

Quelle prévention pour quel traitement immunosuppresseur?

Atelier Grepri 2023

Dr Giovanna Melica

Maladies Infectieuses et Immunologie Clinique

CHU Henri Mondor, APHP

Immunosuppresseur en pneumologie: multiplicité des déficits immunitaires attendus et risque infectieux

Corticoïdes de synthèse

Inhibiteurs de cycle cellulaire

- Méthotrexate
- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Mycophenolate mofetil
- Leflunomide

Anticalcineurines

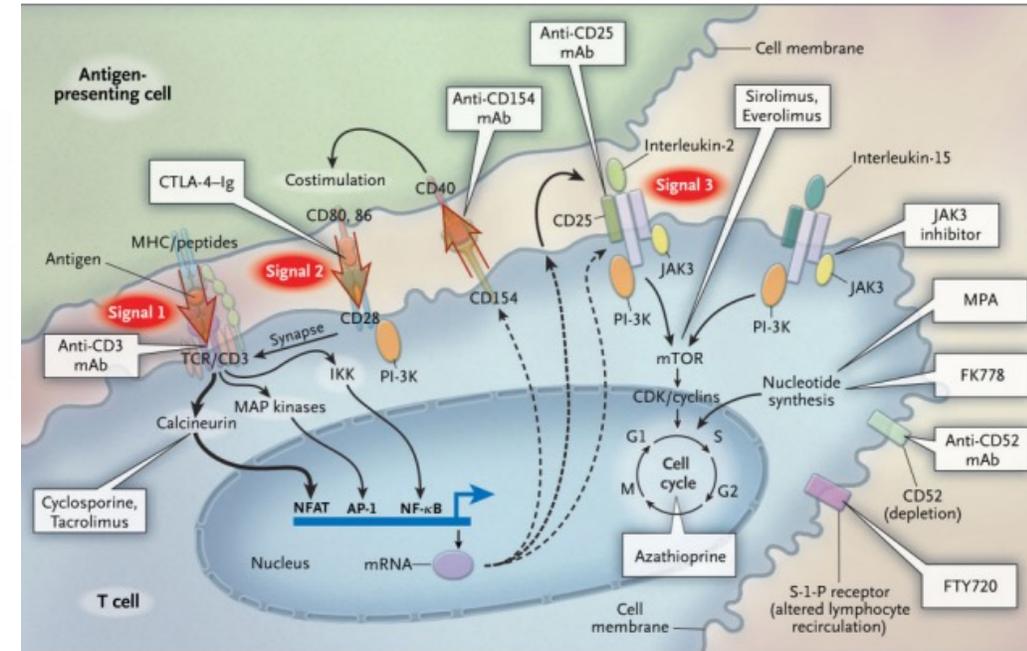
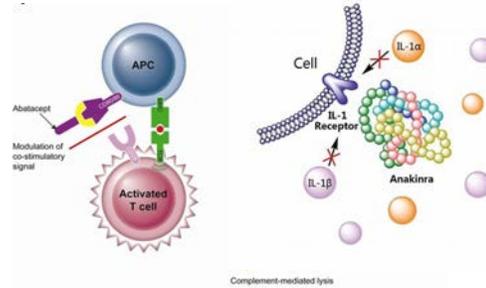
- Ciclosporine
- Tacrolimus

Antagonistes mTOR

- Sirolimus
- Everolimus

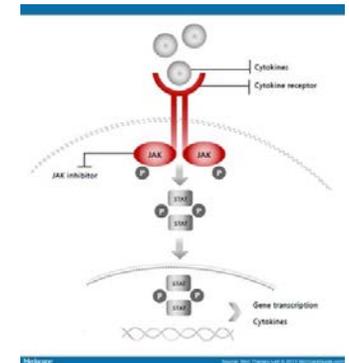
Anti JAK

- Tofacitinib
- baricitinib



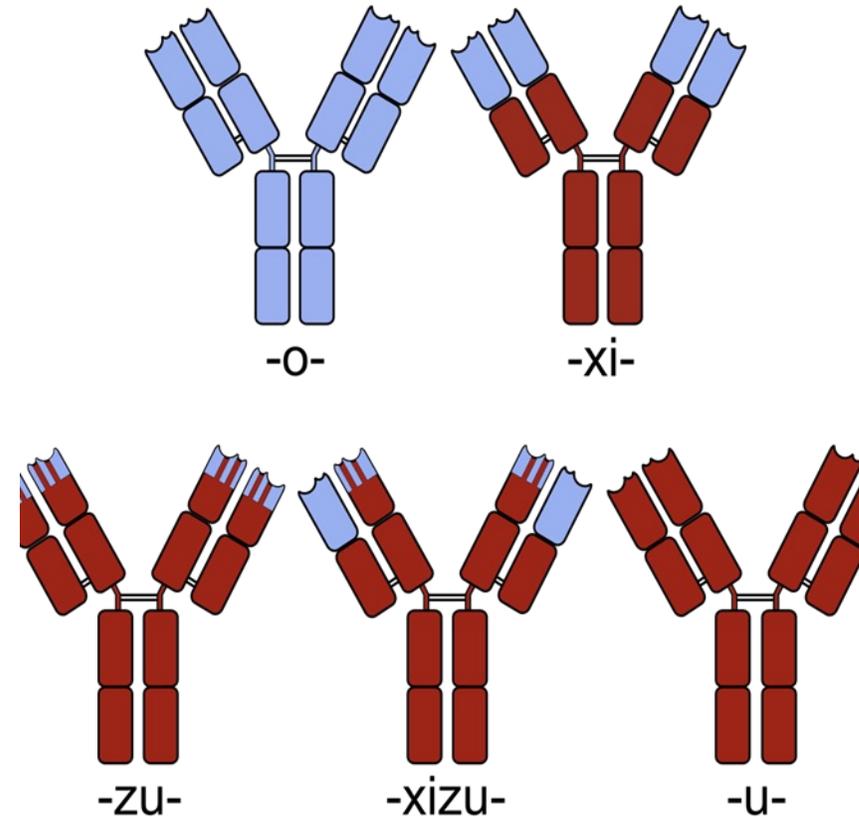
Biotherapies

- Anticorps anti CD20 et anti CD25
- SAL
- Antagonistes TNF(etanercept, infliximab, adalimumab..)
- Autres IL et recepteurs IL (anakinra, tocilizumab, ustekinumab,basiliximab)
- Anti complement (eculizumab)
- Inhibiteurs de la co-stimulation (abatacept, belatacept)
- Inhibiteur des molecules d'adhésion(efalizumab, natalizumab, vedolizumab)

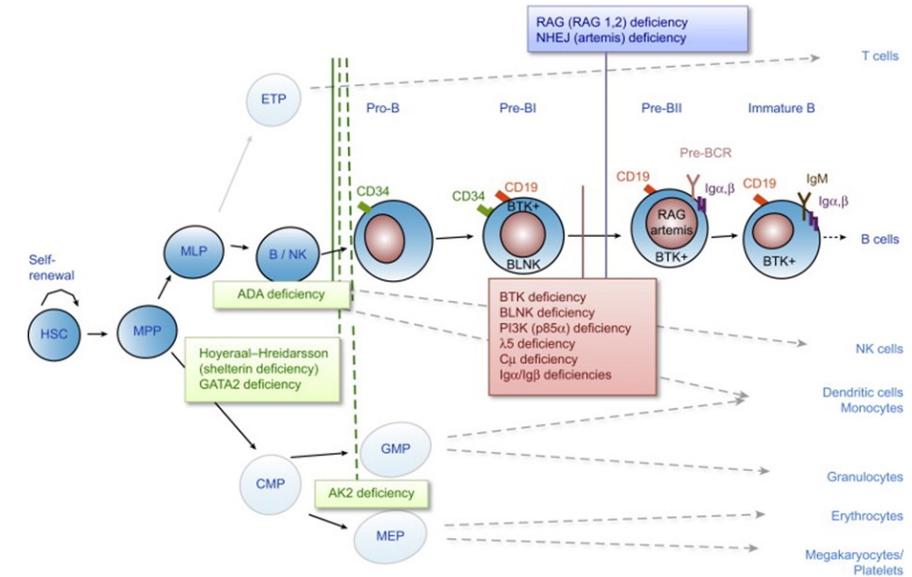
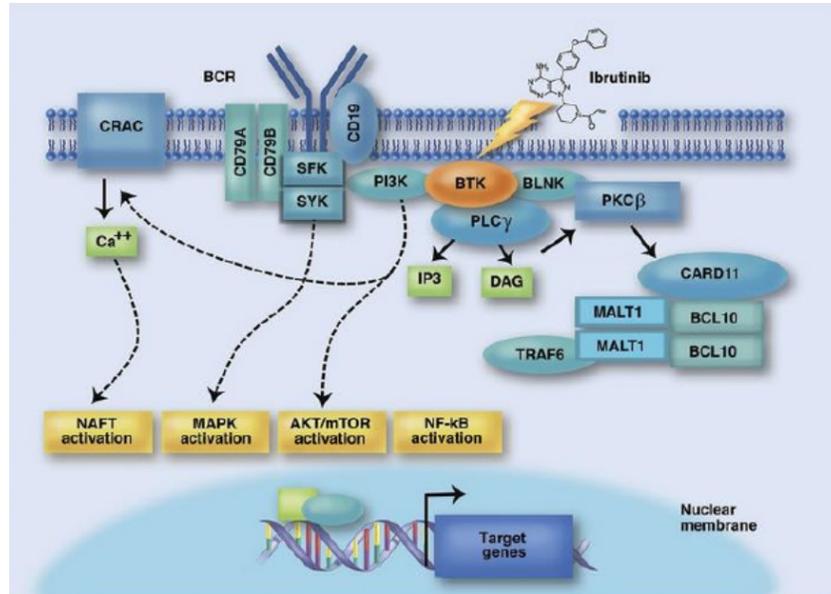


