

**Qu'est ce qu'un patient  
immunodéprimé et à quels  
risques est-il exposé ?  
(en fonction de l'ID)**

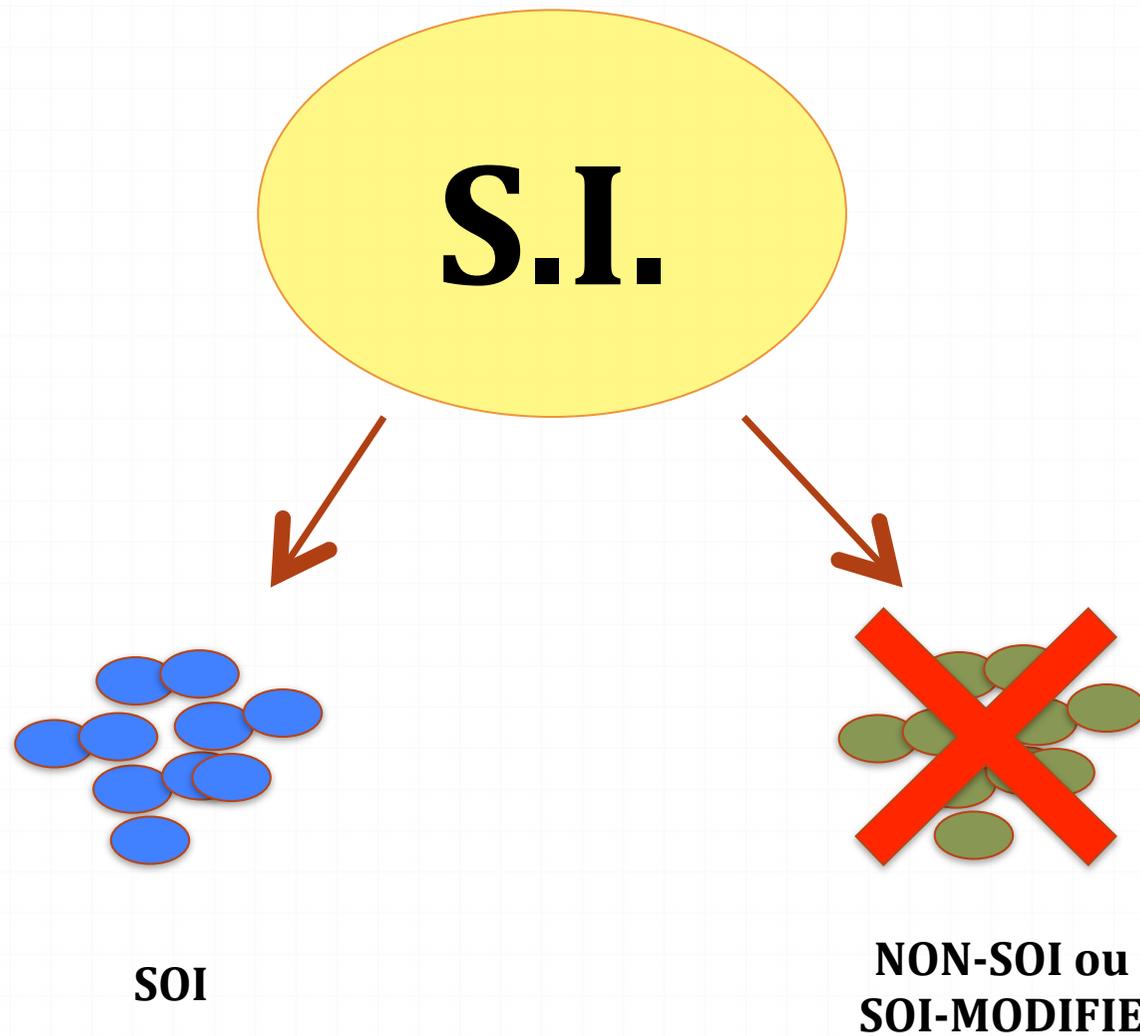
Karine Risso  
Pneumo-infectiologue  
PHC Infectiologie, Nice

## ❖ Immunodéprimé ??????

→ le système immunitaire ça sert à quoi ?

→ le système immunitaire ça marche comment ?

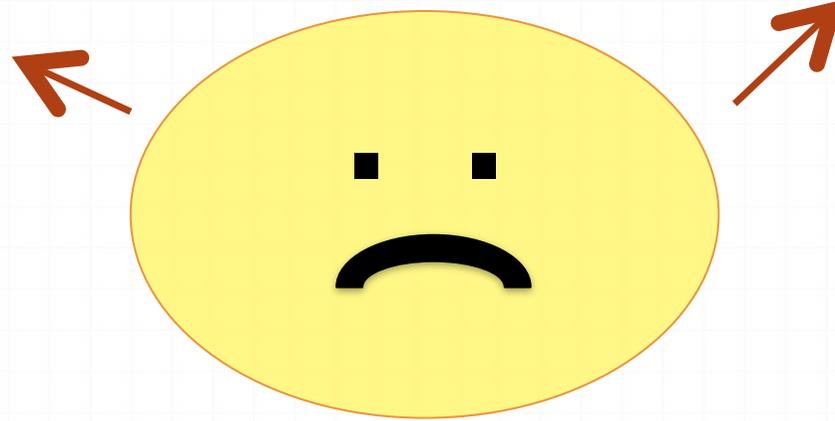
## ❖ Risque ??????



**Reconnaître le soi du non soi**

**Infections**

**Maladies  
auto-immunes**



**Cancers**

Quel type d'infection pour  
quel immunodéprimé ?

# Les agents infectieux

## ✧ **Les bactéries:**

- encapsulées: pneumocoque, Hémophilus influenzae b, méningocoque
- staphylocoque, streptocoques, Escherichia coli, pseudomonas aeruginosa
- legionella, chlamydia...

## ✧ **Les virus:**

- grippe (virus influenzae)
- adenovirus
- VMV, VZV, HSV
- HHV8
- BK virus
- ROR...

## ✧ **Les champignon**

- candida
- aspergillus
- pneumocystis...

## ✧ **Parasites**

- toxoplasma gondii...

