

# Quels immunodéprimés pour quelles infections?



Olivier Lortholary

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

Université Paris Descartes, Hôpital Necker Enfants malades,

IHU Imagine &

Centre National de Référence Mycoses Invasives & Antifongiques,

Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA3012

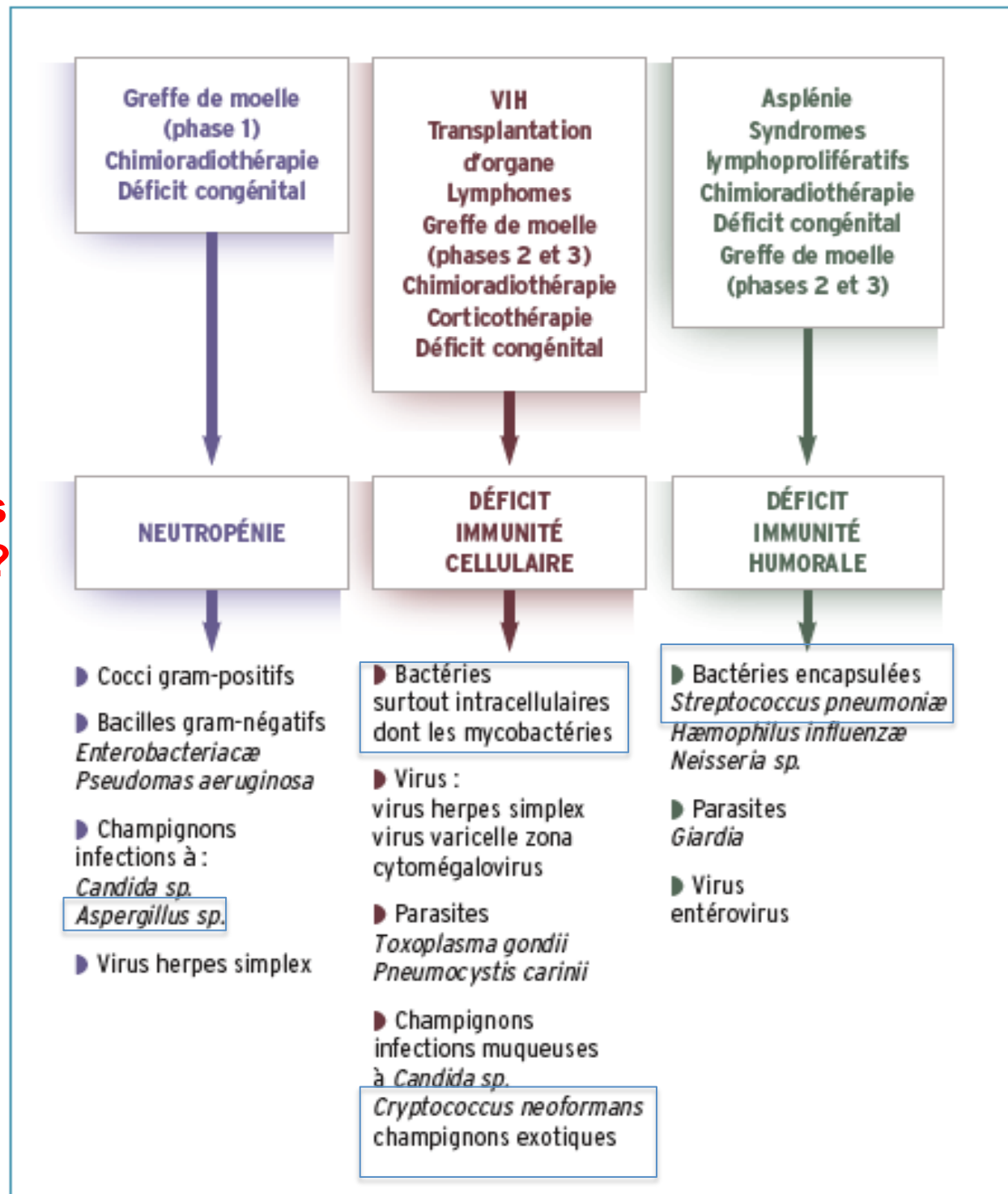
Institut Pasteur, Paris



# Généralités

- Grands types de déficits immunitaires (DI): humoral, cellulaire, phagocytose; rarement purs
- Infections: principale complication des DI; profil variable selon DI
- DI primitifs:
  - 1/5000 naissances
  - Gravité variable: type de DI (pur, combiné), intensité, traitement étiopathogénique
  - Nouveaux DIP + spécifiques d'un micro-organisme
- DI acquis:
  - Situations très diverses
  - Cancers, hémopathies, transplantation, maladies inflamm...
  - Iatrogénie +++
  - Allongement durée de vie = nouvelles infections

## Quels immunodéprimés pour quelles infections?



# Agenda: situations d'intérêt pour les pneumologues

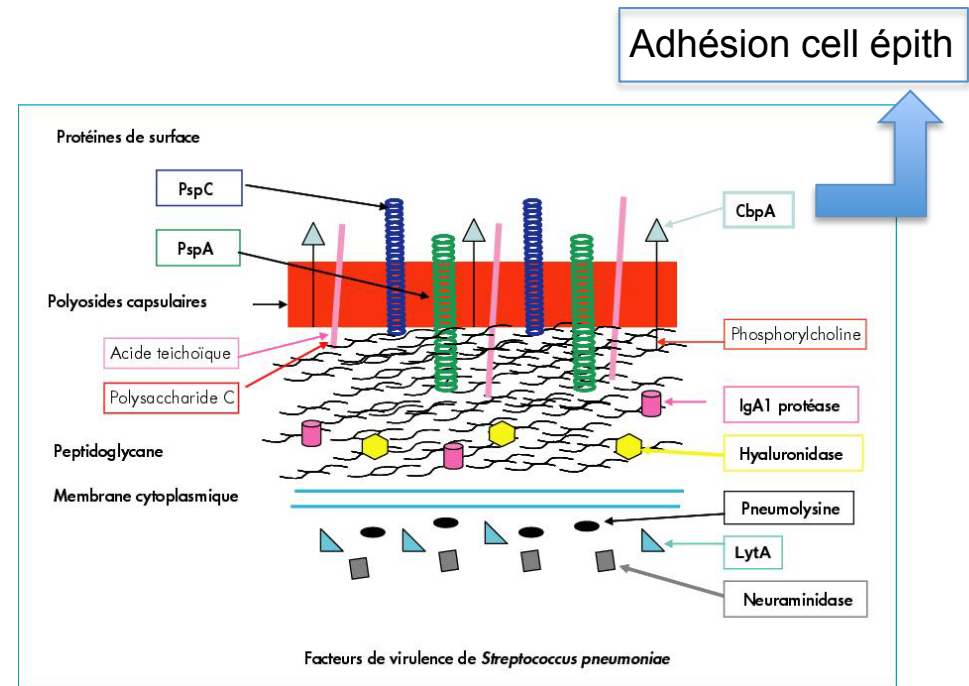
- Deux pathogènes d'importance pour le pneumologue:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Aspergillus* spp.
- Poumons et complications infectieuses des biothérapies (anti-TNF- $\alpha$ ) :
  - Pneumopathies à pyogènes
  - Tuberculose
  - Légionellose
  - Pneumopathies fongiques

Deux pathogènes d'importance pour le pneumologue:

**1. *Streptococcus pneumoniae***

# *Streptococcus pneumoniae*

- Coque Gram +, catalase négative, extra-cellulaire
- 91 sérotypes capsulaires
  - [20 = 80% infections invasives]
- Colonisation oropharynx
  - < 10% adultes & 90% < 2 ans
- Virulence:
  - Capsule++ prévient phagocytose et active complément
  - Pneumolysine, autolysine, protéines surface
- Incidence infections (tous types):
  - 34/100,000/an Espagne [Bouza, Microb Drug Resist, 2007]



# Infections invasives à *S. pneumoniae*

- **Invasives = bactériémie, méningite, pleurésie**
- 9/100,000 pers/an (si pas déficit immunitaire)
- /100,000 si déficit immunitaire (x 5 à 50):
  - diabète 51, alcoolisme chronique 100
  - VIH 423, hémopathies 503 [Kyaw JID 2005]
- **Entre 3 mois et 2 ans et > 65 ans** (avt et après ATB)
- 1,6 M décès/an dont 1M < 5 ans
- Déclin infections invasives depuis vaccin en 2000
- Influence origine ethnique [Navajo x 5 chez jeunes; Watt CID 2004]

# Infections invasive ou respiratoire récurrente à *S. pneumoniae* : quel bilan chez adulte?

- Age, alcoolisme, drépanocytose, cirrhose, Sd néphrotique, diabète
- Sérologie VIH
- Corps de Jolly/échographie splénique
- NFS + plaquettes et EPP
- Immunophénotypage Ly + dosage IgG/A/M
- Sous classes IgG, Ac anti-polysaccharides
- **Hémopathie lymphoïde ou DIP?**

