absorption : repas gras)

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimioprophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ **Prophylaxie antivirale**

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Prophylaxie anti-virale : pour qui ?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie/infection
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	Myelodysplasie
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés	
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH
Déficits compléments	Eculizumab	

## Induction LA et Allogreffe

- Réactivations herpes virus ++
- Allogreffe:
  - 80% HSV; la plupart du temps dans 5 semaines suivant greffe
  - 20-50% VZV (3 à 12 mois, médiane 5 mois post greffe)
  - 20-30% CMV
- Prophylaxie par Aciclovir réduit les épisodes herpes en période pré greffe et après chimio intensives pour LA, mais pas la mortalité
- Réduction de la mortalité après allo
- Rebond après arrêt prophylaxie pour VZV

## Recommandations ECIL/IDSA 2018

### Prophylaxie HSV/VZV

- Induction de LA ou HSCT chez des patients séropositifs
  - jusqu'à sortie neutropénie
  - Si GVH
  - jusqu'à 1 an post allogreffe pour réduction VZV (dose 500mg x1 ou 2)

## Autres populations à risque HSV/VZV

- **LLC et fludarabine** (*An Intern Med 1998*)
- **Alemtuzumab** (*Martin CID 2006*)
- **Myelome + Bortezomib**: augmentation Incidence VZV.
  - Zelitrex 500mg/j *Fukushima Anticancer Research 2012*
  - Aciclovir 200mg/j *Minarik BJH 2012*.
    - Environ 30% zona sous Bortezomib sans ttt; 1% avec aciclovir

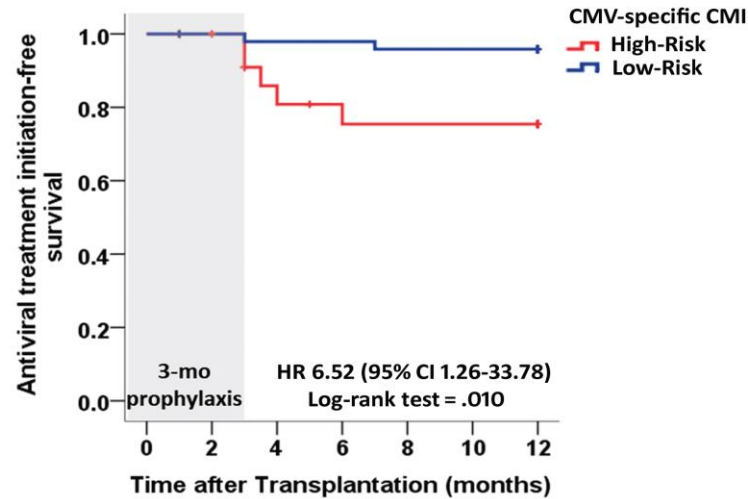
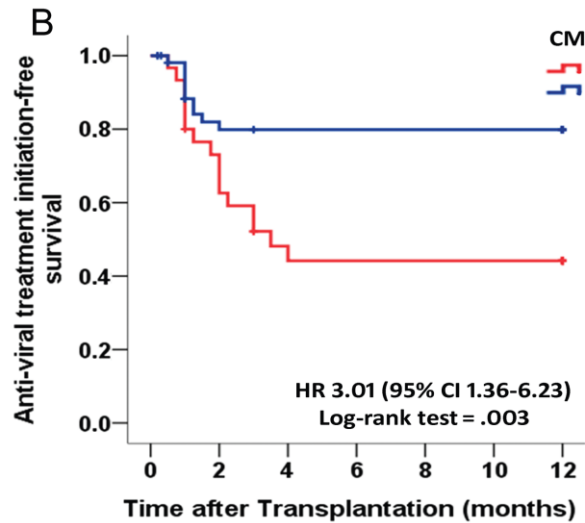
## CMV

### Populations à risque

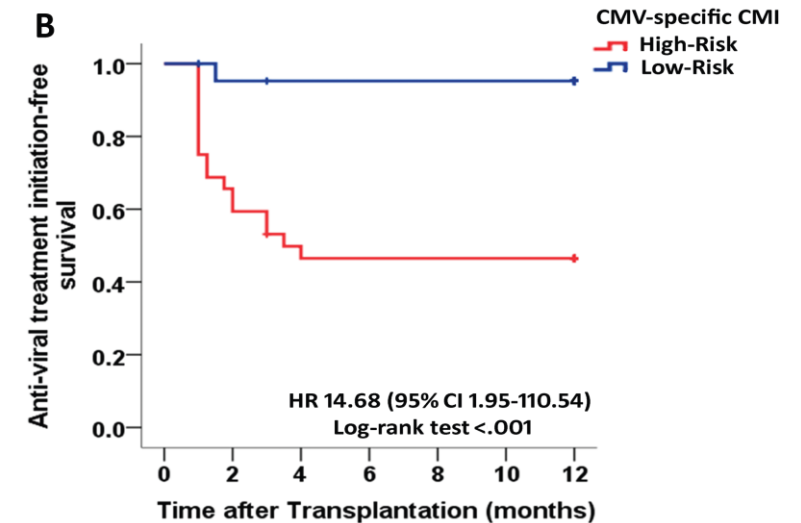
- Allogreffe
- LLC + Alemtuzumab (44% de virémie CMV)
- Transplantés organes (D+/R- ++)
- VIH stade SIDA
  