**Les acteurs (cellules) & médiateurs (cytokines,  
chimiokines, complément)  
de l'immunité sont nombreux et variés**

---

**Ces acteurs ne sont pas impliqués pareillement en  
fonction de l'agent infectieux : bactérie, virus, parasite  
ou champignon**

---

**Par conséquent la susceptibilité à tel ou tel agent  
infectieux dépend de l'acteur/médiateur de l'immunité  
**déficient****



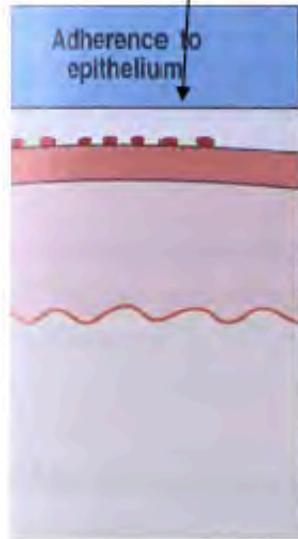
**On peut déterminer la susceptibilité d'un patient**

# Nos défenses contre les infections

# LA REPONSE IMMUNITAIRE

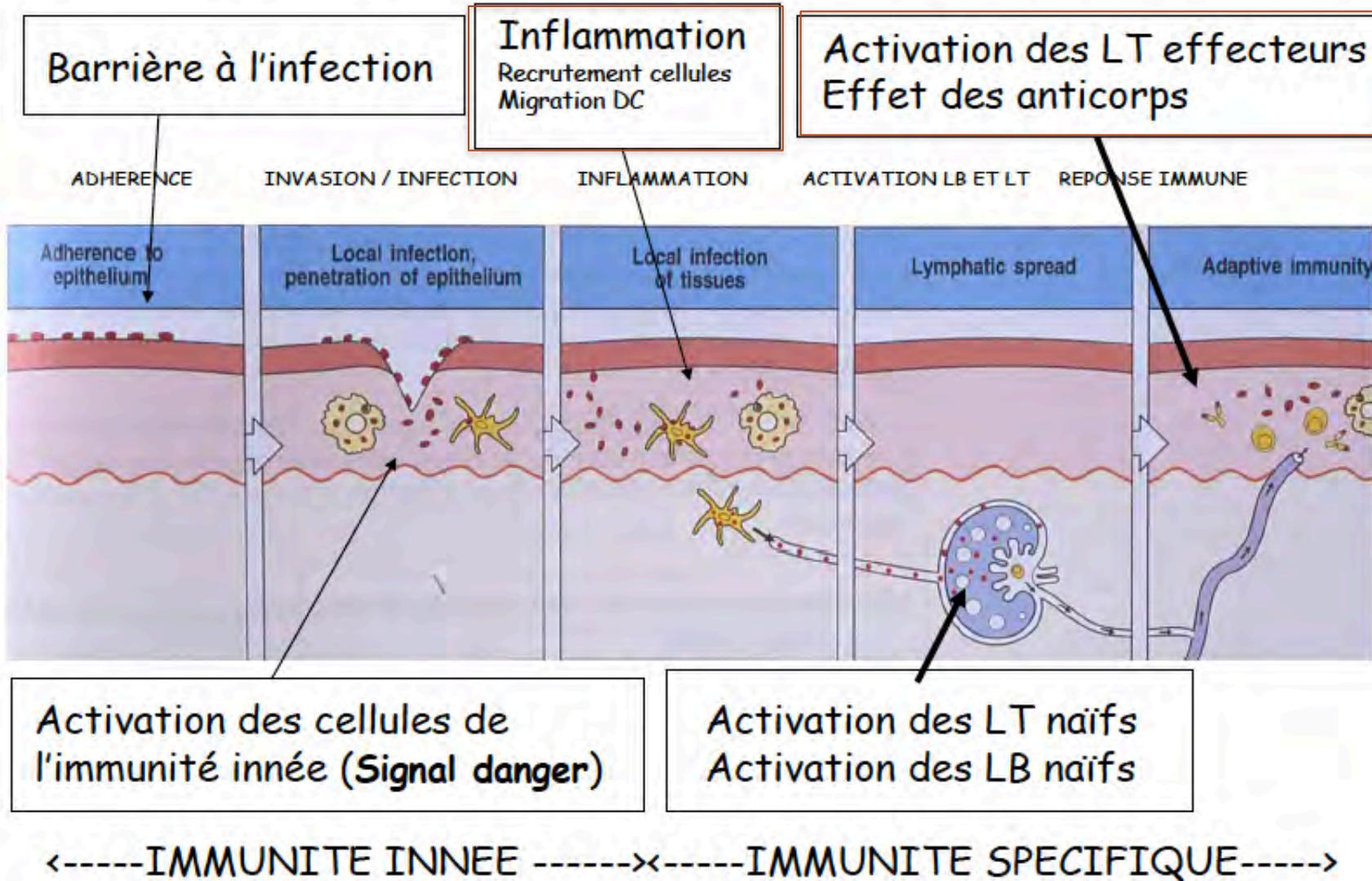
Barrière à l'infection

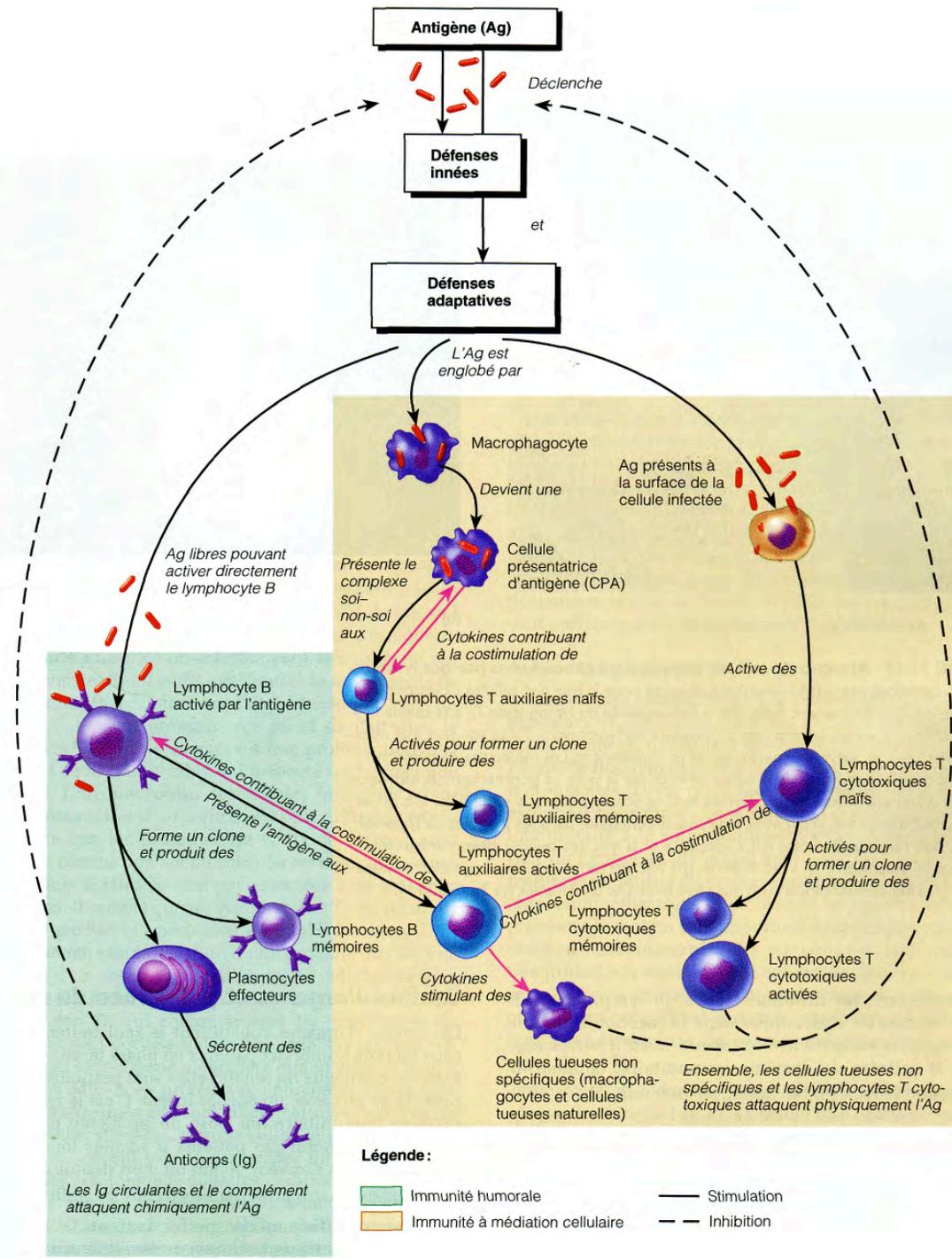
ADHERENCE



- **des barrières physiques** : peau, muqueuses
- **des barrières chimiques** : peptides antimicrobien, enzymes, pH
- **des barrières écologiques** : la flore (le microbiome)
- **notre système immunitaire**