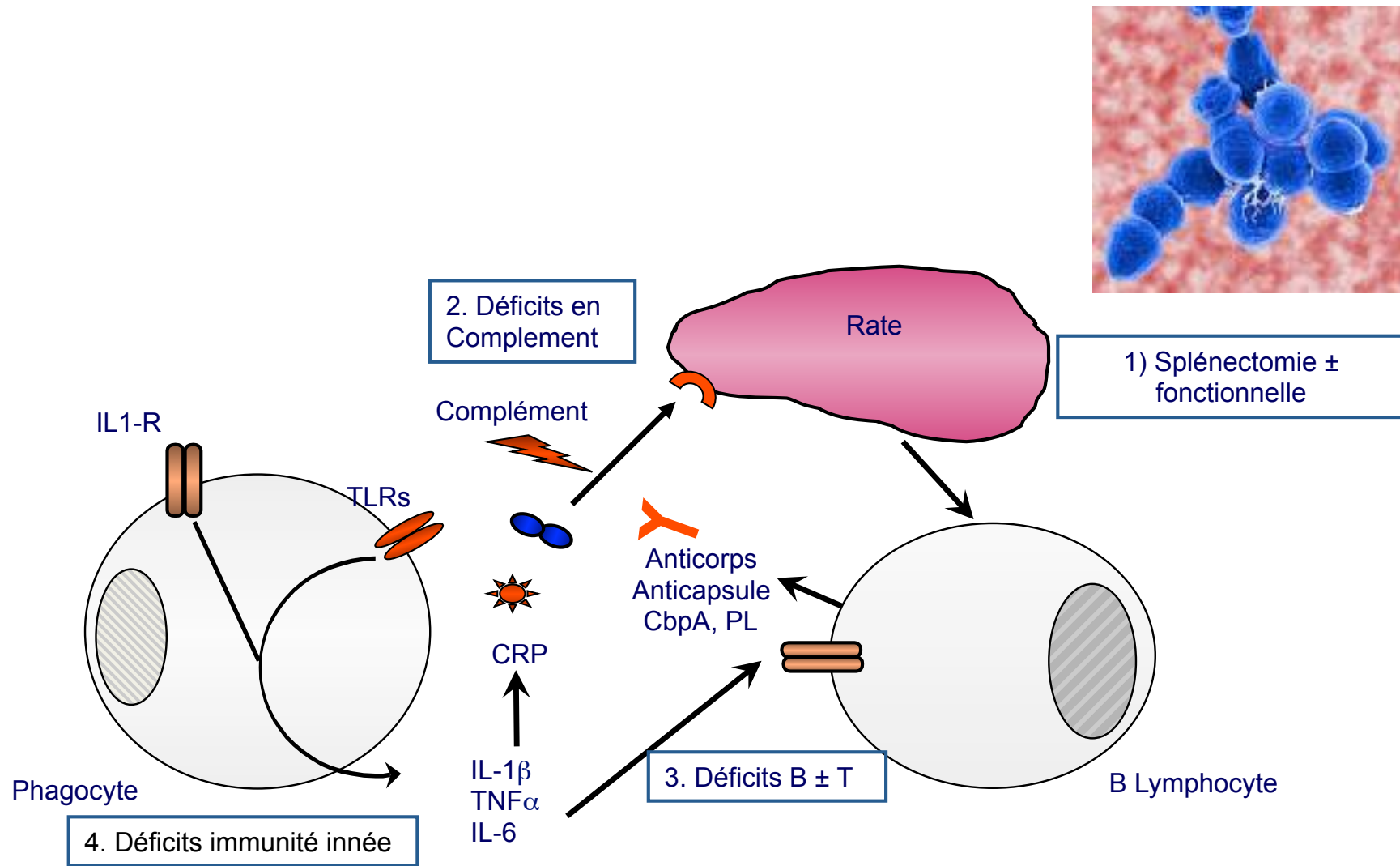


# Facteurs prédisposant aux infections invasive à pneumocoque chez adulte (%)

Musher PPID 2011	Invasive Sp Infections Sweden	All CAP Pittsburgh	Bacteremic Sp meningitis Israel	Bacteremic Sp pneumonia Ohio	Non bacteremic pneumonia Houston	Bacteremic pneumonia Houston
Alcohol	32	33	?	11	35	58
Smoking	40	55	?	56	67	69
Chronic lung dis	17	31	19	28	58	42
Malignancy	12	29	?	26	17	25
Isuppr	?	36	36	?	24	32
<b>None</b>	<b>21</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

136 infections Sp invasives chez adulte: 89% avec  $\geq 1$  pathologie à risque et 6%  $\geq 65$  ans : 5% sans indication de vaccin! [Rueda, Medicine 2010]

# Déficits immunitaires et *S. pneumoniae*



+ réflexe glottique et activité ciliaire cell épith bronchiques

# DIP et infections à pneumocoque

- **Haut risque:**
  - Asplénie isolée ou Ivemark
  - Défauts complément (C1, C4, **C2**) et **C3**
  - Déficits lympho B ± T
  - Immunité innée (IRAK-4, NEMO, MyD88)
- **Risque intermédiaire:**
  - Voie alterne complément et MBL
  - Mutation STAT3
- **Faible risque:**
  - Fractions terminales complément
  - Déficits quantitatifs/qualitatifs neutrophiles & monocytes
  - Déficit isolé en IgA

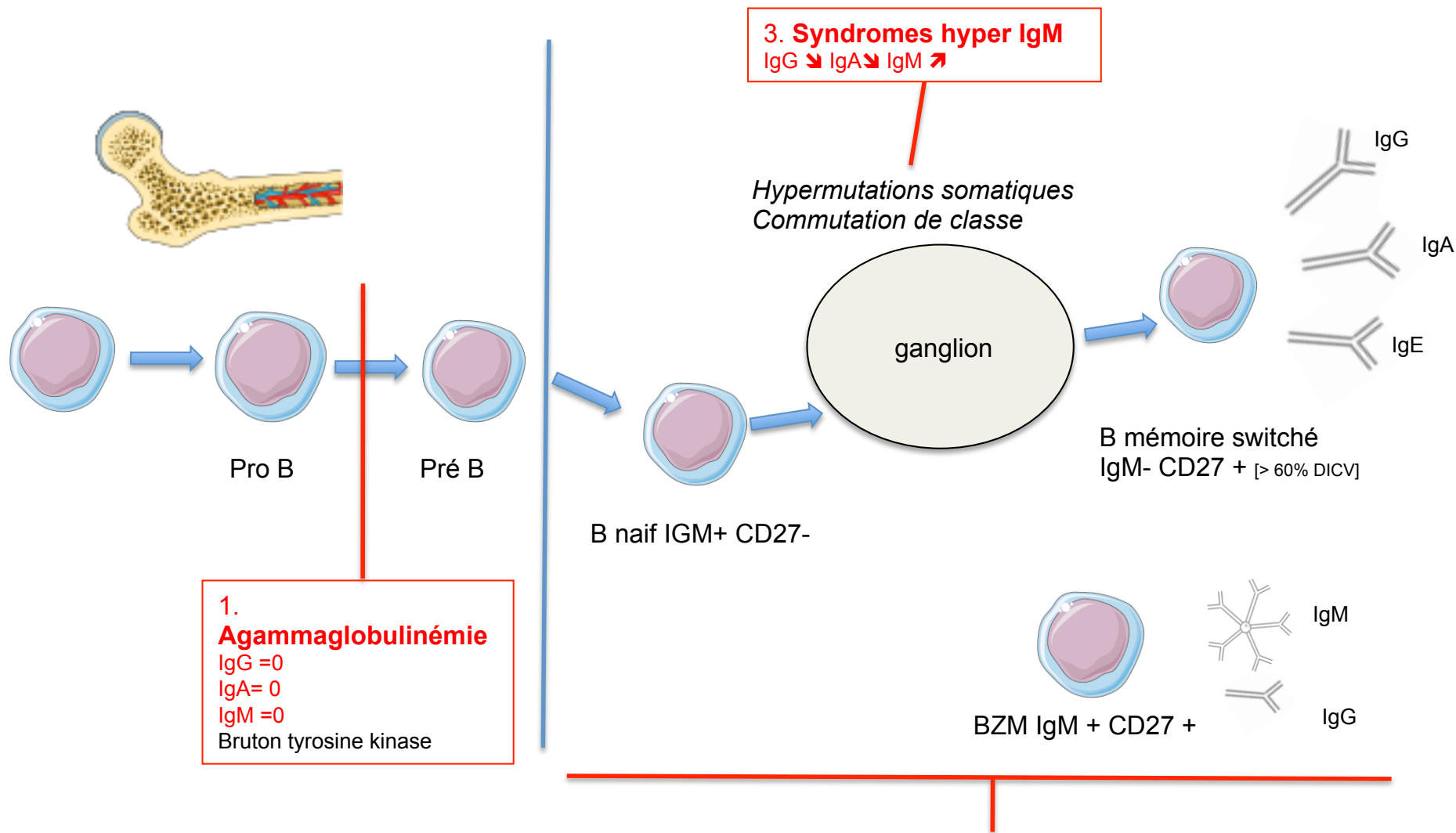
# Déficits immunitaires primitifs et pneumocoque :

## 2. complément

- **Déficits dans voie classique**
  - **C2:** 58% infections invasives à Sp (52% récidivantes)
    - X anomalies IgG (2/4) associées (Jonsson, Medicine 2005)
  - C4: peu d'infections invasives; augmentation risque Sp discutée
  - C1q/r/s: peu d'infections invasives
- **Déficit en C3**
  - 25 % infections invasives à Sp (Figueroa, CMR 1991)

# Déficits immunitaires primitifs et pneumocoque :

## 3. déficits lymphocytaires B



# Déficits lymphocytaires B et pneumocoque : Agammaglobulinémie liée à X (AR rare)

1/380,000; âge révélation = 12 mois

infections avant diagnostic	USA (n=201)	Italie (n=73)
Pneumonie	53%	53%
Sinusite	37%	21%
Sepsis	9%	6%
Arthrite	7%	10%
Cellulite	7%	-

Pneumocoque (au cours du suivi)	USA (n=201)
Pneumonie	N°1 (mais 84% non documentées)
Sepsis	N°2 (24%)
Méningite/encéph	N°2 (20%)

**Au diagnostic:**  
39% pneumonies associées à atteinte broncho-pulmonaire chronique

# Agammaglobulinémie liée à X et risque de bronchiectasie [Ceredih]

Micol JACI 2011

**TABLE I.** Patients' characteristics at the time of study enrollment (n = 111)

	Patients with PHG* (n = 86 [%])	Patients with HlgM syndrome (n = 25)	<i>P</i> value
BTK deficiency	64 (74.4)		
Other types of PHG	22 (25.6)		
CD40L deficiency		12	
AID deficiency		6	
Other HlgM syndrome		7	
Sex (% male)	88.4	96.0	NS
Median age on enrollment (y)	12.6	16.4	NS
Children aged ≤15 y (%)	58.1	44.0	NS
Children aged ≤5 y (%)	12.8	8.0	NS
Immunoglobulin replacement therapy (%)			
Intravenous administration	73.3	48.0	<.02
Subcutaneous administration	26.7	52.0	
Median IgG trough level (mg/dL)	920	950	NS
Antibioprophylaxis (%)	15.1	56.0	<.0001
Cotrimoxazole (%)	5.8	52.0	<.0001
Bronchiectasis (%)	27.9	8.0	<.05
Chronic sinusitis (%)	23.3	8.0	NS

# Déficits lymphocytaires B et pneumocoque : Déficit immunitaire commun variable

Age médian 1ers symptômes : 19 ans; diagnostic 33,9 ans

Cytopénie auto-immune: 18%; granulome : 14%

Oksenhendler CID 2008

Pneumonie (1<sup>er</sup> symptôme dans 20%)

Symptom	No. (%) of patients (n = 252)
Respiratory tract infection	212 (84)
Bronchitis	175 (69)
Sinusitis	160 (63)
Bronchiectasis	92 (37)
Pneumonia	147 (58)
Due to <i>S. pneumoniae</i>	46 (18)
Due to other organisms	17 (7)
Meningitis	20 (8)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (1)
<i>H. influenzae</i>	3 (1)
Septicemia	33 (13)