- La plupart du temps traitement préemptif
- Létermovir en post-allogreffe

# Réponse immunitaire anti-CMV et prédiction du risque de réactivation

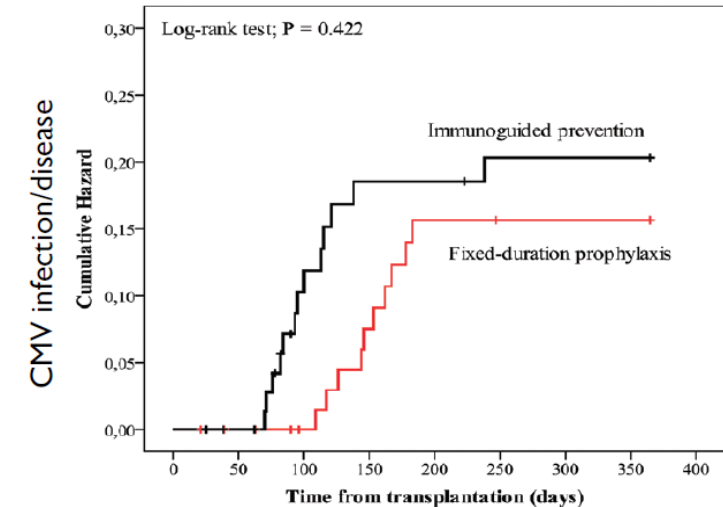
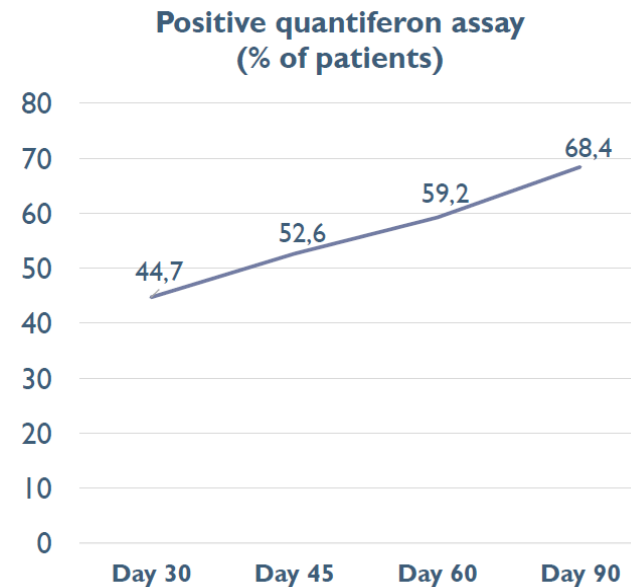
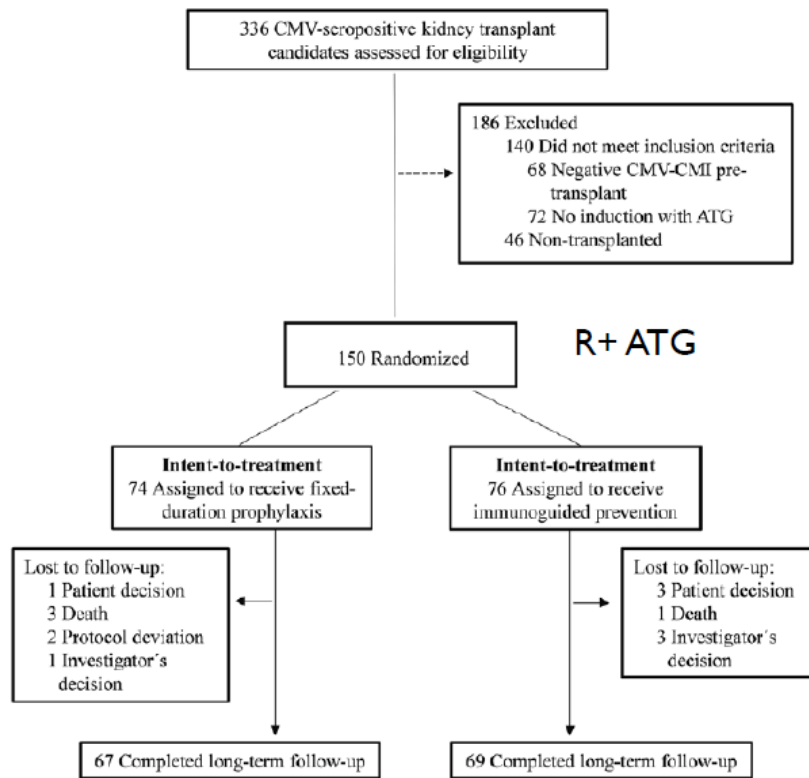
## ELISPOT avant transplantation