# LA REPONSE IMMUNITAIRE

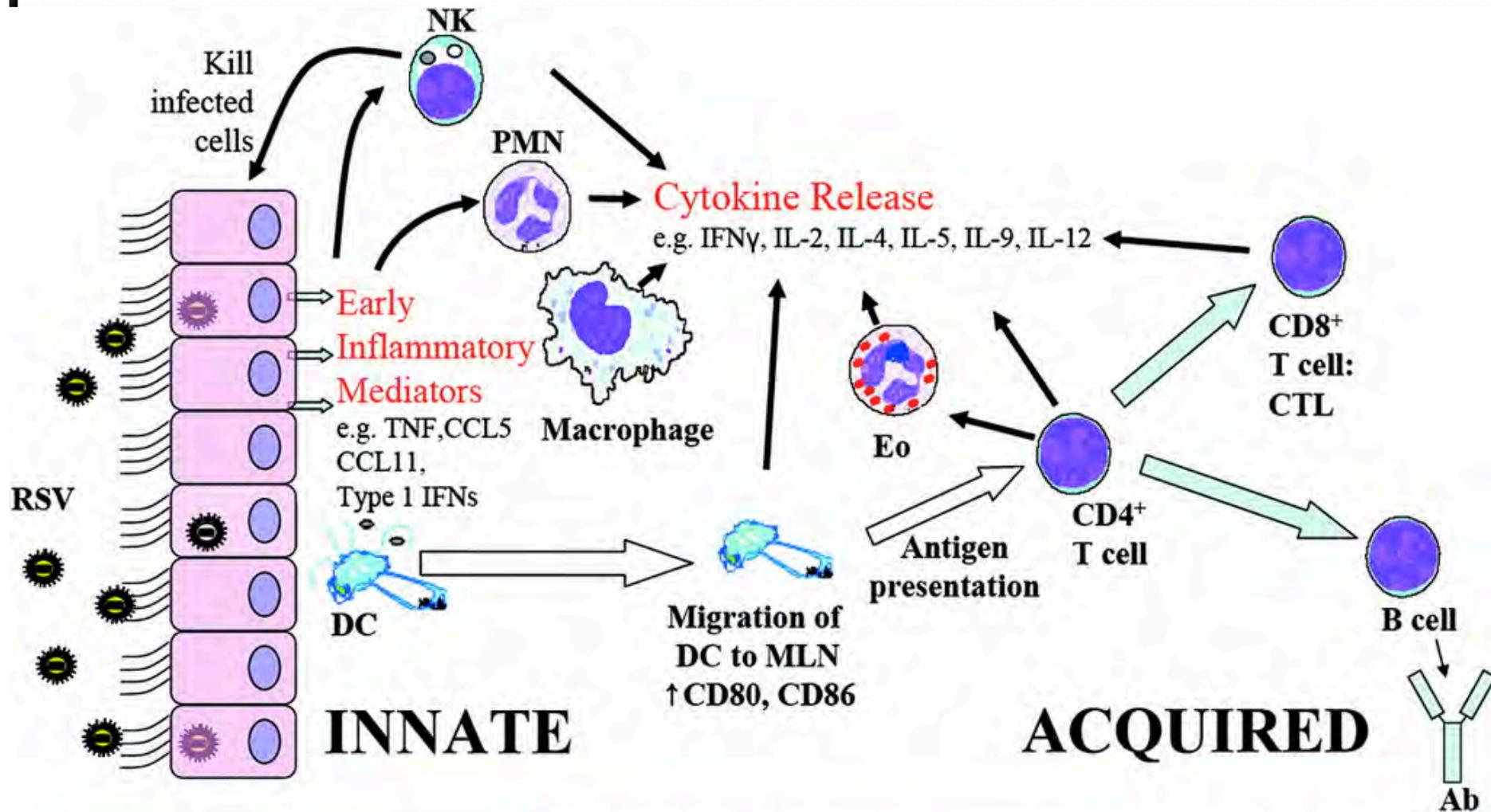




**Légende :**

- Immunité humorale
- Immunité à médiation cellulaire
- Stimulation
- Inhibition

# La réponse anti-virale

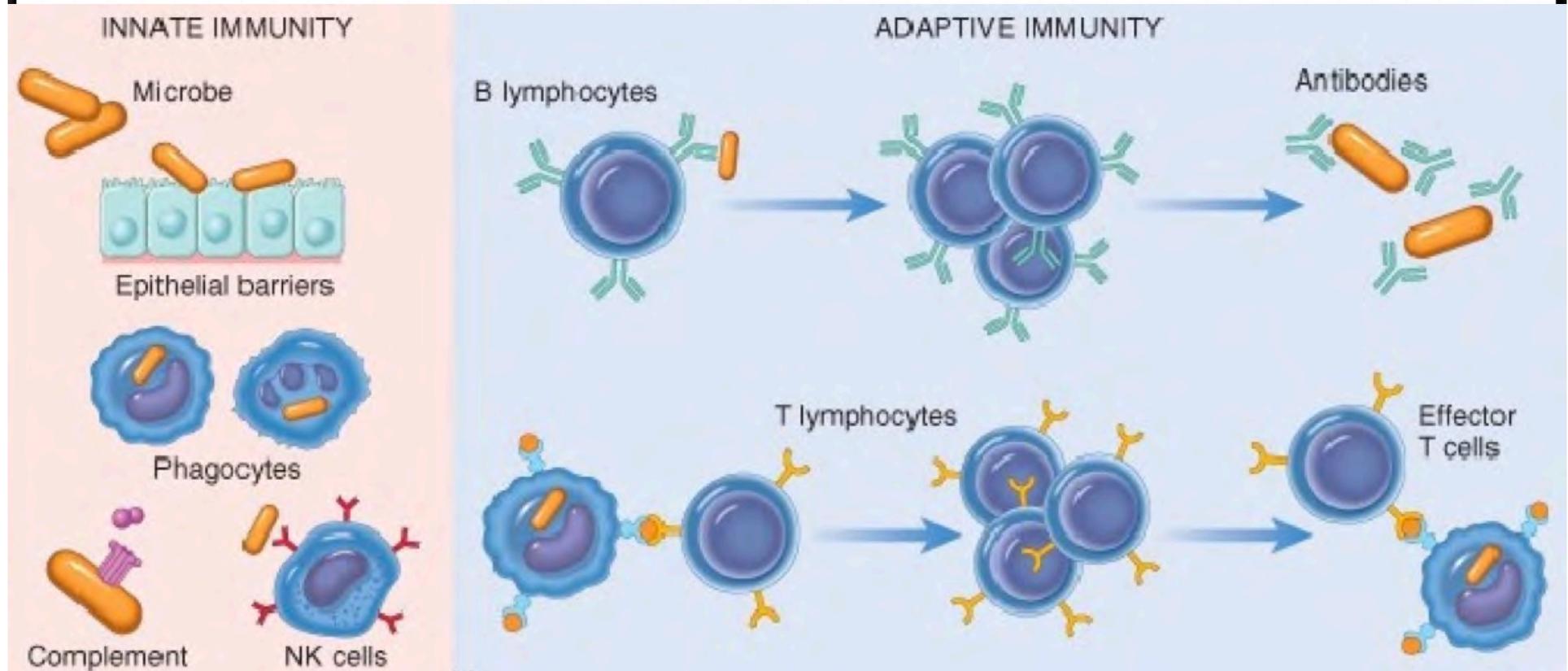


DAY 1-3

DAY 4-7

DAY 7-9

# Réponse antibactérienne: bactéries intra- vs extra- cellulaires



# Réponse immune contre les agents fongiques

- 0 Défense de surface
- 0 Phagocytose : PNN, macrophages +++
- 0 (immunité cellulaire pour histoplasma, cryptocoque)
- 0 Ex:
  - diabète
  - granulomatose septique chronique familiale
  - neutropénie
  - corticothérapie
  - greffe de moelle

## Réponse immunitaire requise contre différents types d'agents infectieux

Immunité	Immunité innée		Immunité adaptative			
	Phagocytes	Lymphocytes NK Interféron	Anticorps	Macrophages T CD4 HSR	CD8	PNE IgE
Bactéries extracellulaires	PNN / M Complément		+ Complément			
Bactéries intracellulaires	M	+ NK		+	+	
Mycoses	PNN / M			+		
Virus		+	+ Entrée / Sortie		+	
Parasites Protozoaires				+		+

# Déficit Immunitaires

- 0 Primitifs
- 0 Acquis
  - 0 VIH
  - 0 hémopathie: LLC, MM, LA
  - 0 iatrogénie:
    - 0 corticothérapie
    - 0 chimiothérapies
    - 0 immunosuppresseurs
    - 0 biothérapies: anti-TNFalpha
    - 0 asplénique

Déficit	Ex de pathologie	Réponse granulocytaire	Réponse humorale	Réponse cellulaire	Infections	Prophylaxie
Granulocytes	Granulomatose chronique familiale	phagocytose inefficace	N	N	S.aureus (90% des abcès du foie) BG, nocardia asteroides, S.typhi Candida, Aspergillus ++ Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae et Nocardia sont aussi des causes courantes de pneumonie	Bactrim Voriconazole Vaccination Interferon g greffe CSH