**Infection persistante  
ATB malgré substitution  
Corrèlent avec baisse LyB mémoires  
switchés  
mais pas avec résiduelle IgG**



# Déficits immunitaires primitifs et pneumocoque :

## 3. déficits lymphocytaires B

### Déficit immunitaire commun variable

Trois autres séries > 200 patients

	Hermaszewski (n=240)	Cunningham Rundles (n=248)	Quinti (n=224)
≥ 1 pneumopathie	63%	77%	49%

# Déficits immunitaires primitifs et pneumocoque :

## 3. déficits lymphocytaires B ± combinés à T

- SHIGM avec mutations CD40L ou CD40: déficit combiné
- **Autres:**
  - Wiskott Aldrich
  - Di-George partiel
  - Déficit en ADA
  - Ataxie-Télangiectasie
- **DICV + IO ou CD4<200/mm<sup>3</sup>**  
**= LOCID**  
« Late Onset Combined Immune Deficiency »  
Plus d'antibiotiques  
Plus d'hospitalisation  
Plus de DDB (61 vs 37%)

Malphettes et al. CID 2009

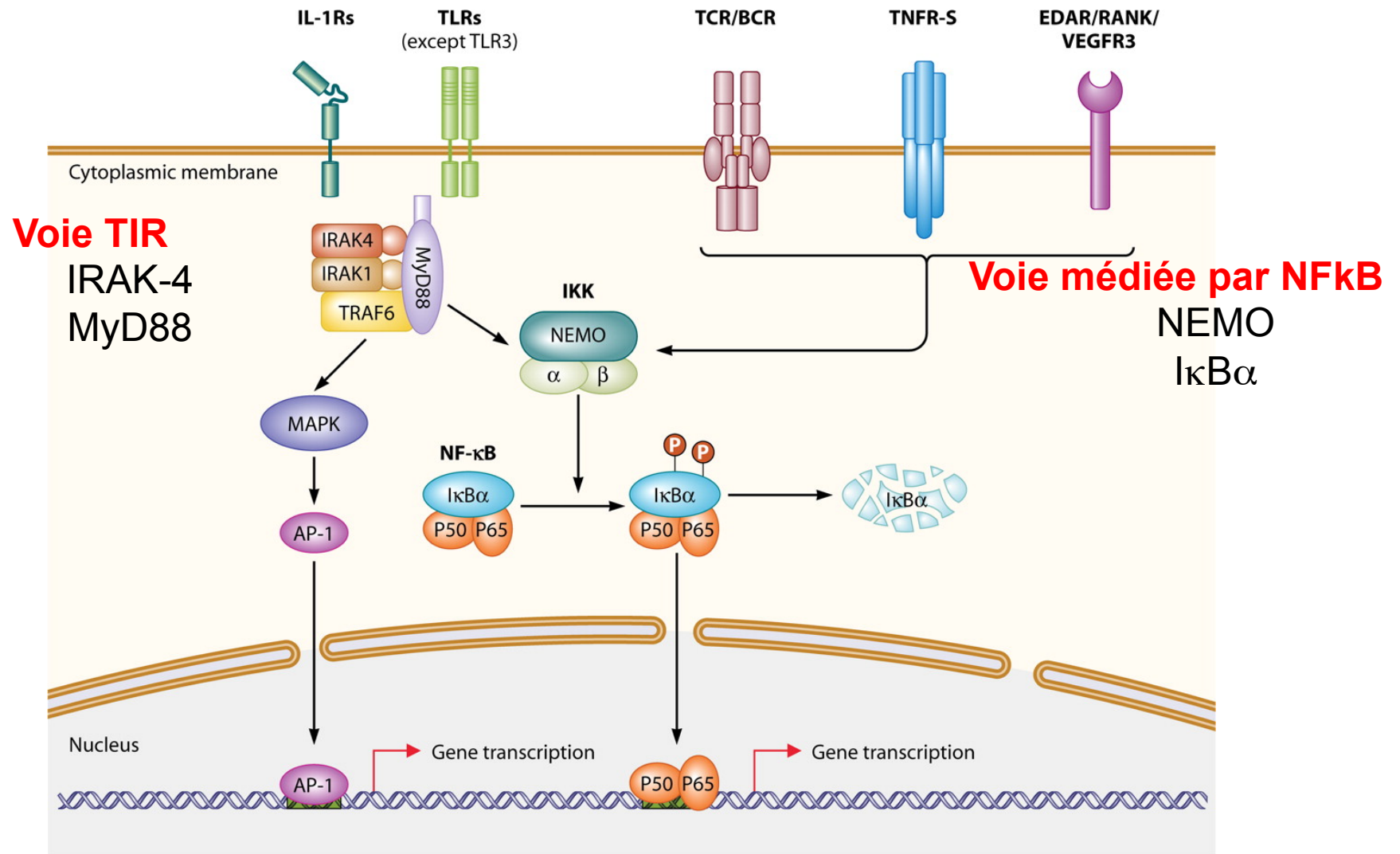
Défauts T associés à moindre réponse anticorps anti-polysaccharides  
LyT CD4+ produisant IL-17 et prévention colonisation par pneumocoque (Malley R)

# Risque de portage bactérien respiratoire moindre chez HIGM vs. agammaglobulinémie

**TABLE II.** RR of microbial carriage over the 2-year study period in patients with HlgM syndrome and patients with PHG

	Patients with HlgM syndrome (n = 25)	Patients with PHG (n= 86)	RR* (95% CI)
All bacteria; positive test result (%)	60/782; 7.7	416/3152; 13.2	0.57 (0.44-0.75)
<i>Haemophilus influenzae</i> ; positive test result (%)	17/132; 13.0	195/532; 36.7	0.35 (0.21-0.57)
<i>Moraxella catarrhalis</i> ; positive test result (%)	6/130; 4.6	54/524; 10.3	0.45 (0.19-1.04)
<i>Staphylococcus aureus</i> ; positive test result (%)	16/130; 12.3	100/529; 18.9	0.65 (0.38-1.10)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; positive test result (%)	18/133; 13.5	52/526; 9.9	1.37 (0.80-2.34)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; positive test result (%)	2/130; 1.6	15/521; 2.9	0.53 (0.12-2.34)
<i>Neisseria meningitidis</i> ; positive test result/no. of tests (%)	1/127; 0.1	0/520; –	–

## 4. Immunité innée et infections à pneumocoque: voies TIR and NF-κB



Picard C et al. Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:490-497

Clinical Microbiology Reviews

# Immunité innée et infections à pneumocoque: voie TIR

TABLE 1. Percentages of IRAK-4- and MyD88-deficient patients with bacterial infections at various sites

Infection	% of patients with		
	All patients (n = 71)	IRAK-4-deficient patients (n = 49)	MyD88-deficient patients (n = 22)
Meningitis	58	63	45
Sepsis	41	37	50
Arthritis	24	29	14
Osteomyelitis	13	14	9
Abscess	24	29	14
Lymphadenitis	27	29	23
Skin infection	35	45	14
Pneumonia	17	18	14
ENT infection	28	35	14

Sp:  
54% Inf Inv  
16% Inf NI

Sp:  
41% Inf Inv  
20% Inf NI

Autosomique récessif; réponse inflammatoire faible; expo LyT, B et C nles  
Amélioration au cours de la vie. Vaccins + antibioprophylaxie

# Immunité innée et infections à pneumocoque: voie NF $\kappa$ B

TABLE 3. Percentages of I $\kappa$ B $\alpha$ - and NEMO-deficient patients with infections at various sites<sup>a</sup>

Infection	% of patients with infection	
	I $\kappa$ B $\alpha$ -deficient patients ( <i>n</i> = 5)	NEMO-deficient patients ( <i>n</i> = 67)
Meningitis/encephalitis	20	18
Sepsis	40	31
Arthritis/osteomyelitis	20	16
Abscess	20	28
Gut infection/diarrhea	80	24
Pneumonia	80	34
ENT infection	20	22

Sp:  
> 10%

NEMO, lié à X; I $\kappa$ B $\alpha$  autosomique dominant. Vaccins + antibioprophylaxie

Deux pathogènes d'importance pour le pneumologue:

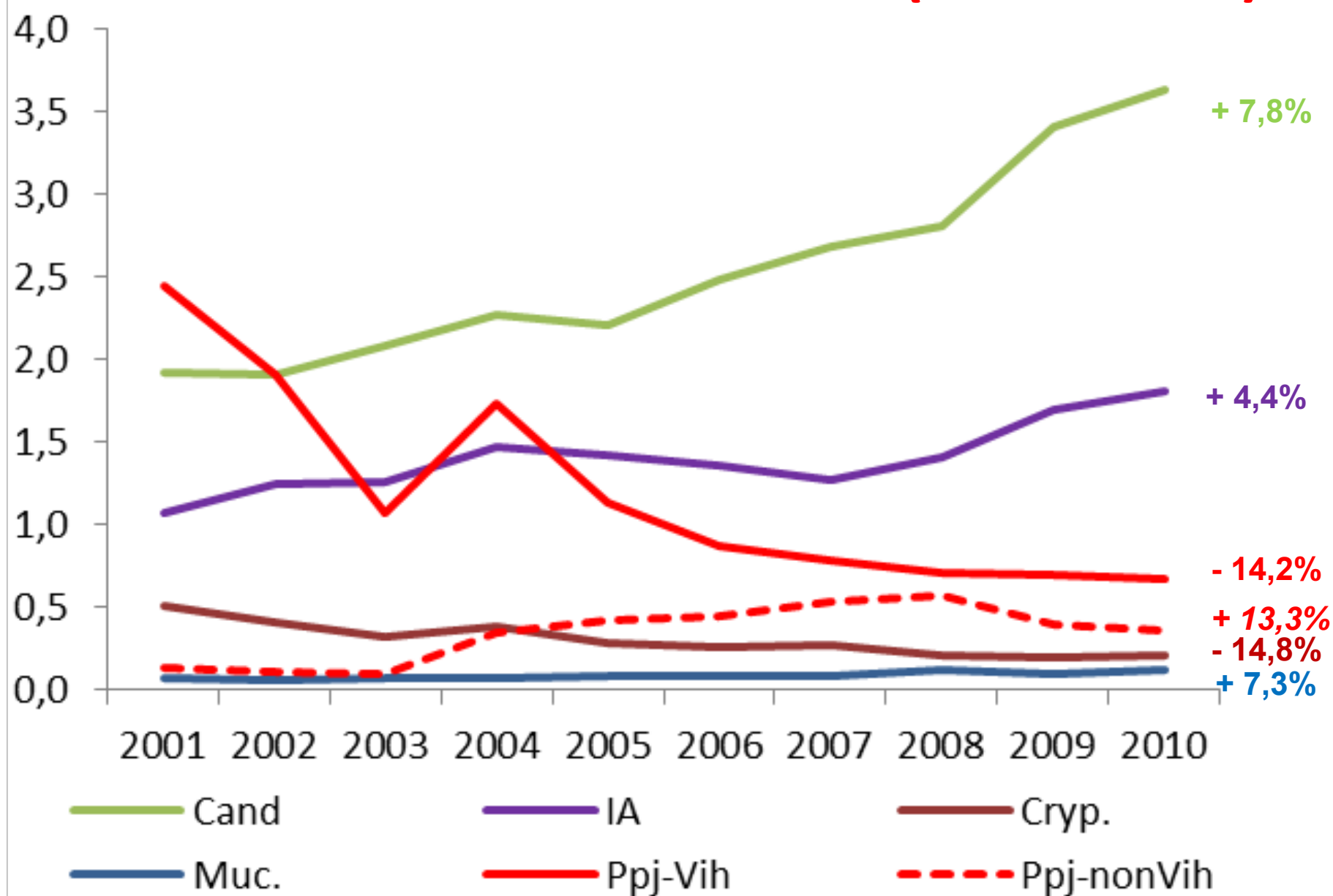
**2. *Aspergillus* spp.**

# Infections fongiques invasives: PMSI (2001-2010)

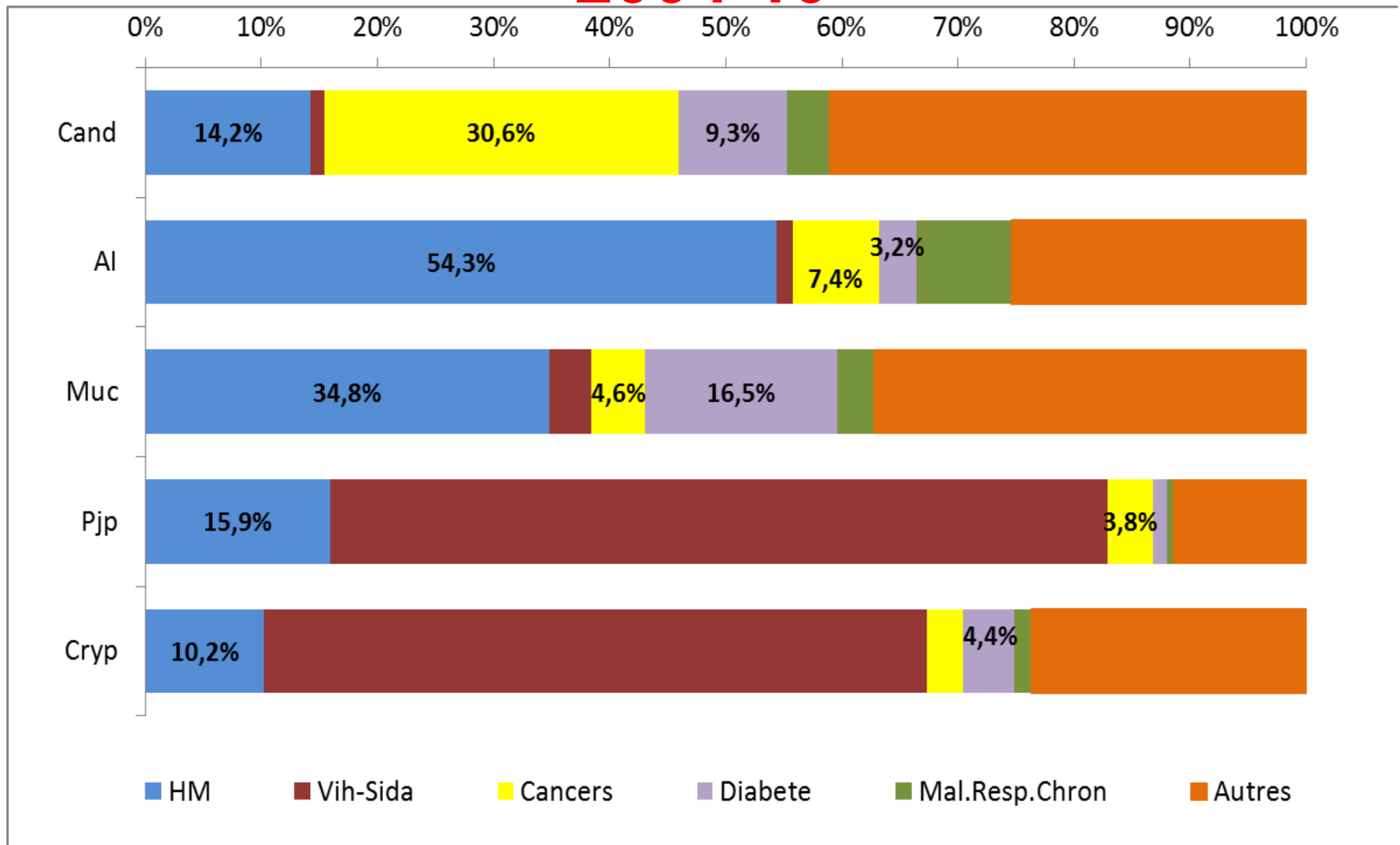
- 35,876 épisodes incidents IFI
- Candidémie (43,3%)
- Infection à *Pneumocystis jirovecii* (26,1%)
- **Aspergillose invasive (23,9%) : n°3**



# Incidence des IFI en France (2001-2010)



# Facteurs de risque des IFI, France, 2004-10

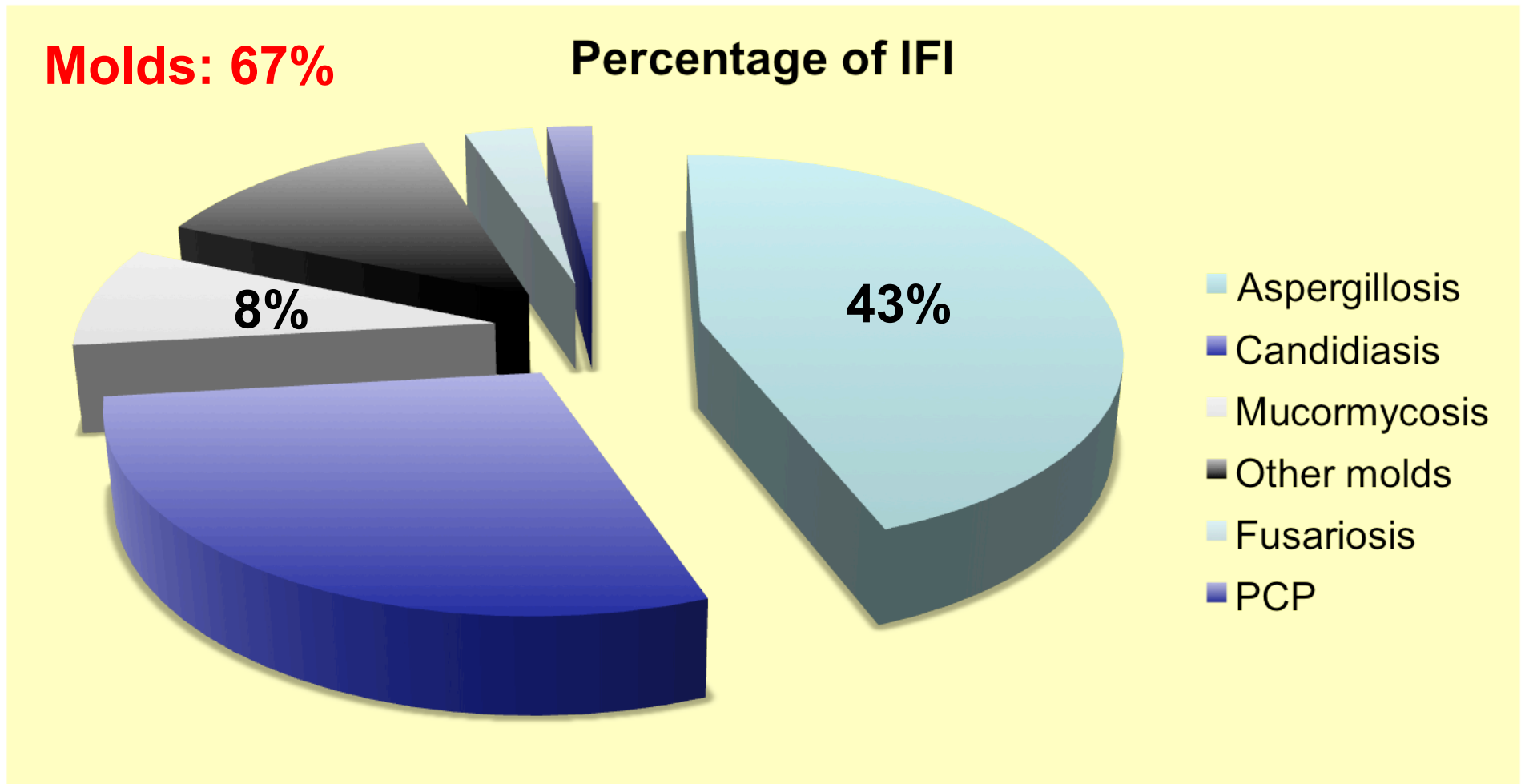


# Aspergillose invasive dans 12 CHU français: 2005-2007, données SAIF

Risk	n= 393	Male gender	Mean age yr	% Proven (n=60)	% Pulm. IA (n=362)
Acute leukemia	135	0.57	55 +/-15	15	96
Allo-HSCT	84	0.67	44 +/-12	13	89
Lymphoprolif. Dis	81	0.62	59 +/-15	6	96
SOT	34	0.74	54 +/-11	21	85
Cancer	22	0.82	58 +/-15	32	91
Syst. Diseases	18	0.33	62 +/-15	22	89
Resp. Diseases	9	0.78	63 +/-13	11	100
Others	10	0.55	55 +/-15	50	70
mean		0.62	54 +/-15	15	92