Nomenclature des anticorps monoclonaux

- Dernière syllabe mab : **Ab**
- Avant-dernière : structure
 - **mo-** : murin
 - **xi-** : chimérique murin-humain (infiximab, rituximab ...)
 - **zu** : humanisé (tocilizumab)
 - **U** : humain (adalimumab ...)



Risque infectieux attendu/reel: exemple de l'ibrutinib en hematologie



Indispensable au développement et à la prolifération lymphocytaire B
 A priori déficit attendu **humoral** compte tenu du mode d'action
 Agammaglobulinémie de Bruton: infections bactériennes respiratoires et ORL

Infections fongiques invasives sous ibrutinib

Infections précoces (médiane 3-5 mois)

Neutropénie associée rare

Aspergillus++ 60% avec localisation SNC (40%)

Infections disséminées (25-60%)

Cryptocoque n°2 et Mucor N°3

Rare la sinusite associée

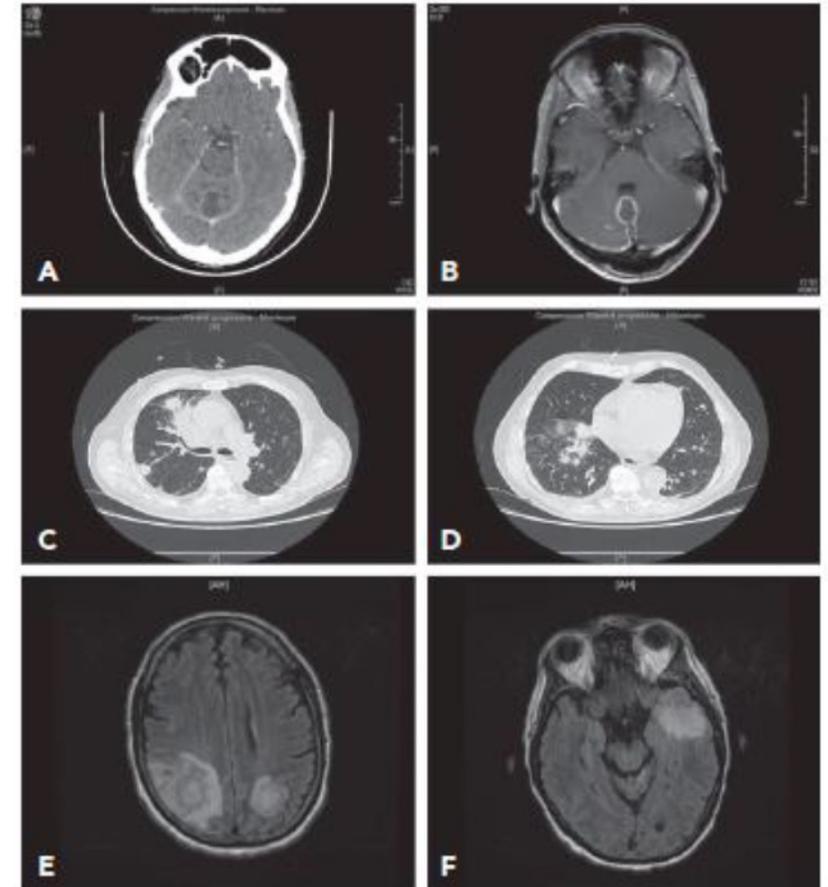
Terrain: comorbidités et âge

Sévérité++: mortalité

Pneumocystose : indépendamment des CD4

Interférence avec système immunitaire inné et TLRs

C'est un inhibiteur non sélectif: inhibe aussi l'IL2-dépendant TK (ITK) présente dans les cellules T, rôle sur la maturation et la réponse des lymphocytes T



- Quel risque infectieux pour quel immunosuppresseur?
- Quelle prophylaxie?

Peu/pas d'études randomisés

Beaucoup d'avis d'expert

Décisions au cas par cas.. Ce que n'est pas confortable!

A partir de situations cliniques, analyse du risque infectieux estimé et des moyens de prévention, à l'appui de la littérature

Mr H, 80 ans, suivi pour une polyarthrite rhumatoïde érosive depuis 2005 et une pneumopathie interstitielle diffuse

- Par ailleurs, diabétique de type I, découvert en 1996

Lignes thérapeutiques

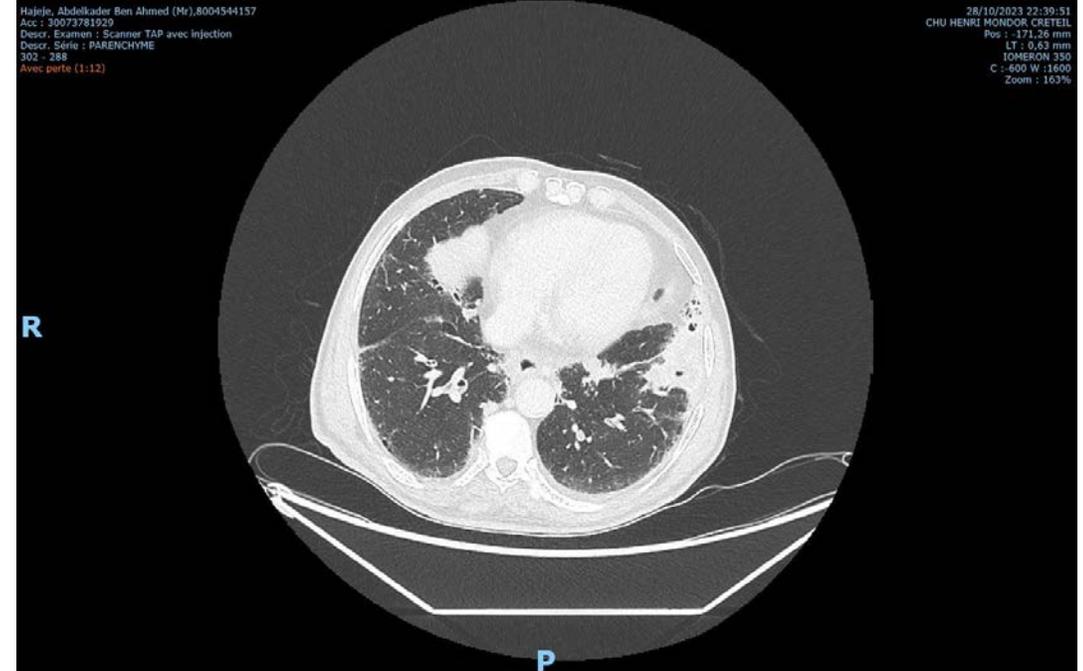
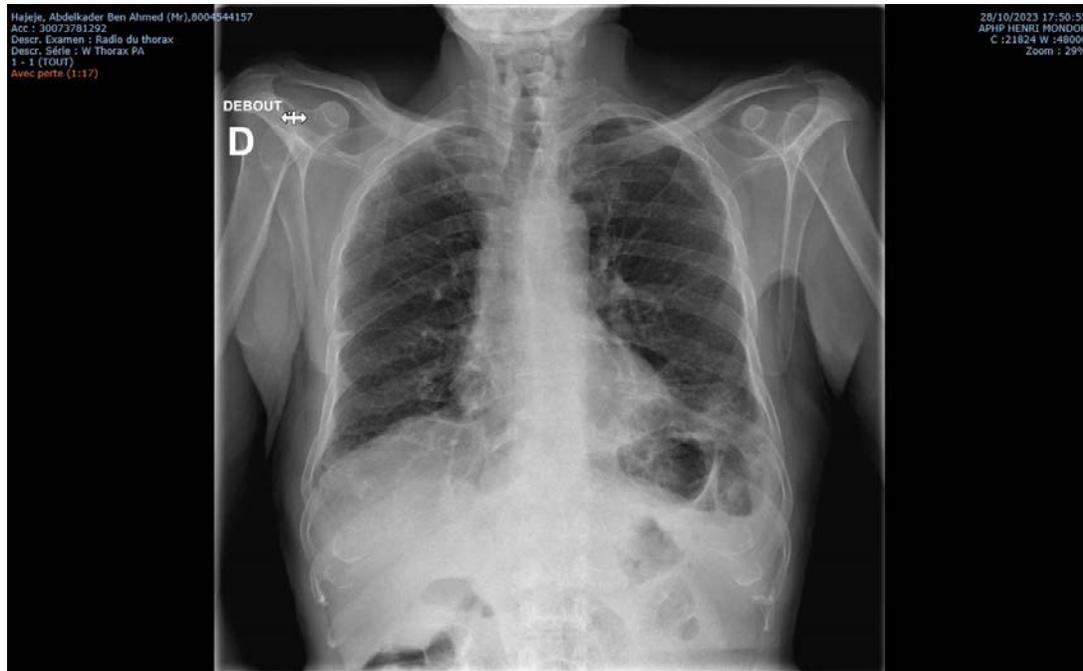
- Infiltrations de corticoïdes
- Methotrexate mal toléré sur le plan hématologique (cytopenies)
- Introduction d'Abatacept et Leflunomide en 2016