C+	Déficit en C3	Perte activité chimiotactique et surtout opsonisante du sérum	N	N	Bactéries pyogènes (S.pneumoniae, H.influenzae) Infections ORL et pulmonaire ++	Oracilline Vaccination + pneumocoque + Hib + grippe + méningo ACYW135 + B
	Déficit en C5,C6,C7,C8,C9	Activité bactéricide du sérum nulle	N	N	Bactéries du genre Neisseria	
LB	M de Bruton (agammaglobulinémie cong liée au sexe)	N	↓↓↓	N	B. Pyogènes (ORL, pulmonaires et intestinales): - Enterovirus - Bactéries: S. pneumoniae, H.influenzae, M. catarrhalis, P.aeruginosa, S.aureus, N.meningitidis, M. pneumoniae, - Giardia	Supplémentation en Ig Vaccination....

Déficit	Ex de pathologie	Réponse granulocytaire	Réponse humorale	Réponse cellulaire	Infections	Prophylaxie
LT	Sd de DI Georges	N	↓	↓↓↓	Infections virales, bactériennes Candida sp P.jirovecii Mycobactéries	exceptionnellement Ig Transplantation thymique Greffe CSH
Cellules souches	DICV	N	↓	↓	<b>Surtout par atteinte humorale:</b> <b>Virus ++</b> Enterovirus + CMV, VRS, EBV, paraInfluenzae type 3 <b>Bactéries ++</b> S. pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis, Salmonella typhi, L.monocytogenes ++ M. catarrhalis, P.aeruginosa, S.aureus, M. pneumoniae, flore digestive, campylobacter Protozoaire: giardiasis  <b>En fonction de l'atteinte cellulaire combinée:</b> Mycobactéries Champignons (candida sp, aspergillus, c.neoformans, H. capsulatum, p.jiroveci Protozoaires: toxoplasma gondii, cryptosporidium parvum	Antibioprophylaxie aucune étude  Ig  Greffe de CSH
	Déficits immunitaires associés à d'autres anomalies 1/ ataxie-telangiectasies 2/ Wiskott-aldrich	N  N	+/- (IgA)  +/- ↓	+/- ↓  +/- ↓		Ig Greffe de CSH