**Hémopathies malignes: 76%**

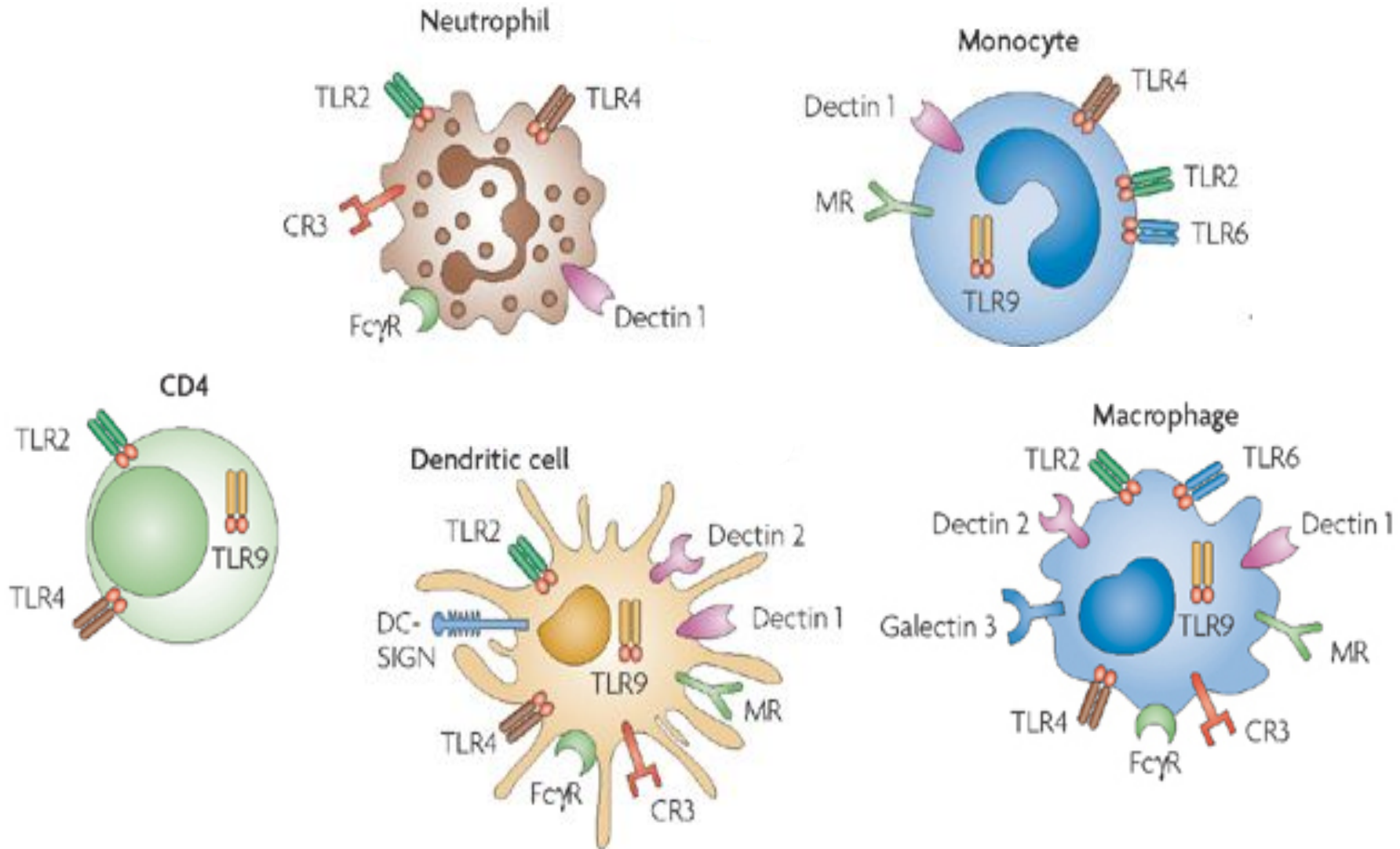
# Répartition des IFI chez les allogreffés CSP



# Aspergillose invasive en fonction de l'organe transplanté

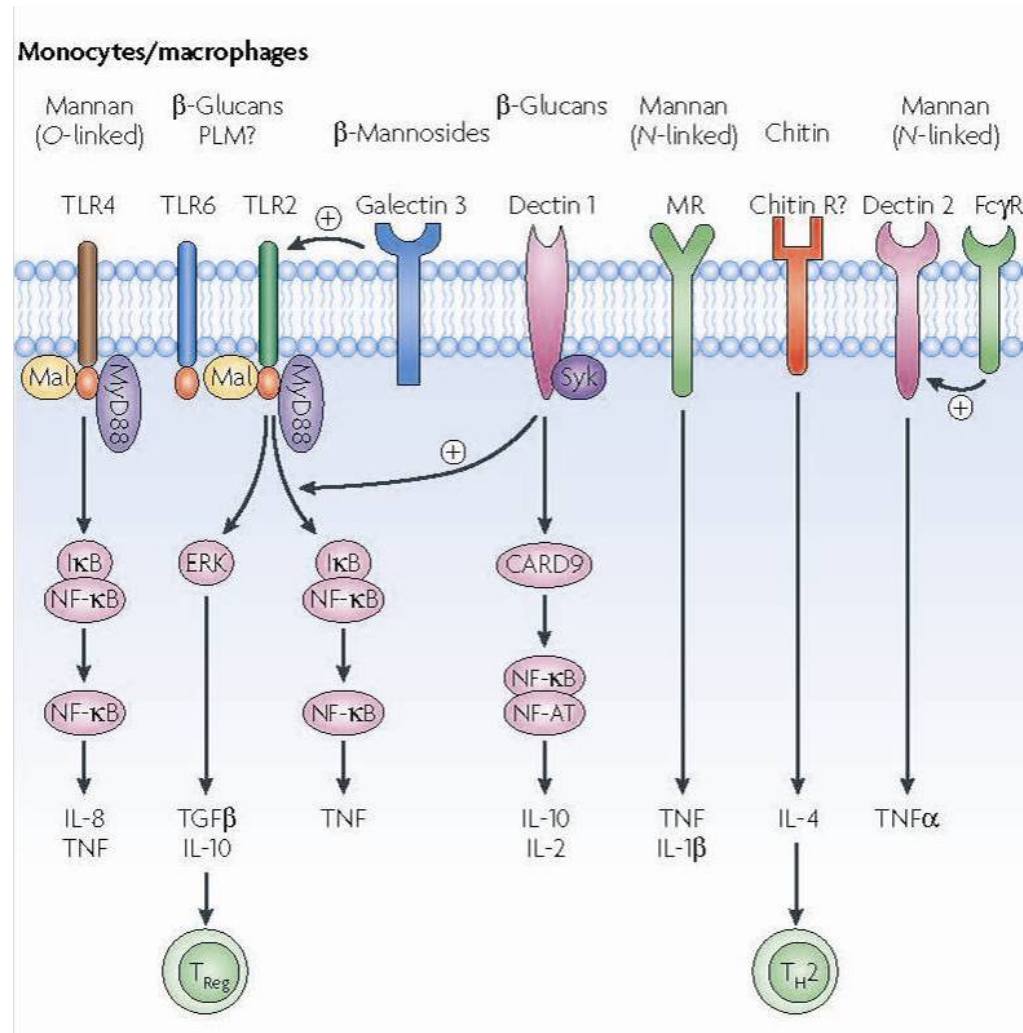
IFI type	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)	Heart (n = 99)	Small bowel (n = 22)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
<u>Aspergillosis</u>	47 (14)	42 (11)	6 (5)	<u>109 (44)</u>	<u>23 (23)</u>	0 (0)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

# Cellules du système immunitaire : multiples ligands possibles pour les champignons



# Voies de signalisation

- ✓ Chaque système ligand-récepteur active une voie spécifique
- ✓ Certaines sont pro-, d'autres anti-inflammatoires
- ✓ La réponse immunitaire dépendra largement de la façon dont chacune de ces voies sera stimulée



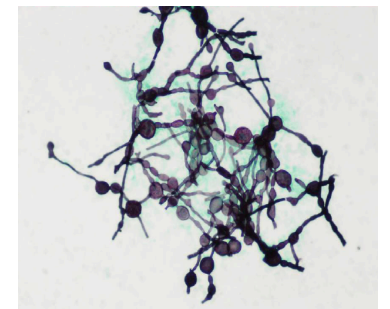
# Aspergillose invasive et DIP

Fungal susceptibility	Disease	Associated infections	Immunological phenotype	Gene, transmission
Aspergillosis	Chronic granulomatous disease	Bacteria, <i>Scedosporium</i>	NADPH oxidase complex defect in phagocytes	<i>CYBB</i> , X-linked or <i>CYBA</i> , <i>NCF1</i> , <i>NCF2</i> , <i>NCF4</i> , autosomal recessive [54,55 <sup>■</sup> ,56 <sup>■</sup> ,85,86,89-94]
	STAT3 deficiency (autosomal dominant-HIES) with lung cavities	<i>Staphylococcus aureus</i>	STAT3 deficiency, epithelial lung dysfunction	<i>STAT3</i> , autosomal dominant [35,182]
	MonoMAC syndrome	Environmental mycobacteria, viruses, fungi, bacteria	Monocytopenia, deficit of dendritic cells, B and NK cell lymphopenia,	<i>GATA2</i> , autosomal dominant [96,97,99-101]
	Leukocyte adhesion deficiency type 1	Bacteria	Impaired neutrophil adhesion	<i>CD18</i> , autosomal recessive
	Severe congenital neutropenia	Bacteria	Neutropenia	<i>ELA2</i> , autosomal dominant [106]
	Neutropenia	invasive candidiasis		<i>HAX1</i> , autosomal recessive [104]



# Infections fongiques invasives et CGD

- CEREDIH, France, 1976-2008 [Beauté, PIDJ 2010]
  - Incidence IFI 0.040/pts-years
  - 42.6% (66/155)  $\geq$  1 IFI episode
  - Median age at IFI diagnosis = 6.5 yrs (3.3-11.3).
  - *Aspergillus* spp. = 1/3 IFI
  - Reduced survival if IFI (Log-Rank=0,04).