Faites vous un dépistage TB chez ce patient à la mise sous anti CD-28 et leflunomide?

- Oui
- Non

- Quantiferon indéterminé en 2016
 - Mise en place d'un traitement par INH et RMP pendant 3 mois
-
- Depuis 2017: hypogamma a environ 5g/L
 - Une pneumopathie franche lobaire en 2022

Hospitalisé en septembre 2023: perte de 5kg depuis 6 mois, AEG, augmentation de la purulence des crachats.

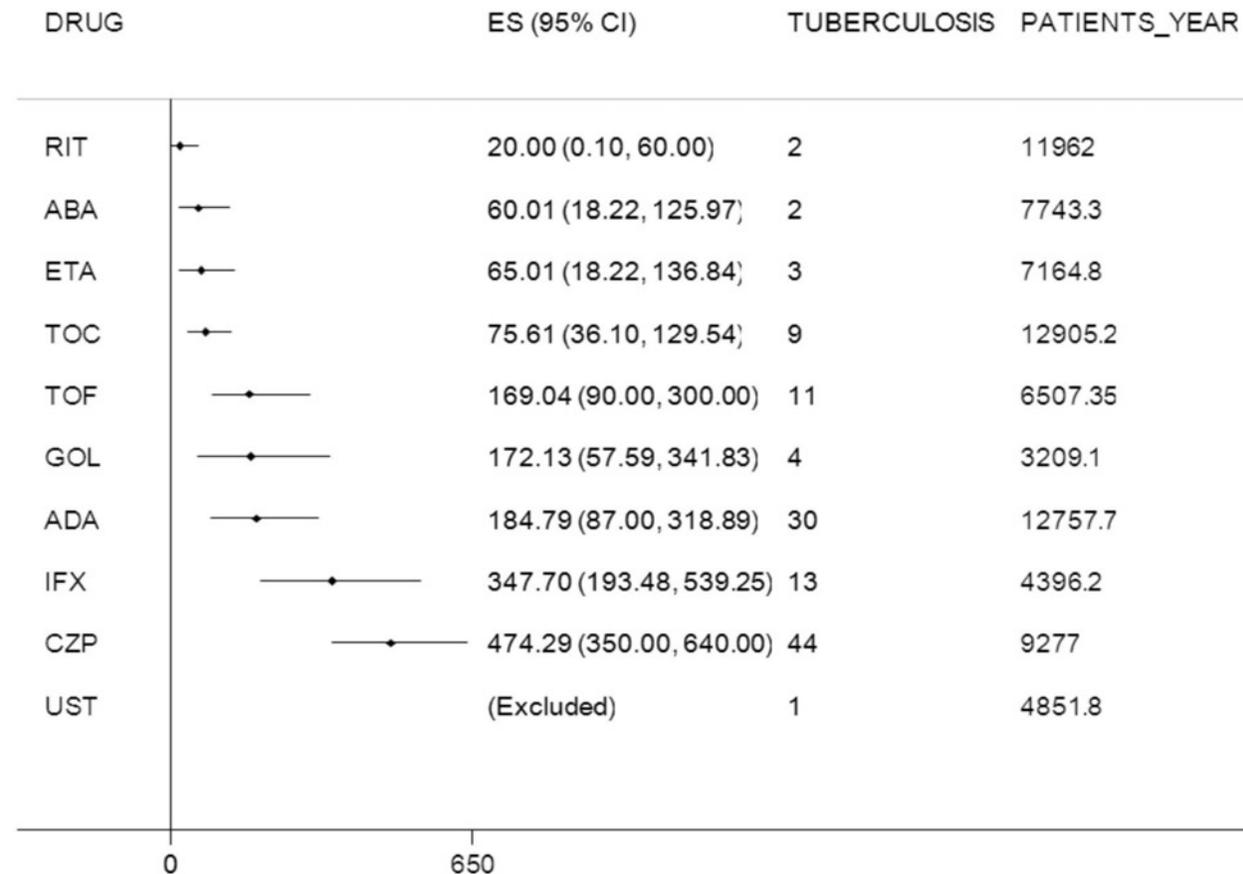


Hypotheses?

- Nouvel épisode de pneumopathie a Pneumocoque
- Pneumopathie d'inhalation/anaerobies
- Tuberculose pulmonaire
- Nocardiose
- Actynomycose

- BK crachats positifs au direct avec nombreux BAAR, PCR *Mycobacterium tuberculosis* positive, rifampicine S
- Traité par quadrithérapie antituberculeuse
- Arrêt temporaire leflunomide et abatacept
- Evolution favorable sous anti BK

Biothérapies et tuberculose



ABA: abatacept; ETA: etanercept; TOC: tocilizumab; TOF: tofacitinib; GOL: golimumab; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; CZP: certolizumab; UST: ustekinumab; RIT: rituximab.