# Les patients vivant avec le VIH

- 0 Lymphocytes T CD4 + ++++++
- 0 Lymphocytes B
- 0 NK

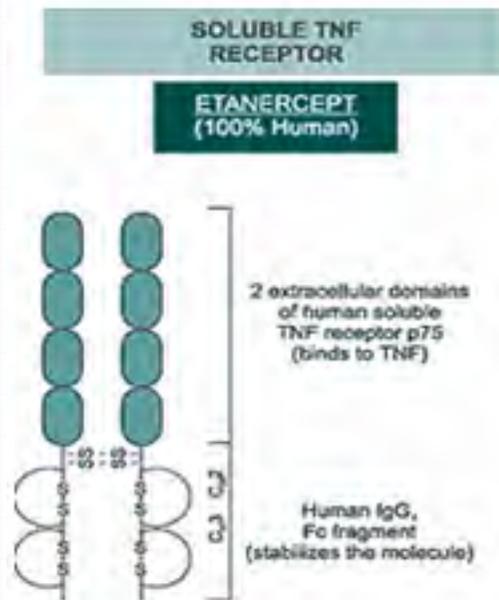
# Infections chez les pvVIH

Nombre de CD4/mm <sup>3</sup>	Manifestations possibles
200 < CD4 < 500	Candidose orale Tuberculose
CD4 < 200	Toutes les infections sus-citées Pneumocystose Candidose oesophagienne Toxoplasmose cérébrale
CD4 < 100	Toutes les infections sus-citées Cryptosporidiose Cryptococcose Mycobactérie atypique Infection à CMV

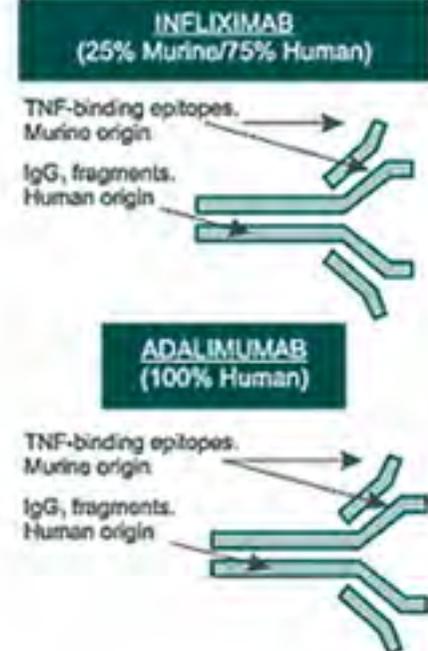
En rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, médecine interne:

## Les patients sous anti-TNF $\alpha$

Enbrel



Remicade et Humira



2 nouveaux :

**Certolizumab pegol (Cimzia):** pegylated humanized Fab' fragment that binds tumor necrosis factor alpha. FDA approved it in April 2008 for the treatment of Crohn's disease.

**Golimumab (Simponi).** Approved in April 2009 for: moderate-to-severe rheumatoid

## 0 Indication:

### 0 Rhumatologie:

0 PR

0 Polyarthrite psoriasique

0 Polyarthrite juvénile

0 Spondylarthrite ankylosante

### 0 Gastroentérologie:

0 Maladie de Crohn

0 Colites ulcéreuses

### 0 Dermatologie:

0 Psoriasis en plaques

Quel rôle ?

# Risque infectieux sous anti-TNF $\alpha$

RR x 4-10

Pathogen, type of infection	Infliximab group (n = 233,000)	Etanercept group (n = 113,000)	Rate ratio	P
<u><i>Mycobacterium tuberculosis</i></u>	335 (143.8)	39 (34.5)	4.17	<.001 <sup>a</sup>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	39 (16.7)	3 (2.7)	6.30	<.001 <sup>b</sup>
<i>Candida</i> species				
Any	38 (16.3)	8 (7.1)	2.30	.006 <sup>b</sup>
NS	26 (11.2)	7 (6.2)	1.80	.065 <sup>b</sup>
Systemic	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 <sup>b</sup>
<i>Listeria</i> species	36 (15.5)	2 (1.8)	8.73	<.001 <sup>b</sup>
<i>Mycobacterium</i> species (NS)	30 (12.9)	7 (6.2)	2.08	.023 <sup>b</sup>
<i>Aspergillus</i> species	29 (12.4)	10 (8.8)	1.41	.17 <sup>b</sup>
<i>Cryptococcus</i> species	11 (4.7)	8 (7.1)	0.67	.91 <sup>b</sup>
<i>Nocardia</i> species	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 <sup>b</sup>
<i>Salmonella</i> species	7 (3.0)	4 (3.5)	0.85	.75 <sup>b</sup>
<i>Toxoplasma</i> species	5 (2.1)	0 (0)	...	.088 <sup>b</sup>
<i>Brucella</i> species	2 (0.9)	0 (0)	...	.38 <sup>b</sup>
<i>Bartonella</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
<i>Leishmania</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
<i>Mycobacterium leprae</i> <sup>c</sup>	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
Overall	556 (238.6)	83 (73.5)	3.25	<.001 <sup>a</sup>

Pneumocystose ?

Infection/réactivation virale: Hépatite B, C, HSV

RS Wallis CID 2004

VA Morrison 2014

# En conséquent : vigilance et dépistage!

## 0 Tuberculose et traitement ITL

- 0 Interrogatoire
- 0 IGRA ou IDR (> 5 mm si BCG>10 ans; IDR>10 mm si BCG < 10 ans)
- 0 Rx thorax

Reco HAS

Etude ETAT dans le cadre d'un STIC en cours

## 0 Sérologie VIH, VHA, B, C, VZV avant ttt

- vaccination (avant pour les vaccins vivants atténués)
- Ig post expo VZV
- ttt pré-emptif hépatite B

## - Vaccination

- Pneumocoque (schéma boost), grippe
- DTPcoq, hépatite B, papilloma V
- vaccins vivants avant anti-TNF: ROR, VZV

Reco. Revue du Rhum 2013  
Calendrier Vaccinal ID 2014

# Corticothérapie FDR d'infection

- 0 FDR Direct par l'immunosuppression
- 0 FDR indirect par:
  - 0 diabète cortico-induit
  - 0 retard de cicatrisation, fragilité cutanée

## Effet immunosuppresseur de la corticothérapie

- Altère la phagocytose des macrophages et PNN
- Altère la synthèses de médiateurs inflammatoires et d'  $\text{INF}\gamma$
- Lymphocytes T CD4: moins nombreux et moins fonctionnels
- LB moins fonctionnels