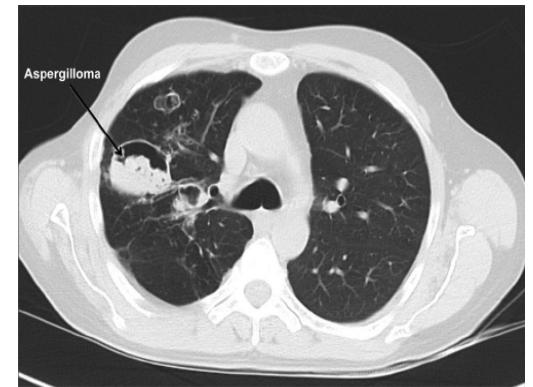


# Autres registres de CGD

<b>n</b>	<b>Inf bact (%)</b>	<b>IFI (%)</b>	<b>n décès (/ asperg)</b>	<b>Pays</b>	<b>Ref</b>
<b>368</b>	<b>81</b>	<b>19</b>	<b>65 (27)</b>	<b>USA</b>	<b>Winkelstein Medicine 2000</b>
<b>221</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>42 (12)</b>	<b>Japon</b>	<b>Hasai Pediatr Int 1999</b>
<b>21</b>	<b>87</b>	<b>13</b>	<b>3 (0)</b>	<b>Suède</b>	<b>Ahlin Acta Pediatr 1995</b>
<b>94</b>	<b>70</b>	<b>30</b>	<b>55 (12)</b>	<b>Roy Uni</b>	<b>Jones Clin Exp Immun 2008</b>
<b>60</b>	<b>54</b>	<b>46</b>	<b>6 (3)</b>	<b>Italie</b>	<b>Martire Clin Immunol 2008</b>
<b>13</b>	<b>80</b>	<b>20</b>	<b>4 (1)</b>	<b>Espagn e</b>	<b>Soler-Palacin Allerg Immun 2007</b>



# Hyper-IgE syndrome



## NIH experience

- Abscesses + pneumonia + hyper IgE = 77%
- CMC: 25/30 (83%)
- IFI : 14/30 (47%)
  - Aspergillosis: 9/30 (30%)
  - Invasive candidiasis: 2/30
  - PCP : 2/30
  - Cryptococcosis : 1

## CEREDIH experience (France)

- 59 pts with autosomal dominant STAT 3 deficiency
- CMC: 50/59 (85%)
  - Oral = 64%
  - Onychomycosis = 56%
  - Skin = 16%
- Aspergillosis: 13/59 (22%)
- PCP: 2
- Cutaneous cryptococcosis: 1

**Poumons et complications infectieuses des  
biothérapies (anti-TNF- $\alpha$ ) :**

**Pneumopathies à pyogènes**

**Tuberculose**

**Légionellose**

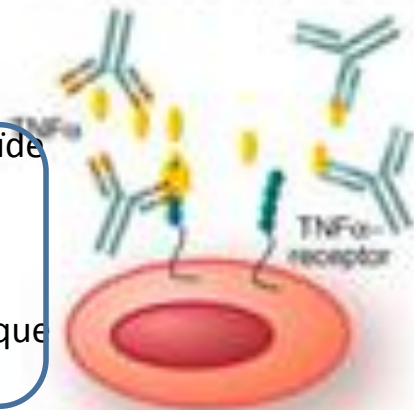
**Pneumopathies fongiques**

# Rôle du TNF- $\alpha$ dans la défense anti-infectieuse

- Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-1, IL-6
- Favorise l'expression des molécules d'adhésion
- Stimule le relargage d'enzymes protéolytiques
- Rôle essentiel dans la formation de granulomes par l'induction de l'apoptose des cellules infectées
- Rôle dans la lyse d'organismes intracellulaires

# Anti Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

Chimeric      Human  
Infliximab    Adalimumab



Polyarthrite rhumatoïde  
Spondylarthrite  
ankylosante  
Maladie de Crohn  
Rhumatisme psoriasique  
et psoriasis

**Anticorps anti-TNF monoclonaux**

Induit l'apoptose des cellules T exprimant le TNF- $\alpha$  surface receptor

*Mitoma H, Arthritis Rheum, 2008*



Polyarthrite rhumatoïde  
Spondylarthrite ankylosante  
Maladie de Crohn  
Rhumatisme psoriasique  
et psoriasis

**Récepteur soluble du TNF- $\alpha$**

Bloque seulement le TNF trimérique soluble  
Moindre cytotoxicité complément-  
dépendante contre les cellules T exprimant  
du TNF $\alpha$

# Les rhumatismes inflammatoires augmentent le risque infectieux en dehors de tout traitement anti-TNF : registre NOAR (Norwich, UK)

- Un risque relatif d'infections nécessitant l'hospitalisation augmenté par rapport à la population générale

Site	RR* [IC95%]
Respiratoire	3,5 [2,3 to 5,4]
Urinaire	2 [1,2 to 3,4]
Peau	1,9 [1,1 to 3]
Septicémie	4 [2 to 7,8]
Arthrite infectieuse	2,2 [0,4 to 12,5]
Total	2,7 [2 to 3,4]

\* Risque Relatif ajusté selon l'âge et le sexe

- **Trois facteurs de risque majeurs en analyse multivariée**
  - **Corticothérapie (RR = 2,2 [1,5-3,4])**
  - **Tabagisme actuel (RR = 1,6 [1,0-2,5])**
  - **Facteur rhumatoïde + (RR = 2,0 [1,3-3,0])**
  - **Un risque multiplié si association de 2 (RR: 3,5 [1,9-6,3]) ou 3 FdR (RR: 7,[3,3-16,8])**

Etude observationnelle prospective. Inclusion entre 1990 et 1999, fin du suivi le 31/3/04. Suivi moyen : 7,8 ans. Population : 2 108 patients  $\geq$  16 ans, atteints de PR ou de rhumatisme psoriasique. N = 16 503 patients/années

# Risque infectieux et anti-TNF- $\alpha$

## Source

Maini et al,<sup>32</sup> 1998

Lipsky et al,<sup>9</sup> 2000

Furst et al,<sup>8</sup> 2003

Van de Putte et al,<sup>10</sup> 2003

Weinblatt et al,<sup>11</sup> 2003

Keystone et al,<sup>6</sup> 2004

St Clair et al,<sup>7</sup> 2004

Van de Putte et al,<sup>33</sup> 2004

Westhovens et al,<sup>34</sup> 2004

**Total**

## Odds Ratio (95% CI)

3.13 (0.06-Infinity)

0.76 (0.30-2.18)

0.66 (0.14-2.83)

6.33 (0.30-Infinity)

4.93 (0.19-Infinity)

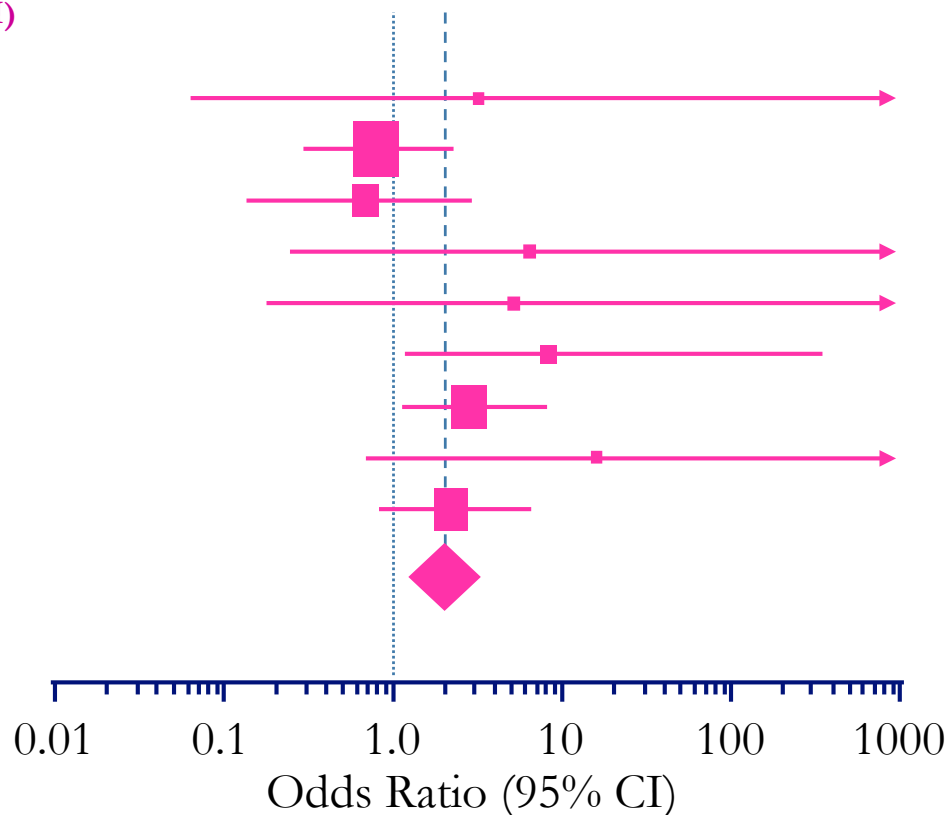
7.90 (1.21-332.96)

2.68 (1.11-7.81)

15.34 (0.71-Infinity)

2.13 (0.84-6.39)

**2.01 (1.31-3.09)**

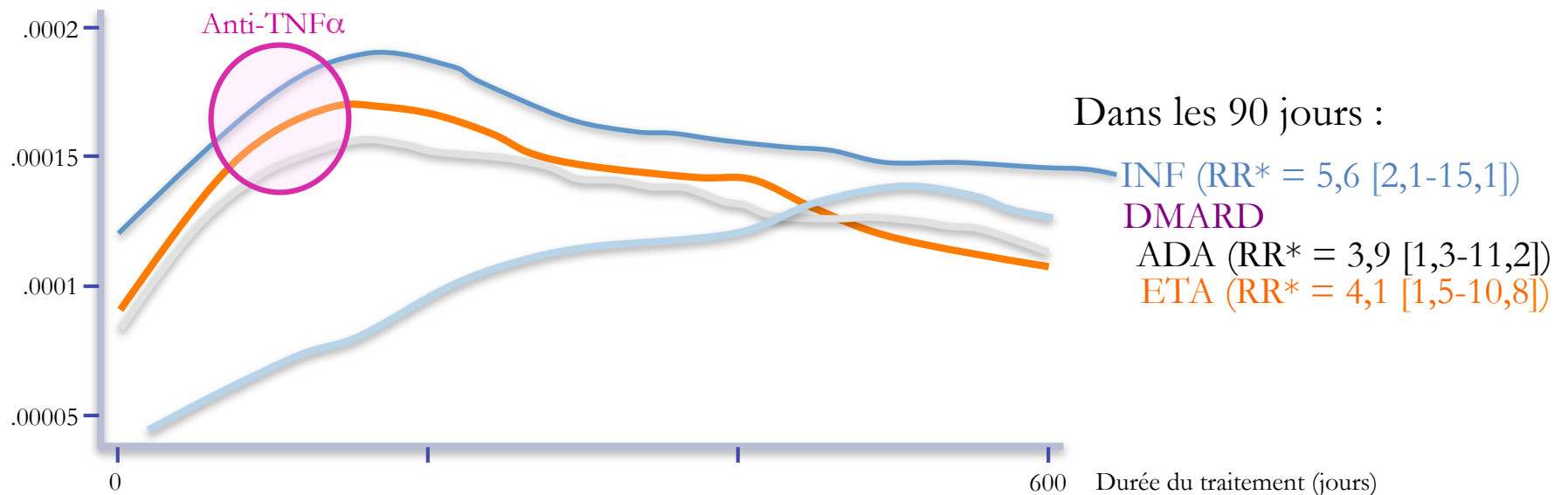


- Principalement : pneumopathie
- Dermohypodermite, ostéoarthrite, infection urinaire ...  
(tuberculose non comprise)