Risque de réactivation de tuberculose sous biotherapies

++++

++

+/-

AC anti TNF

Récepteur soluble
anti IL6

Anti CD20, anti IL1, IL17, IL12, IL23

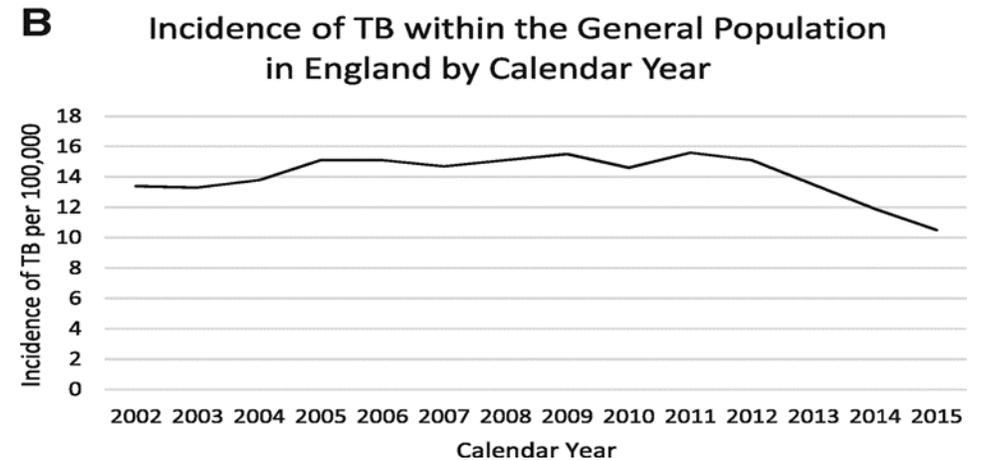
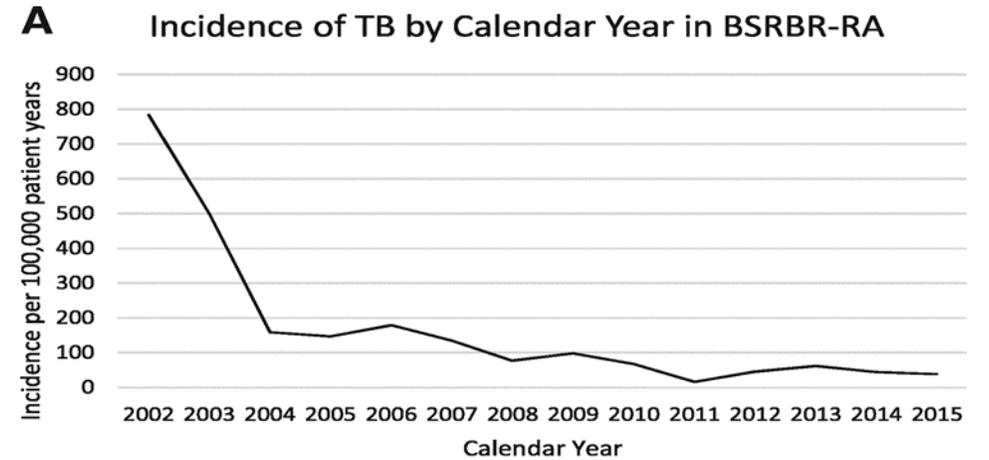
Infliximab
Adalimumab

Etanercept
Tocilizumab

Abatacept
Anakinra
rituximab

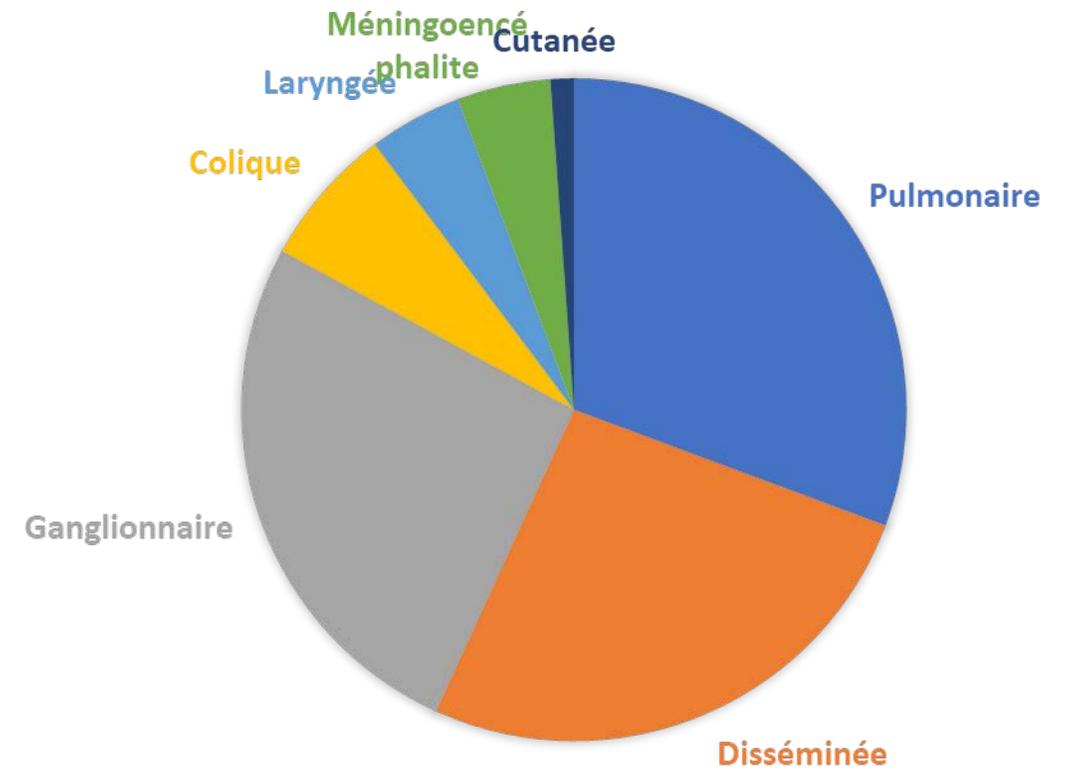
Réduction du risque de tuberculose sous biothérapies grâce au screening TB latente

- Réduction > 80% du risque de réactivation
- Le risque n'est pas 0
- Si pas de screening, le risque de réactivation est x 7



Spécificité de la tuberculose sous anti TNF

- Localisation extra-pulmonaire voir formes disséminées
58-83% vs 25% anti TNF population générale
- Risque d'IRIS
- Reprise des IS possible: quand?



Reprise possible des anti TNF après guérison de la tuberculose

- Observatoire RATIO : non arrêt de l'anti TNF (n=2) ou reprise après Tt anti TB d'en moyenne 5,8 mois (n=8) => 0 rechute chez 10 patients
- Série Coréenne : reprise de l'anti TNF sous traitement (n= 15, durée Tt anti TB de 3,3 mois) ou après Tt (n=8) => 0 rechute chez 23 patients
- Série Turque : reprise de l'anti TNF sous traitement (n=4) ou après Tt (n=16). Rechute chez Behcet sévère, reprise à M3 du traitement antituberculeux=>1 rechute chez 16 patients

Quels vaccinations vous proposez à Mr H (vacciné
Pneumocoque conjugué et polysaccharidique en 2016,
vaccination grippe et Covid a jour, HBV guéri)

- Rappel Pneumovax
- Rappel DTpCoq
- Zostavax
- Engerix B
- Havrix

Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie



Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Fièvre jaune⁸ ▪ Grippe vivant atténué ▪ ROR⁸ ▪ Varicelle⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque • SarsCov2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<p>La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.</p>

8 VVA possible si corticothérapie $\leq 10\text{mg/j}$ d'équivalent-prednisone et sans traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie

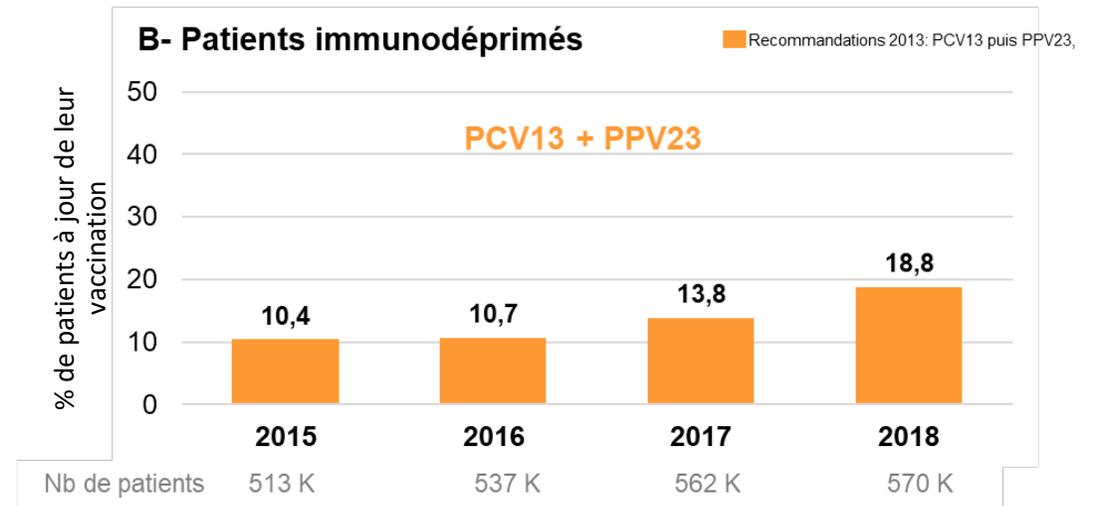
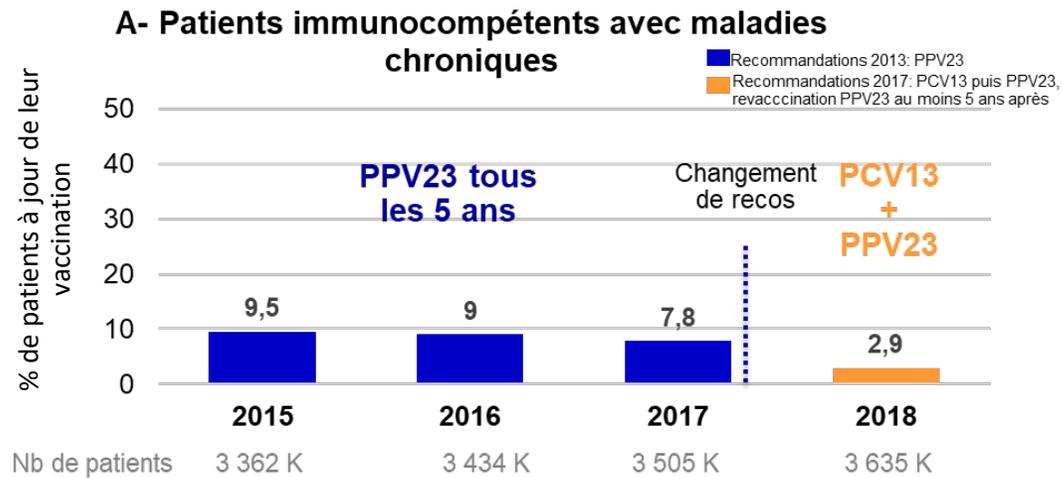
- Anticiper ≥ 4 semaines avant le début du traitement
- Corticothérapie $> 20\text{mg/j}$ > 14 jours = vacciner avant ou attendre 1 mois après arrêt
- Traitement immunosuppresseur = attendre 3 mois après l'arrêt du ttt
- Anti-TNF = fenêtre thérapeutique de 5 demi-vie ($T_{1/2}$) avec un minimum de 3 mois
- Rituximab = fenêtre thérapeutique 12 mois
- Méthotrexate = fenêtre de 1 à 3 mois