# Risque infectieux sous corticothérapie

---

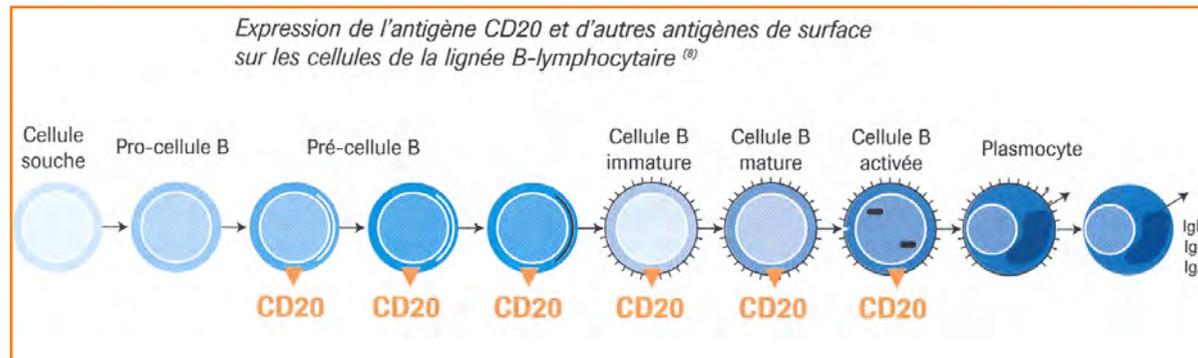
Infections bactériennes	Infections à pyogènes (staphylocoque, bacilles Gram négatif) Salmonellose Listériose Nocardiose Tuberculose
Infections virales	Varicelle-zona Herpès Cytomégalovirus Hépatites virales B et C
Infections fongiques	Pneumocystose Aspergillose Cryptococcose Candidose
Infections parasitaires	Anguillulose Toxoplasmose

---

# En hématologie immunodépression et risque infectieux

- 0 Infection = morbidité n°1
- 0 Les FDR d'infections :
  - 0 le patient lui même: âge, comorbidité
  - 0 l'immunodépression induite par l'hémopathie
  - 0 les traitements par leur effet immunosuppresseur
    - 0 chimiothérapies: cytotoxiques (- la multiplication cellulaire)
    - 0 la radiothérapie
    - 0 les thérapies ciblées\*\*\*
    - 0 la corticothérapie
  - 0 les traitements par leur effets collatéraux: effraction de la barrière cutanéomuqueuse (cathéters, mucites, colites)

# Rituximab



- 0 Indication : LNH
- 0 Effet immunologique: déplétion en LB CD20 2 à 6 mois
- 0 Risque documenté avant tout viral :
  - 0 réactivation Hépatite B → recommandation de dépistage et prophylaxie
  - 0 Infections virales graves : rares cas de LEMP, CMV, parvovirus, HSV, VZV

# Myelome multiple

- 0 Déficit immunitaire impliquant:
  - 0 dysfonction des lymphocytes B (hypogammaglobulinémie)
  - 0 déficit quantitatif et qualitatif en cellules dendritiques, lymphocytes T (inversion ration CD4/CD8, balance Th1/Th2, réduction du répertoire lymphocytaire et dysfonction des NK)

Le rôle joué sur le risque infectieux de chacun de ces déficit pris isolément dans le MM est mal connu, l'hypogammaglobulinémie est reconnue comme favoriser les infections à bactéries encapsulées dans cette population.

Table III. Association of clinical factors with risk of infections in patients with multiple myeloma.

Clinical variable	Crude			Adjusted*		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Sex	1.00	0.86–1.17	0.93	0.95	0.80–1.12	0.55
Age	0.99	0.98–0.99	<0.01	0.99	0.98–1.00	0.20
Charlson index	0.95	0.90–1.00	0.08	1.00	0.91–1.10	1.00
Type of myeloma	0.97	0.91–1.03	0.26	0.95	0.89–1.02	0.14
ISS stage	1.05	0.94–1.17	0.38	0.95	0.82–1.10	0.49
Baseline characteristics						
Paraprotein level	1.00	0.99–1.01	0.72	1.00	1.00–1.01	0.46
Haemoglobin	1.06	0.97–1.00	0.22	1.11	0.99–1.25	0.08
Neutrophil count	1.00	1.00–1.00	0.85	1.00	1.00–1.00	0.73
Renal function	0.98	0.88–1.08	0.65	0.92	0.81–1.05	0.23
Calcium level	0.96	0.85–1.10	0.58	0.97	0.84–1.13	0.73
Antiviral prophylaxis	0.94	0.92–0.96	<0.01	0.99	0.96–1.02	0.50
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.95	0.94–0.96	<0.01	1.00	0.98–1.01	0.65
Recent chemotherapy						
IMiD	1.12	0.85–1.47	0.42	1.13	0.85–1.51	0.45
Bortezomib	1.08	0.75–1.55	0.66	0.94	0.62–1.42	0.75
IMiD + PI	0.76	0.36–1.60	0.46	0.76	0.35–1.65	0.51
Melphalan-HD	1.93	1.44–2.58	<0.01	2.07	1.52–2.79	<0.01
Cyclophosphamide (IV)	2.11	1.50–2.97	<0.01	1.96	1.36–2.84	<0.01
Intensive combination systemic chemotherapy†	2.20	1.45–3.37	<0.01	1.86	1.18–2.91	<0.01
Lines of therapy	1.36	1.15–1.60	<0.01	0.94	0.77–1.15	0.58
Cumulative steroid dose (1 month)	0.94	0.91–0.96	<0.01	0.88	0.73–1.05	0.16
Cumulative steroid dose‡(2 months)						
1–1600 mg	1.20	1.00–1.43	0.04	1.39	1.09–1.78	<0.01
>1600–3200 mg	1.19	0.92–1.53	0.19	1.97	1.27–3.07	<0.01
>3200 mg	1.73	0.81–3.70	0.16	3.06	1.27–7.34	0.01

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ISS, International Staging System; IMiD, immunomodulatory drugs; PI, proteasome inhibitors; HD, high-dose melphalan; IV, intravenous.

\*Adjusted HR accounts for all the listed clinical variables by conditional risk set modelling.

†Regimens include vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) and dexamethasone-doxorubicin-cyclophosphamide-etoposide (D-PACE) ± thalidomide or lenalidomide.

‡Prednisolone equivalent.