# Anti-TNF- $\alpha$ : augmentation du risque d'infections sévères dans les 90 premiers jours

Risque d'infection sévère sous anti-TNF  $\alpha$  x 4 *versus* DMARD dans les 3 premiers mois de traitement (IRR = 4,6 [1,8-11,9]) sur une cohorte de 8 659 patients



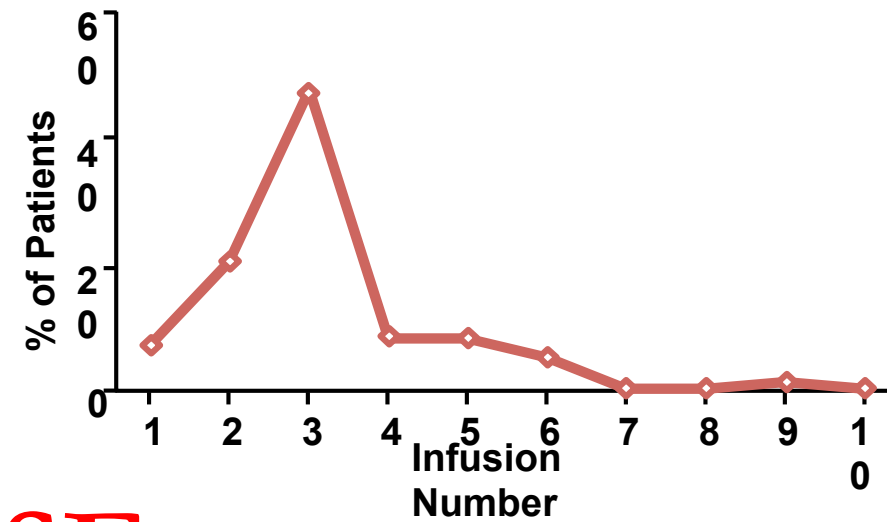
- DMARD n = 2 170 patients (Etanercept n = 3844, Infliximab n = 2944, Adalimumab n = 1871)
- La diminution graduelle du risque sur 6 mois est en partie liée à l'exclusion progressive des patients à haut risque

1<sup>ère</sup> description: 2001

70 cas sous infliximab

dont 64 en zone à faible risque

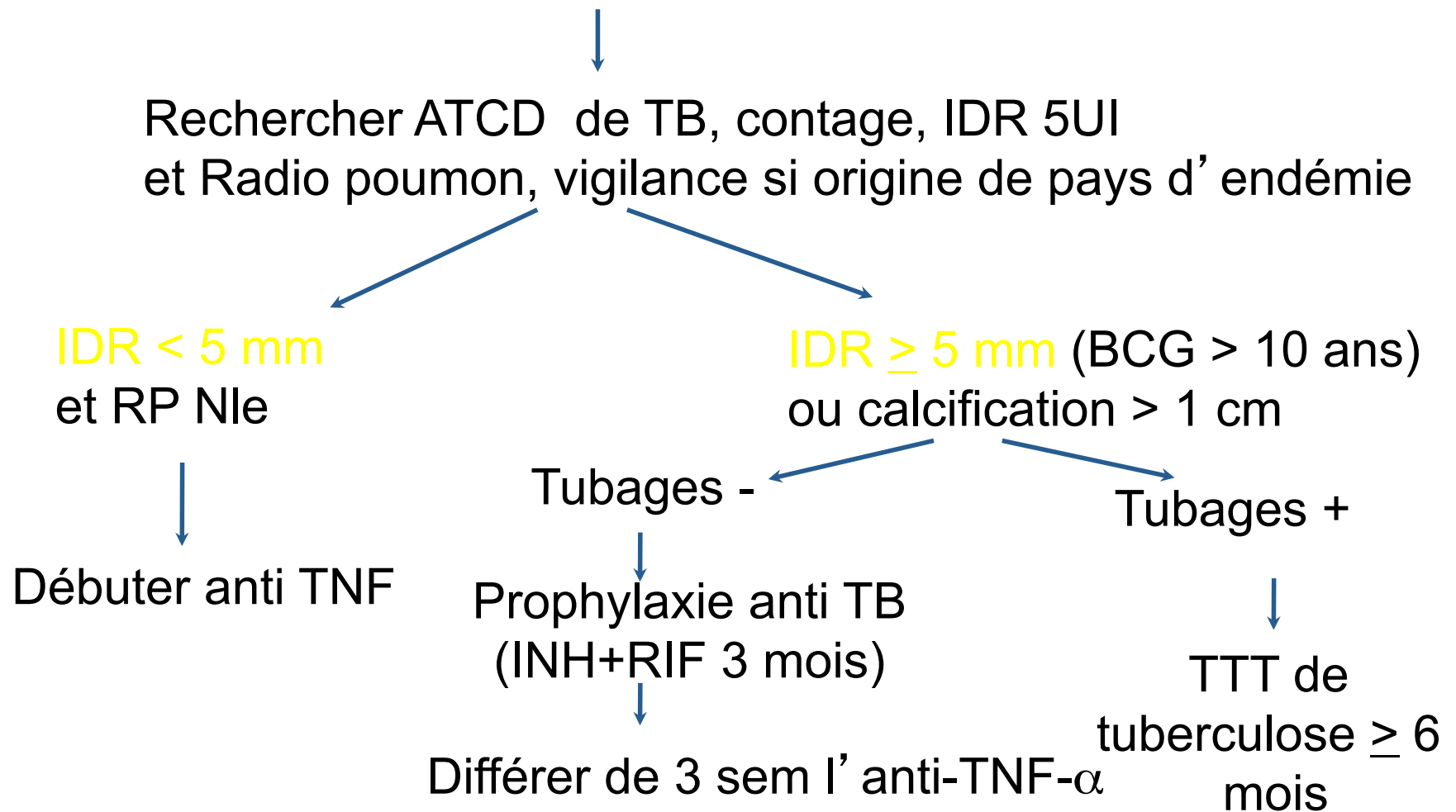
(Keane, NEJM, 2001)



**TUBERCULOSE**

# Recommandations de prophylaxie anti tuberculeuse AFSSAPS 2002 (actualisées en 2005)

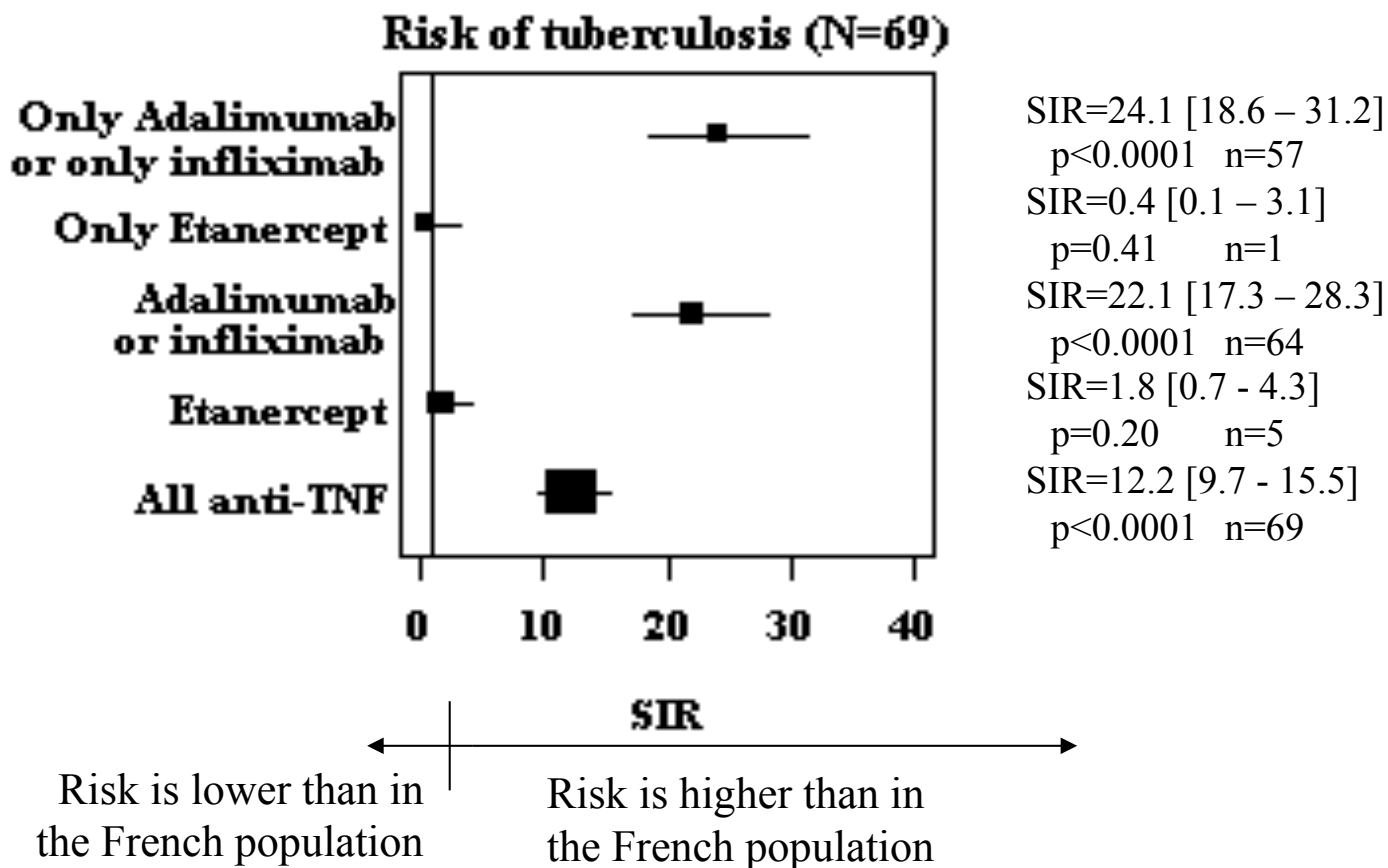
Avant d'initier un anti-TNF- $\alpha$  chez un patient n'ayant jamais été traité ( ou < 6mois/ RIF) pour TB



# Tuberculoses sous anti-TNF- $\alpha$ en France: (n=69)

Age (ans)	58.5 $\pm$ 15.4 (61.0)
Temps médian depuis le début du 1 <sup>er</sup> A-TNF	12 mois
Temps médian depuis le début du dernier A-TNF	9.9 mois
Durée de la maladie sous-jacente (années)	11.2 $\pm$ 8.8 (8.3)
Au moins 1 FR connu de tuberculose	66.7%
Des formes extra-pulmonaires	61%
Le dépistage de la TB par IDR à la tuberculine	
➤ >10 mm	9 %
➤ 5 – 10 mm	24 %
➤ < 5 mm	67%
➤ Chimio prophylaxie anti-TB bien conduite	0