The screenshot shows the CDC website page for 'Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP'. The breadcrumb trail is: ACIP Recs Home > Comprehensive Recommendations and Guidelines > General Best Practice Guidelines. The main heading is 'Altered Immunocompetence' with a sub-heading 'General Best Practice Guidelines for Immunization'. A 'Print' link is visible. The page was updated on August 1, 2023, and a 'Printer friendly version' link is provided with a note '[26 pages]'. The CDC logo and tagline 'Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7. Saving Lives. Protecting People™' are at the top.

La couverture vaccinale antipneumococcique chez les adultes est faible en France

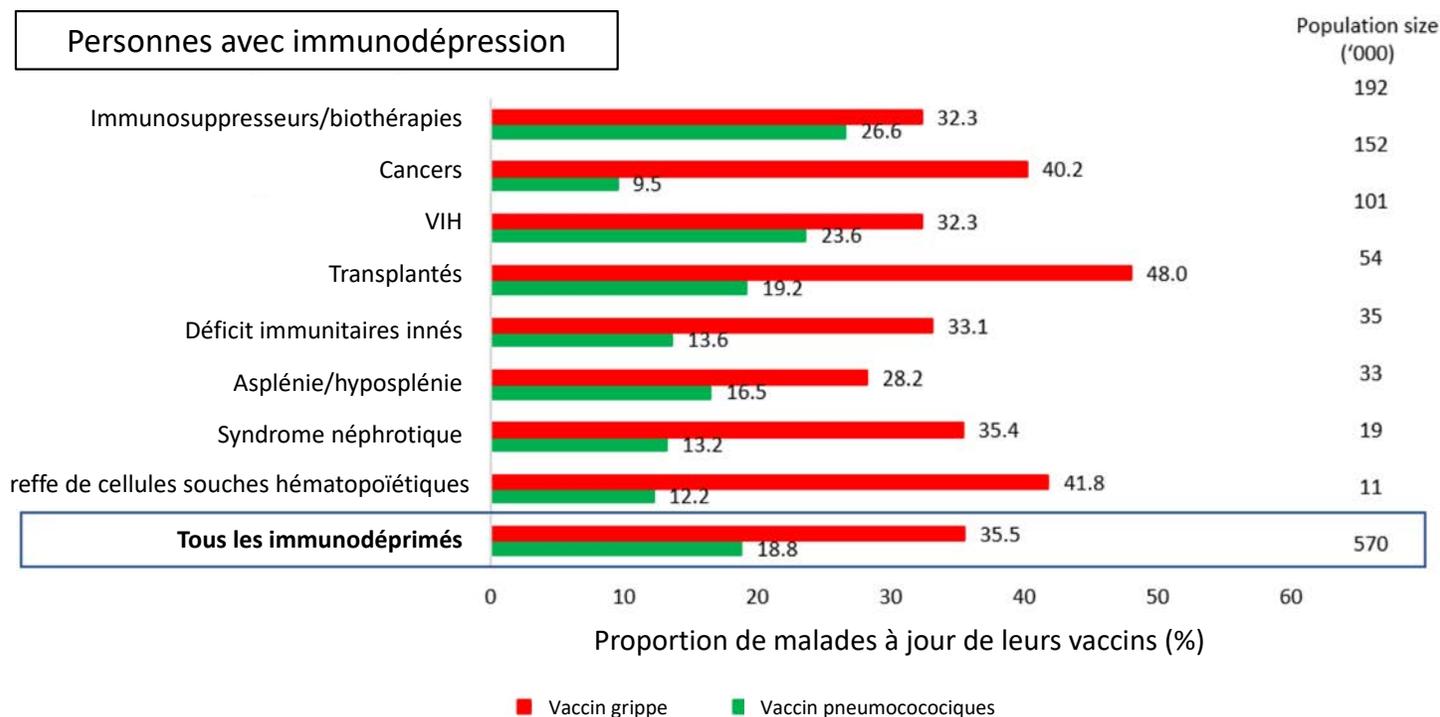
Proportion de patients adultes à risque d'infections à pneumocoque à jour de leur vaccination, selon les recommandations en vigueur ¹

- *Etude rétrospective COVARISQ : Etude transversale répétée basée sur les remboursements de vaccins entre 2009 et 2018 chez les patients éligibles à risque, selon le SNDS (couvrant 70% de la population française)*



En 2018, moins de 20% en moyenne des adultes immunodéprimés étaient à jour de leur vaccination

Couverture vaccinale des immunodéprimés en 2018



Les immunodéprimés sont insuffisamment vaccinés contre pneumocoque et grippe

Couvertures vaccinales pneumococciques :

- Maladies auto-immunes : **27 %**
- Cancers : **9,5 %**
- VIH : **23,5 %**
- Transplantés : **19,2 %**