# LLC

- 0 Complications infectieuses : 50% des décès dus à la LLC.
- 0 La sensibilité aux infections est liée à 3 facteurs :
  - 0 hypogammaglobulinémie globale
  - 0 épisodes de neutropénies au cours des chimiothérapies
  - 0 déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T qui progresse avec la maladie + aggravé par certaines chimiothérapies (fludarabine et alemtuzumab)
    - infections principalement virales (Herpes, zona, varicella, CMV, plus rarement réactivation hépatite B)
    - fongiques (pneumocystose, candidoses et plus rarement champignons filamenteux)
    - protozoaires (toxoplasmose)
- 0 Prophylaxie anti infectieuse
  - Ig polyvalentes injectables si : IgG <5g/L + épisodes infectieux répétitifs
  - après analogue des purines (fludarabine) et alemtuzumab Valaciclovir et cotrimoxazole 6 à 18 mois

# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

## Principe de l' allogreffe de CSH

- Maladies non malignes
- ✓ Congénitales ++
- ✓ Acquisés;
- Aplasies médullaires

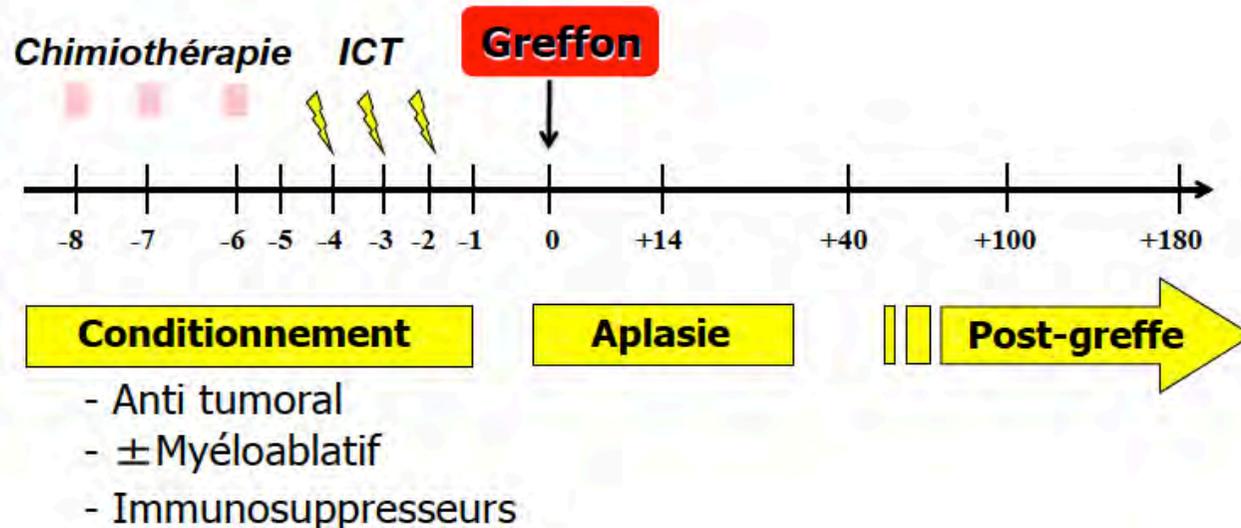
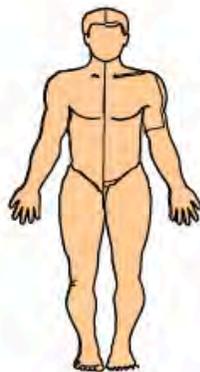
Traitements spécifiques

- **Maladies malignes**

- ✓ **Acquisés +++**

Chimiothérapies

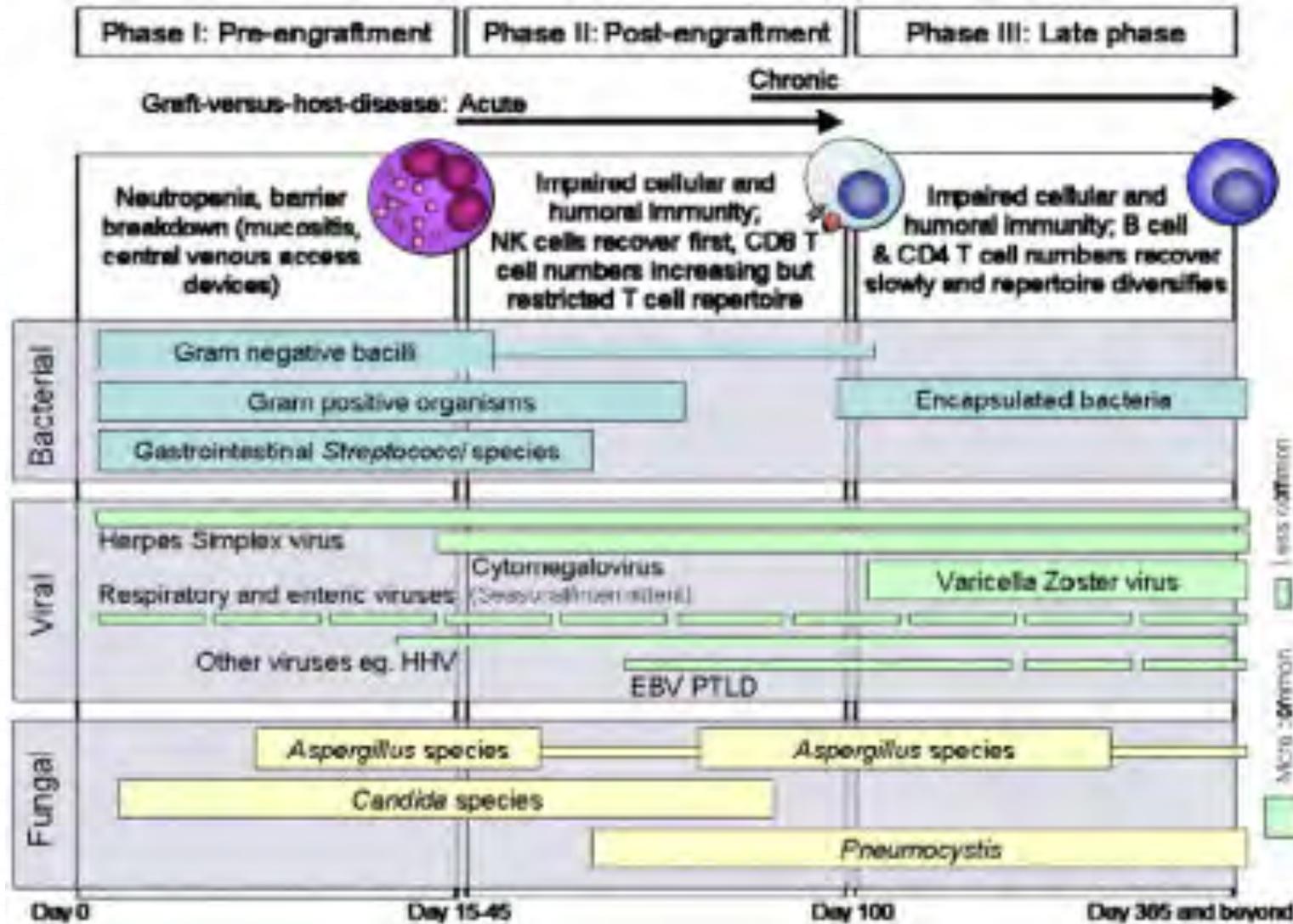
**Greffe de CSH**



# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- 0 Les facteurs de risques infectieux au cours de la greffe sont :
  - 0 nombreux
  - 0 et dynamiques
- 0 Il en va de même par conséquent pour les types d'agents infectieux suspectés.
- 0 Les prophylaxies anti-infectieuse et stratégies de traitement anti-infectieux pré-emptive (CMV, aspergillose) ont considérablement modifié l'épidémiologie des infections lors de la greffe de CSH.