## ELISPOT 15j après la transplantation



# Immuno-guided discontinuation of prophylaxis



Number at risk

Immunoguided prevention	76	74	62	58	58	56	56	56
Fixed-duration prophylaxis	74	72	69	64	59	58	58	58

- Pas de différence en terme de maladie à CMV (0% vs 2.7%;  $P = .149$ ) ni virémie CMV (17.1% vs 13.5%;  $p = .422$ )
- Incidence de neutropénie plus faible dans le bras “immuno-guidé” (9.2% vs 37.8%; odds ratio, 6.0;  $p < .001$ ).

## Recommandations ECIL/IDSA

### Prophylaxie VHB

- Ag HbS positif ou Ac anti-HbC isolé
- Surtout si RTX ou allogreffe
  - Entécavir ou ténofovir jusqu'à au moins 12 mois après la dernière chimiothérapie

## Chimio prophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ **Ig polyvalentes**

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Substitution en immunoglobulines : pour qui?

DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés Hémopathie/infection
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	MDS
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés	
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosuppresseurs	VIH
Déficits compléments	Eculizumab	

## Déficits immunitaires humoraux primitifs

- **Réduction des infections sévères à germes encapsulés et des infections sévères à enterovirus**
  - *Quartier et al. Journal of Pediatrics 1999*: infections sévères 0,4/pt/an avant substitution, 0,06/pt/an sous substitution (>250mg/kg/3 semaines)
- **Dose nécessaire pour prévenir les infections variable en fonction des patients** (*Lucas et al. JACI 2011*; étude rétrospective 22 ans; 90DICV, 17 XLA) 0,2 à 1,2g/mois
- **Pas de corrélation nette taux Ig/infections**
  - *Quinti et al. JCI 2011* : Etude multicentrique sur 5 ans; 201 DICV, 101 XLA
  - **Meta analyse : diminution des pneumopathies avec augmentation du taux d' IgG** (*Orange et al. Clin Immunol 2010*: 5 fois plus à 5g/l qu' à 10g/l)
  - Infections chroniques persistantes malgré substitution; DDB = FDR pneumopathies (*Quinti et al. JCI 2011*)

## Recommandations du CEREDIH

	Agammaglobulinémies et Hyper IgM	DICV
Indications	Dès le diagnostic	Si <3g/l Infections sévères (1) ou répétées (3/ans)
Objectif résiduelle IgG	8g/l	5g/l
Objectif si infections persistantes	10g/l	8g/l

SC = IV (Thepot et al. JCI 2010 )

## Déficit humoraux secondaires

- **LLC/Myelome**
  - Diminution des infections sévères avec les Ig chez patients avec hypogamma et infections répétées.
  - Pas de bénéfice prouvé sur la mortalité
- **Allogreffe**
  - 25% hypogamma à 5 ans
- **Transplantation organe**

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimioprophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