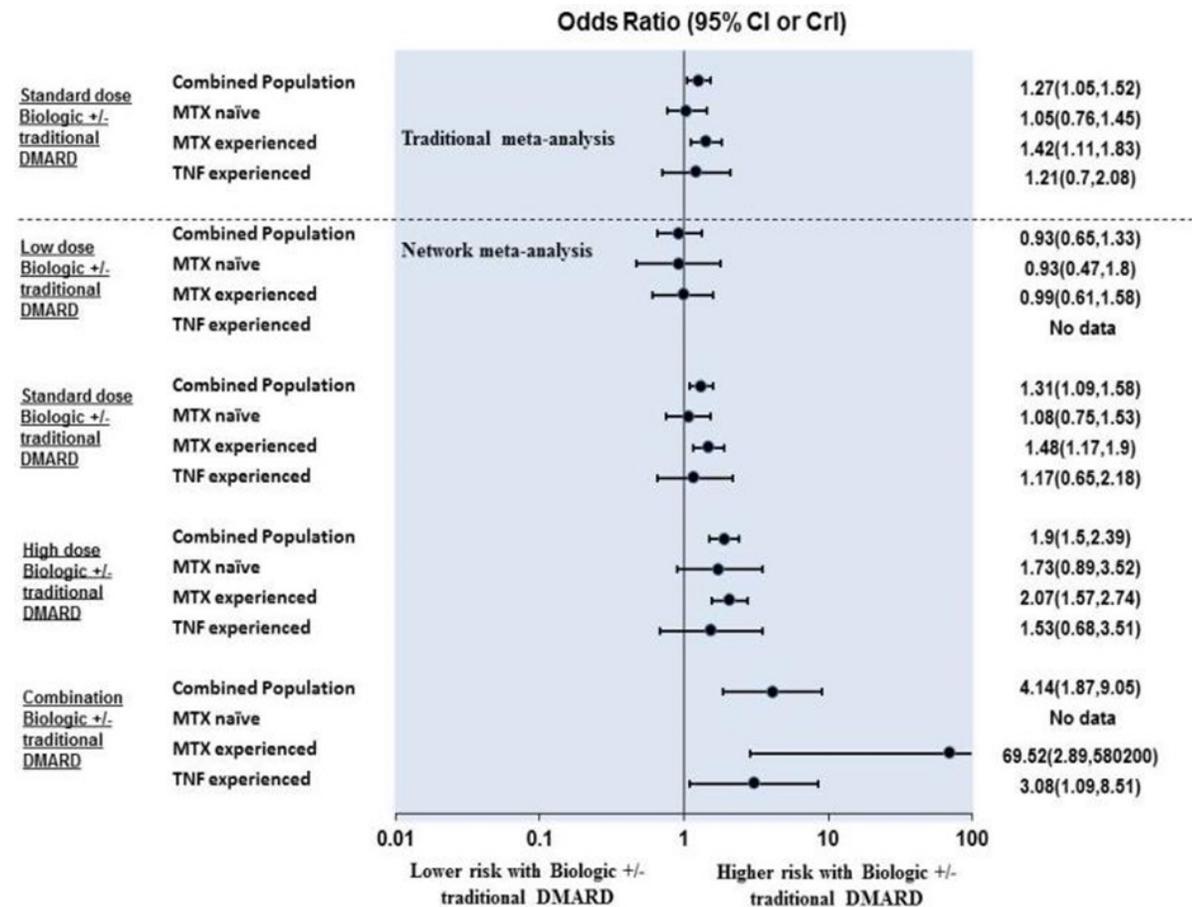
Couvertures vaccinales grippales

- En moyenne : **35,5 %**

Pneumopathies infectieuses sous immunosuppresseurs

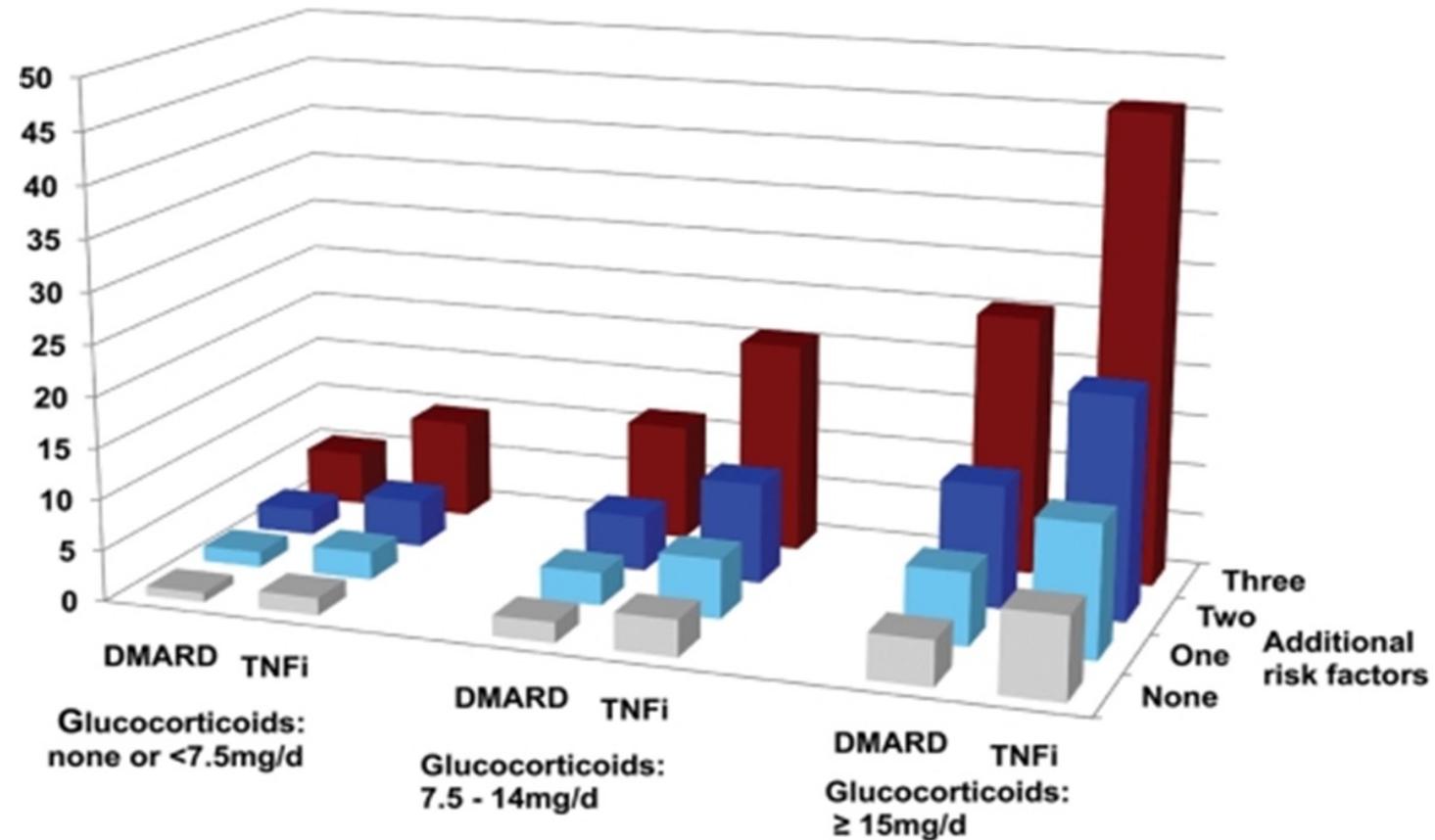
Méta-analyse de 106 essais
 En comparaison des immunosuppresseurs traditionnels (« DMARD »), le risque infectieux est augmenté sous biothérapie
 OR: 1.31, (1.09-1.58) à doses standard
 OR: 1.90, (1.50-2.39) à fortes doses

Infections plus fréquentes et plus sévères
RR de Legionellose 15-20 vs pop generale
Signal Abatacept et pneumopathie severe



Facteurs de risque d'infections sous anti TNF

A la corticothérapie, il faut additionner d'autres FDR:
-âge
-comorbidités (BPCO, insuffisance rénale, antécédent d'infection)

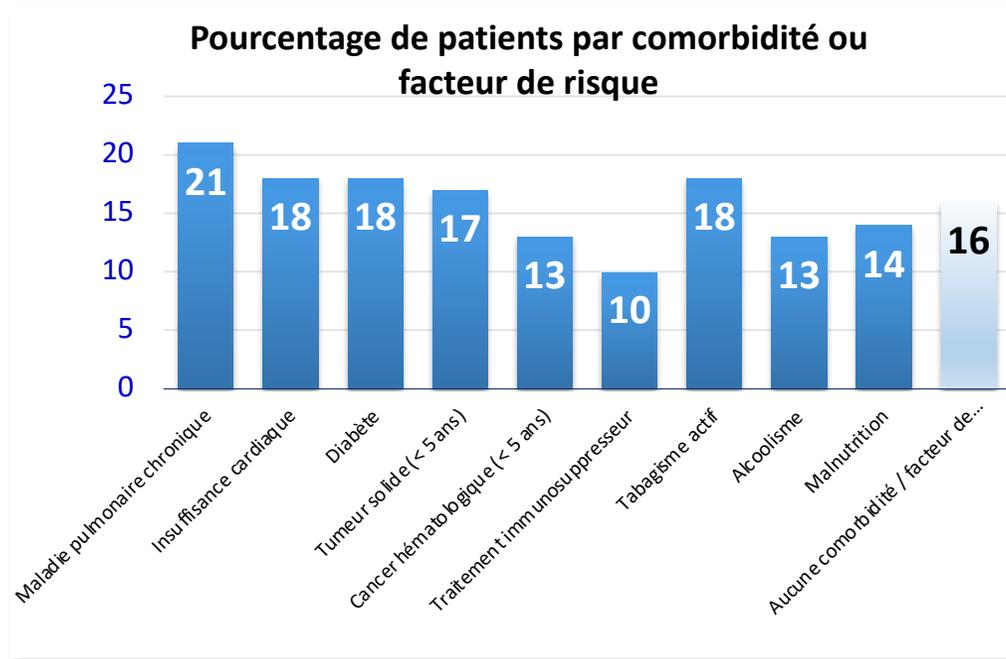


Infections invasives à pneumocoque en France

ETUDE SIIPA Surveillance des Infections Invasives à Pneumocoques de l'adulte (juin 2014 – décembre 2017)