# Incidence de la tuberculose analyses de sensibilité



# Tuberculoses sous anti-TNF $\alpha$ : analyse cas-témoins

En analyse multivariée	TB et témoins (67 cas et 134 témoins)	
	OR [95% CI]	P value
<b>Age (par tranche de 10 ans)</b>	<b>1.42 [1.06 – 1.90]</b>	<b>0.017</b>
<b>Être né dans une zone d'endémie tuberculeuse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non</li> <li>• Oui</li> </ul>	1 <b>6.00 [1.76 – 20.37]</b>	<b>0.004</b>
<b>Le dernier anti-TNF<math>\alpha</math> reçu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept</li> <li>• Adalimumab ou infliximab</li> </ul>	1 <b>15.96 [3.71 – 68.71]</b>	<b>0.0002</b>

# Legionelloses et anti-TNF- $\alpha$

- Emergence de legionelloses en France sous anti TNF- $\alpha$ :  
Risque 13 fois supérieur de legionellose sous anti TNF- $\alpha$
- Comparaison des légionelloses sous anti TNF- $\alpha$  aux légionelloses dans la population française
  - Plus jeunes (53 vs. 56-61 years)
  - Mortalité plus faible: 3,7% vs. 10%-20%
- Les anticorps monoclonaux anti TNF- $\alpha$  augmentent le risque de légionellose contrairement au récepteur soluble
  - Concordant avec les résultats rapportés pour les autres microorganismes intracellulaires (Dixon, Arthritis Rheumatism): tuberculose, histoplasmosis (Wallis, CID)
- Pneumopathie ss anti-TNF- $\alpha$  = azithromycine ou levofloxacine

Tubach, CID 2006, Lanternier Chest 2013

## Infections fongiques chez les patients traités par anti-TNF- $\alpha$

- Infliximab (Remicade<sup>®</sup>; n = 197,000) ou etanercept (Enbrel<sup>®</sup>; n = 113,000)

Infection	No. of patients (no. of patients per 100,000 patients treated), by drug		P <sup>c</sup>
	Infliximab <sup>a</sup>	Etanercept <sup>b</sup>	
Aspergillosis	17 (8.63)	7 (6.19)	.243
Candidiasis	20 (10.15)	5 (4.42)	.061
Bartonellosis	1 (0.51)	0 (0)	
Coccidioidomycosis	11 (5.58)	0 (0)	
Cryptococcosis	10 (5.08)	0 (0)	
Histoplasmosis	37 (18.78)	0 (0)	
Legionellosis	1 (0.51)	0 (0)	.563
Leprosy	1 (0.51)	0 (0)	.563
Listeriosis	17 (8.63)	1 (0.88)	.0006
Nontuberculous mycobacterioses	22 (11.17)	7 (6.19)	.066
Nocardiosis	7 (3.55)	1 (0.88)	.090
Pneumocystosis	1 (0.51)	0 (0)	.563
Salmonellosis	0 (0)	2 (1.77)	.031
Toxoplasmosis	4 (2.03)	0 (0)	.101
Tuberculosis	106 (53.81)	32 (28.32)	<.0001
Total	255 (129.44)	68 (60.18)	<.0001

**72 vs 28 % = 3  
1ers mois**



# Données de l'Observatoire RATIO

- 45 cas d'infections opportunistes (43 patients)
  - infliximab (n=29)
  - adalimumab (n=10)
  - etanercept (n=4)
  - Other diseases than colitis (n=35)
  - 22% IFI (5 pneumocystoses, 3 aspergilloses, 2 cryptococcoses)
  - **Infliximab ([OR] 17,96, 95% CI [4,45-72,46], p<0,0001) ou adalimumab (OR 10,28, [2,35-44,94], p=0.002)**
  - Corticothérapie >10 mg/j or bolus iv dans l'année (OR 5,65 [1,74-18,35], p=0,004)

## Anti-TNF- $\alpha$ et *Histoplasma capsulatum*

10 cas; 9 infliximab

1 sem-6 mois après début

9 en réanimation, 1 décès

Lee, Arthritis Rheum 2002



Augmentation des cas aux USA (240 cas rapportés à FDA)

3 fois plus fréquente que tuberculose sous anti-TNF- $\alpha$

IFI la plus fréquente; mortalité = 20%

Infliximab (x7) > Etanercept

Pneumopathie/dissémination (70-80%)

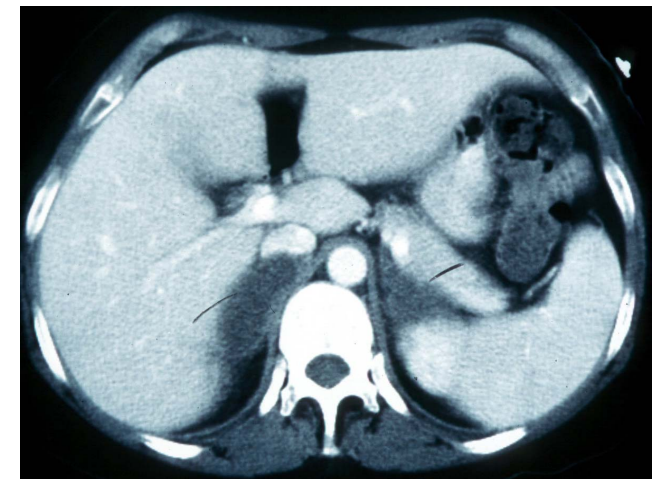
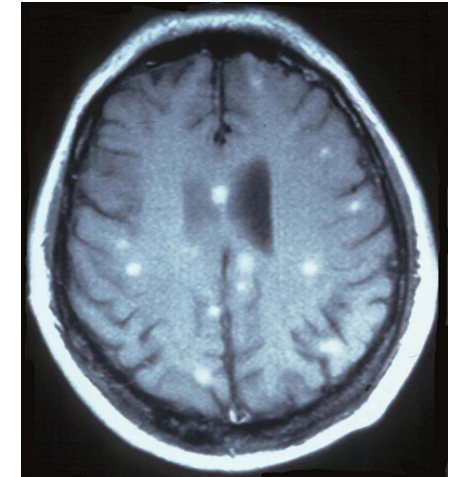
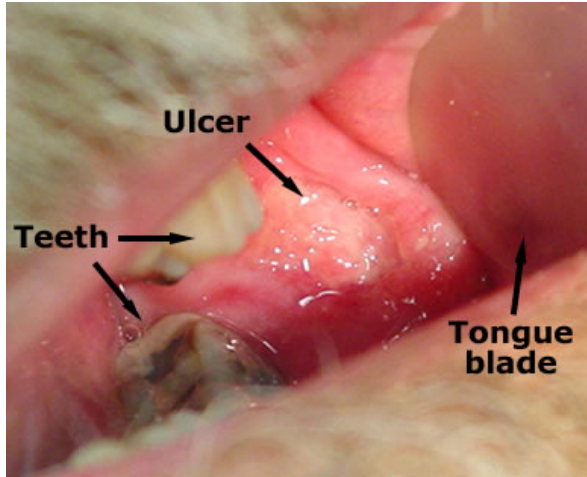
IRIS = 42% cas à Indianapolis

Pas intérêt du screening (Ag/Ac)

Reprise possible anti-TNF si ATF environ 1an sans rechute

Hage et al. CID 2010

# Présentation de l'histoplasmosose sous anti-TNF



# Prévention de l'histoplasmose avant de débuter anti-TNF- $\alpha$

Before starting TNF blocker, tell your doctor about

1. Possible exposure to *Histoplasma* via the following sites (activities):
  - Old buildings (demolition, remodeling, cleaning)
  - Chicken coops (demolition, cleaning, fertilizer)
  - Bird roosts (excavation, camping, cutting wood)
  - Wood piles (transporting or burning wood)
  - Caves (spelunking)
2. Recent travel to an area of endemicity<sup>1</sup>
3. Past diagnosis of histoplasmosis
4. Pneumonia in past 2 years
5. Any symptoms in past 3 months<sup>2</sup>

During TNF blocker therapy,

1. Avoid exposure to *Histoplasma*
2. Tell your doctor about possible exposure and recent travel<sup>1</sup>
3. Tell your doctor about any new symptoms
4. Don't put off contacting your doctor

# Conclusion

- **Pneumopathie récidivante/inf invasive à *S. pneumoniae***
  - ✓ Enfant: DIP?
  - ✓ Adulte:
    - éliminer infection VIH et hémopathie lymphoïde
    - Rechercher DIP (++) DICV ± LOCID)
- **Aspergillose invasive**
  - ✓ 80% hémopathie maligne
  - ✓ Autres étiologies: mal systémiques, cancers, BPCO
  - ✓ DIP: CGD, hyper-IgE, neutropénies congénitales
- **Pneumopathie sous anti-TNF- $\alpha$** 
  - ✓ Pyogènes, tuberculose, légionellose, champignons
  - ✓ Informations avant séjour à étranger



# NECKER ENFANTS MALADES

## SMIT

### Fanny Lanternier

Caroline Charlier-Woerther

Blandine Rammaert

Hélène Coignard-Biehler

Claire Aguilar

Perrine Parize

Marc Lecuit



## Génétique Humaine Mal Infectieuses INSERM U550

Jean-Laurent Casanova

Laurent Abel

Anne Puel

Capucine Picard

## Biothérapie

Marina-Cavazzana-Calvo

## CEREDIH

Nizar Mahlaoui

## Radiologie

### Sylvain Poirée

JM Corréas

## Transplantation péd

Christophe Chardot

Florence Lacaille

Dominique Debray

Remi Salomon

## Mycologie

Marie-Elisabeth Bournoux

Cécile Angebault

## Pharmacie

Philippe Bourget

## Hématologie adulte

Felipe Suarez

Olivier Hermine

David Sibon

## Pédiatrie

Stéphane Blanche

Alain Fischer

Pierre Frange

Julie Toubiana

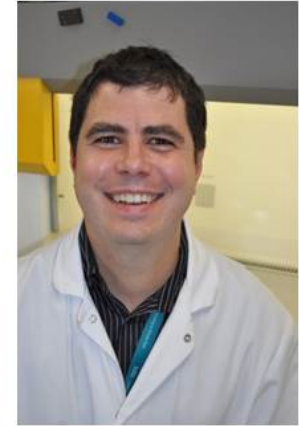
## Transplantation rénale

Christophe Legendre

Marie France Mamzer

Anne Scemla

**ET LE GROUPE D'ETUDE DES MYCOSES EN FRANCE**



**CNRMA**