# Infections/délai greffe de CSH



# Asplénie anatomique ou fonctionnelle

- 0 Rate: plus volumineux organe lymphoïde périphérique
- 0 Asplénie:
  - 0 anatomique
  - 0 fonctionnelle: radiothérapie, fludarabine, greffe de CSH
- 0 Fonction essentielle dans les défenses de l'organisme
  - 0 filtre les complexes antigènes/Ac, les bactéries
  - 0 éradique les bactéries mal opsonisées
  - 0 foyer considérable de production d'IgM, de présentation de l'antigène aux LT et de différenciation des LB mémoires

## 0 Susceptibilité:

- 0 Streptocoque pneumoniae +++
- 0 H. influenzae de type B +++
- 0 N. méningitidis +
- 0 Staphylococcus aureus, S. pyogenes, E.coli, Salmonella

## 0 Prophylaxie

- 0 antibioprophylaxie
- 0 vaccination pneumocoque, Hib, meningocoque ABCWY135, grippe

# Citez des exemples de déficits immunitaires

0 prédisposant aux infections :

0 fongiques

0 virales

0 bactéries encapsulées

0 bactéries intracellulaires

0 toxoplasmose

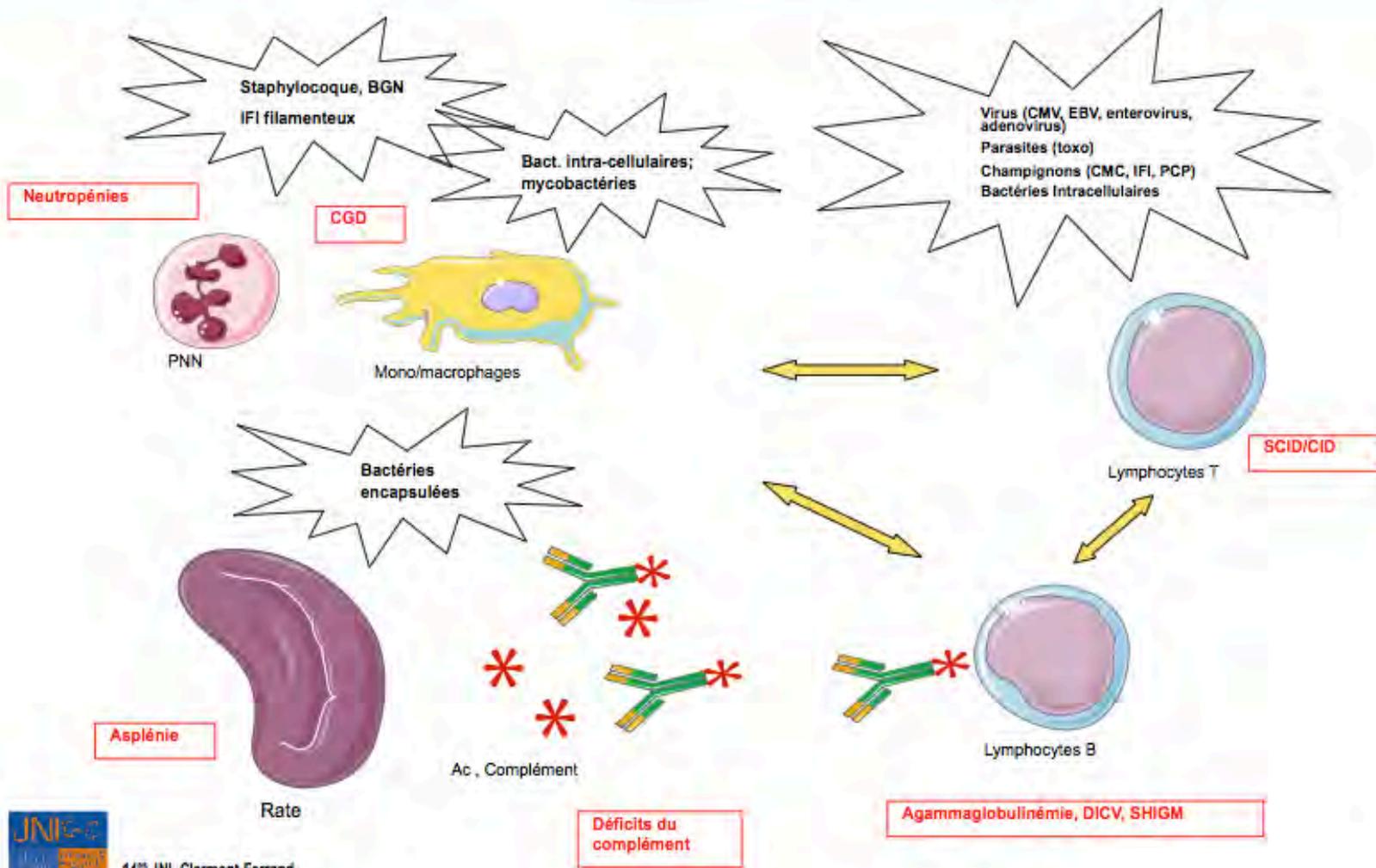
0 mycobactéries

# Risque infectieux et immunodépression

- 0 Savoir repérer les patients ID:
  - 0 certaines maladies
  - 0 certains traitement (même passés !!!)
- 0 Adapter sa prise en charge
  - 0 être plus vigilant
    - 0 au porte d'entrées infectieuses
    - 0 aux signes d'infections
- 0 Etre conscient de la multitude d'agents pathogène imputables (les opportunistes) → importance des prlvts: hémoc, PCR, LBA...
- 0 Etre conscient de la gravité et aggravation rapide
- 0 La prophylaxie:
  - 0 Antibiotiques
  - 0 Vaccins
  - 0 Pré-emptif (CMV)

Merci de votre attention

# Déficits immunitaires Héréditaires: rappels



14<sup>th</sup> JNI, Clermont-Ferrand  
du 12 au 14 juin 2013