Objectifs : Associer les données cliniques et microbiologiques des IIP chez les +18 ans et évaluer le rôle des risques et comorbidités cumulés sur la sévérité et la mortalité

- 908 cas
- Age médian : 71 ans
- **84%** avaient au moins un facteur de risque



Sévérité

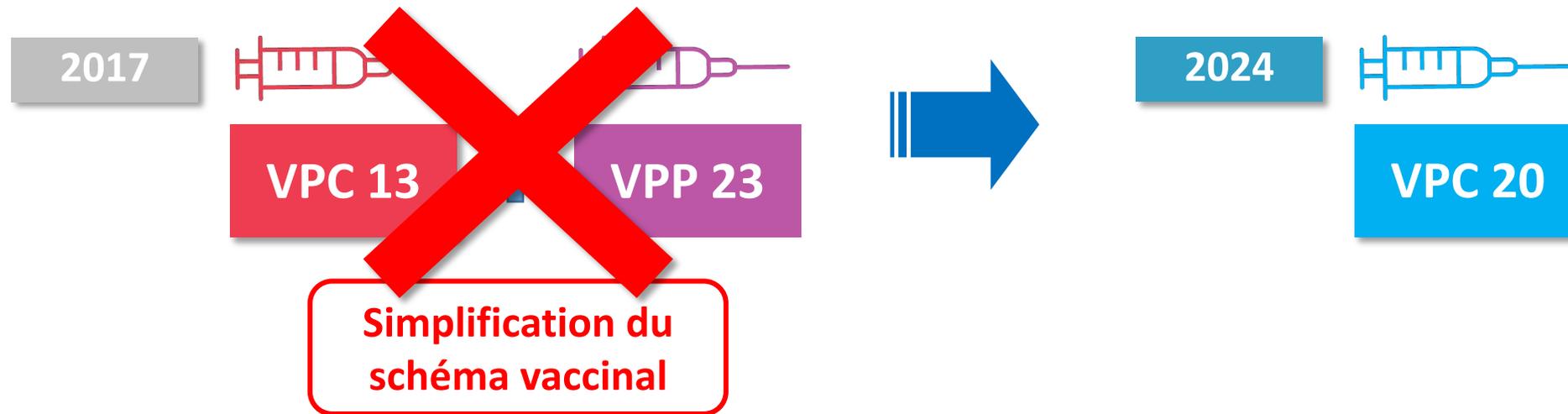
Caractéristiques	% (total=908)
IIP sévère	48%
Sepsis sévère*	38%
Choc	19%
Ventilation mécanique	21%
Admission en USI	31%

- Mortalité pendant l'hospitalisation 22%
- 72% des IIP étaient dues à des sérotypes ciblés par les vaccins
- 8% des patients avaient reçu au moins 1 vaccin antipneumococcique

Recommandations HAS du 27 juillet 2023 vaccination anti pneumococcique

SCHEMA VACCINAL CHEZ LES PATIENTS NAÏFS :

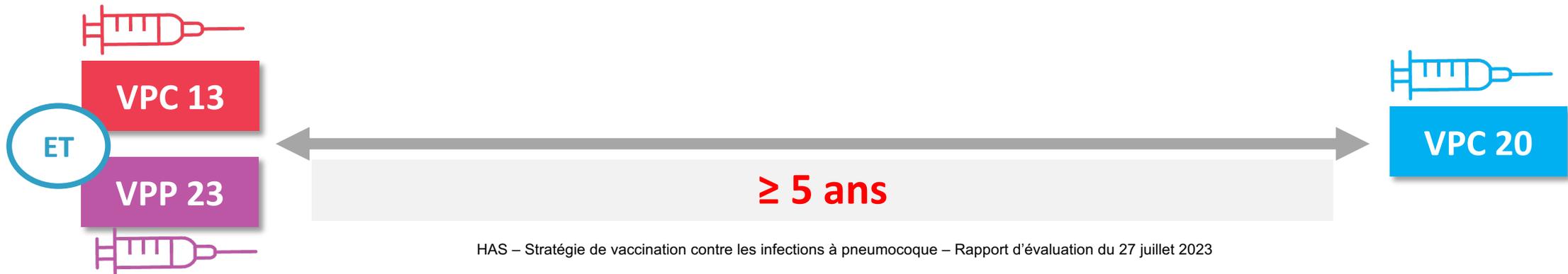
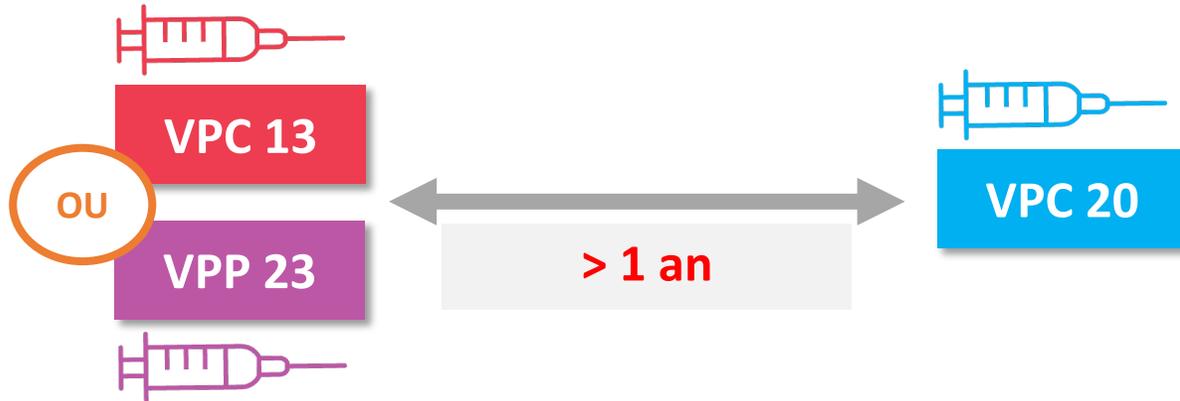
Personnes adultes âgées de 18 ans et plus, à risque d'IP, quel que soit le risque :



Le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un VPC20 **ne permet pas d'établir la nécessité d'une revaccination**

Poursuite possible des schémas initiés avant la disponibilité du VCP20

Les adultes éligibles à la vaccination pneumococcique ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du schéma vaccinal avec VPC20 poursuivront leur schéma de vaccination selon les schémas recommandés ci-dessous :



Mr H. est HBsAc+ HbcAc+
Proposez vous une prophylaxie HBV?
Autres mesures prophylactiques?

- Baraclude
- Tenofovir
- Lamivudine
- IGIV
- Bactrim
- Zelitrex
- Stromectol

Hépatites virales

Hépatite B+++

- Taux de réactivation + élevé en cas de
 - Rituximab >> Infliximab > Etanercept
 - AgHBs+ > AC anti HBc isolés
 - Risque de décès d'insuffisance hépatique

⇒ Evaluer le statut sérologique avant traitement

⇒ prophylaxie si Ag Hbs+ ou HBV DNA (avec RITUXIMAB systématique mais discuté avec anti-TNF)

⇒ ou surveillance HBV DNA + tous les 3 mois

• Hépatite C

- Pas de risque d'augmentation de charge virale C

Prévention de la réactivation de l'hépatite B

	Drugs	HBV profile concerned	
High risk group (> 10%)	B cell-depleting agents (anti CD20)	HBsAg+/anti-HBc+: 30%–60% HBsAg -/anti-HBc +: >10%	Prednisone ≥20mg/j > 4 semaines= prophylaxie
	Anthracycline derivatives Corticosteroid therapy for 4 wk (moderate/high dose)	HBsAg+/anti-HBc+: 15%–30% HBsAg+/anti-HBc+: >10%	
Moderate risk (1-10%)	TNF-α inhibitors	HBsAg +/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg -/anti-HBc+: 1%	abatacept, ustekinumab
	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors	HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg-/anti-HBc+: 1%	
	Tyrosine kinase inhibitors	HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg-/anti-HBc +: 1%	
	Corticosteroid therapy for 4 wk (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: 1–10%	
Low risk (< 1%)	Traditional immunosuppressive agents	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%	prednisone < 20mg/j pour >4 semaines= prophylaxie
	Intra-articular corticosteroids,	HBsAg +/anti-HBc +: <<1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%	
	Corticosteroid for 1 wk, Corticosteroid therapy for 4 wk B (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%	
		HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%	