# Vaccination : pour qui?

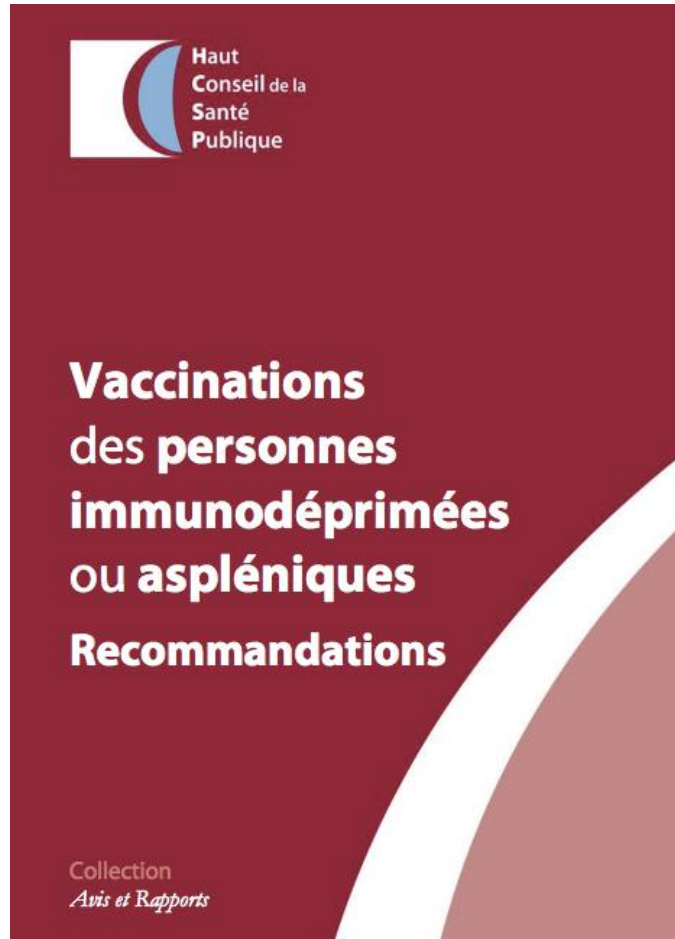
DI primitifs	DI secondaires à un ttt	DI liés hémopathie
Phagocytose (CGD/neutropénies)	Neutropénies post chimio	MDS
Asplénie congénitale	Allogreffe/ Splénectomisés	
Déficit humoral	Allogreffe	LLC/myelome
Déficit cellulaire	Allogreffe Chimios lymphopéniantes Immunosupresseurs	VIH
Déficits compléments	Ecalizumab	



## Problématiques

- Le déficit immunitaire justifie-t-il des vaccinations particulières du fait des risques infectieux?
- Le vaccin est-il dangereux dans le contexte du DI?
- La vaccination sera-t-elle efficace dans le cadre du DI?

## Recommandations



2014



IDSA GUIDELINES

### 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Lorry G. Rubin,<sup>1</sup> Myron J. Levin,<sup>2</sup> Per Ljungman,<sup>3,4</sup> E. Graham Davies,<sup>5</sup> Robin Avery,<sup>6</sup> Marcie Tomblin,<sup>7</sup> Athos Bousvaros,<sup>8</sup> Shireesha Dhanireddy,<sup>9</sup> Lillian Sung,<sup>10</sup> Harry Keyserling,<sup>11</sup> and Insoo Kang<sup>12</sup>

## Vaccins inertes

- Jamais CI
- Efficacité probablement modérée dans les déficits humoraux
- Et couverts par la substitution en Ig

## Vaccination anti grippale

- Annuelle
- Vacciner entourage ++
- Réduction infections bactériennes ORL?  
*Langley et al. BMC Infect Dis 2002*

## Vaccination contre le pneumocoque

- Recommandé chez tous les patients immunodéprimés
- Si possible avant l'immunosuppression
- Prevenar 20 (remplace la vaccination « prime-boost » )
  - Pas d'étude sur la nécessité d'autres rappels
  - NB : schéma renforcé en post allogreffe

## Autres vaccins contre les germes encapsulés

**Asplénie ++, Déficits facteurs complément, Hypogamma**

### **Haemophilus**

- Vaccin conjugué (ActHib)
- Asplénie et allogreffé : 1 dose

### **Méningocoque**

- Meningo ACYW135: tétravalent conjugué
- Meningo C: conjugué
- Meningo AC: polysaccharidique
- Meningo B: Bexsero

## Vaccin anti-zona

- Vaccin recombinant avec adjuvant
- Recommandé chez tous les patients immunodéprimés > 18 ans (et en population générale à partir de 65 ans).
- Si possible avant l'immunosuppression
- Shingrix M0, M2

## Vaccins vivants

- ROR/varicelle/fièvre jaune/BCG
- **CI si déficit cellulaire**
  - DIP combinés
  - VIH au stade SIDA
  - Cortico/CHIMIO/immunosuppresseurs
  - Au moins 2 ans post allogreffe
- Vaccination contre VZV de l'entourage sujet immunodéprimé

À anticiper  
AVANT la  
greffe+++

# Prophylaxie chez les immunodéprimés

---

## Chimio prophylaxie

- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Prophylaxie antifongique
- ✓ Prophylaxie anti PCP
- ✓ Prophylaxie antivirale

## Immunoprophylaxie

- ✓ Ig polyvalentes

## Vaccinations

## Mesures environnementales

- Éviter l'exposition : Inductions LA/Allogreffes :
  - milieu protégé
  - Éviter les zones de construction / activité de rénovation
  - Éviter les objets contaminés (plantes en pots, poivre...)
- DIP prédisposant aux infections fongiques
  - Description de pneumopathies fulminantes suite exposition paille
  - Précautions lors travaux, jardinage etc...