Réactivations virales

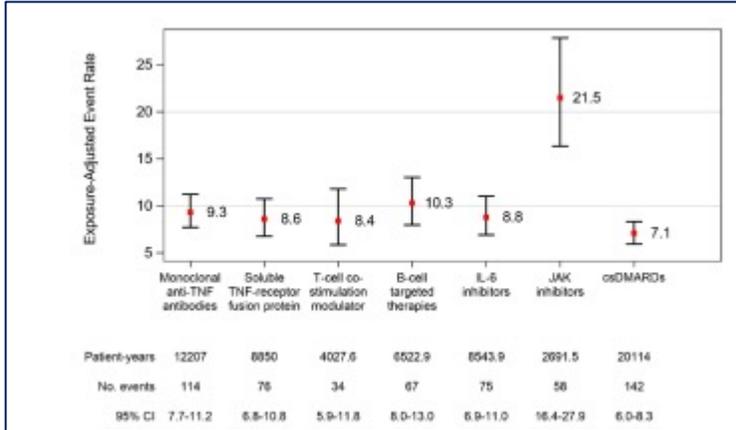
- Risque majoré si anti CD20, inhibiteurs proteasome, abatacept
- HSV > VZV

	Molécules et posologies	Durée
HSV1 et 2	Valaciclovir 500mg x 2/j po- Si voie orale impossible Aciclovir 200mg x 4/j IV	12 mois 6 mois après la fin de la chimiothérapie
VZV	Valaciclovir 500mg x 2/j po- Si voie orale impossible Aciclovir 200mg x 4/j IV	idem



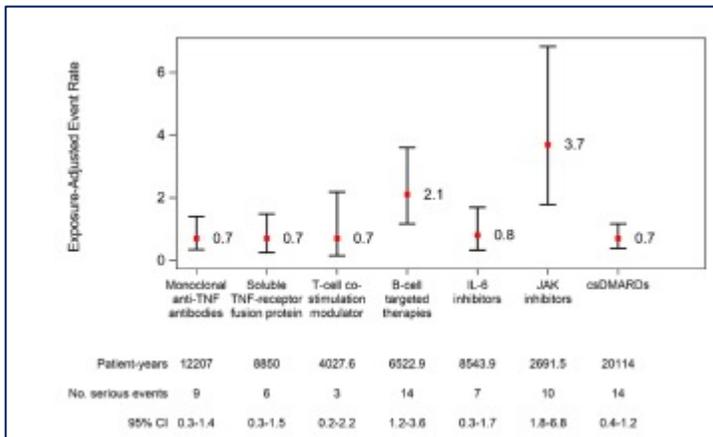
Tant que durent les immunosuppresseurs ?

Risque de zona sous anti TNF : registre RABBIT



Cohorte prospective allemande 2007-2020
13991 patients, 559 HZ (533 patients)

Risque réactivation VZV +++
Anti TNF, Anti JaK et B depletants après ajustement pour âge, corticoïdes et sexe.



En pratique

- Si possible, vacciner avant l'introduction des IS par Zostavax pour les patients > 65 ans et attendre 1 mois avant l'introduction de l'IS
- Serologie VZV dans le dossier
- En cas de Varicelle sous IS: arrêt de l'IS jusqu'à la guérison

- HSV
- En cas de récurrences fréquentes (> 6 par an): valaciclovir au long cours et réévaluation à 6-12 mois

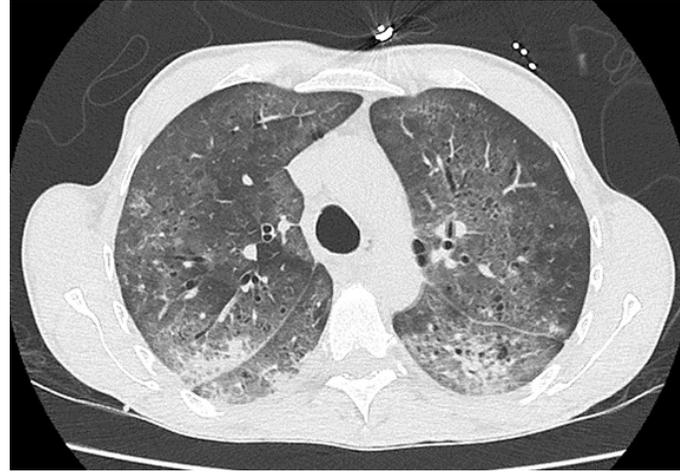
Mme F, PR sous méthotrexate et asthmatique sévère, commence un traitement par corticoïdes oraux. Préconisez vous une prophylaxie par bactrim?

- Oui
- Non

Monitorez vous le taux de CD4 sous biotherapies/corticoides pour décider de l'arrêt du cotrimoxazole?

- Oui
- Non

Pneumocystose hors VIH



- Mortalité plus importante chez le patient non HIV (30-40%) que le patient HIV (10-20%)
- La corticothérapie est le traitement IS plus fréquemment associé à la PJP dans la littérature
- Pathologies à risque PJP: hémopathies (29%), maladies autoimmunes et /ou inflammatoires (20%), TOS (14%), oncologie (6%)
- FDR associés: coadministration d'IS, âge, **PID**, lymphopénie (seuil 350-800), atteinte rénale

Immunosuppresseurs et risque de PCP

Table 3 Treatments of patients with autoimmune disease at the time of diagnosis of the invasive fungal disease (IFD)

Treatments	<i>Pneumocystis</i> pneumonia (227)	Fungemia (167)	Invasive aspergillosis (84)	Other IFD (58)	Multiple IFD (13)	Total (549)	P value*
Glucocorticoids	178 (78.4)	89 (53.3)	49 (58.3)	41 (70.7)	8 (62)	365 (66.5)	<0.001
High dose†	125 (55.1)	63 (37.7)	36 (42.9)	25 (43.1)	5 (38)	254 (46.3)	0.002
Median daily dose (IQR)‡	22.5 (10–45)	25 (10–40)	35 (10–60)	15 (10–37.5)	20 (5–60)	20 (10–45)	0.77
Immunosuppressant§	135 (59.5)	67 (40.1)	50 (59.5)	27 (46.6)	6 (46)	285 (51.9)	<0.001
Methotrexate	82 (36.1)	15 (9.0)	6 (7.1)	10 (17.2)	1 (8)	114 (20.8)	–
Azathioprine	16 (7.0)	11 (6.6)	5 (6.0)	4 (6.9)	1 (8)	37 (6.7)	–
Cyclophosphamide	14 (6.2)	2 (1.2)	8 (9.5)	3 (5.2)	0	27 (4.9)	–
Mycophenolate	5 (2.2)	5 (3.0)	8 (9.5)	3 (5.2)	1 (8)	22 (4.0)	–
Other	18 (7.9)	34 (20.4)	24 (28.6)	9 (15.5)	3 (23)	88 (16.0)	–
TNF- α blocker¶	14 (6.2)	11 (6.6)	11 (13.1)	5 (8.6)	1 (8)	42 (7.7)	0.10
Infliximab	4 (1.8)	4 (2.4)	3 (3.6)	3 (5.2)	1 (8)	15 (2.7)	–
Adalimumab	3 (1.3)	4 (2.4)	4 (4.8)	1 (1.7)	0	12 (2.2)	–
Other	2 (0.9)	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.7)	0	6 (1.1)	–
Other biologic	33 (14.5)	20 (12.0)	16 (19.1)	4 (6.9)	2 (15)	75 (13.7)	0.32
Rituximab	26 (11.5)	9 (5.4)	9 (10.7)	1 (1.7)	1 (8)	46 (8.4)	–
Chemotherapy**	1 (0.4)	9 (5.4)	12 (14.3)	1 (1.7)	2 (15)	25 (4.6)	<0.001
None of the above	18 (7.9)	41 (24.6)	7 (8.3)	8 (13.8)	1 (8)	75 (13.7)	<0.001

Etude de registre français 2012-2018
549 patients avec une infection fongique invasive sous traitement IS

PCP n=227

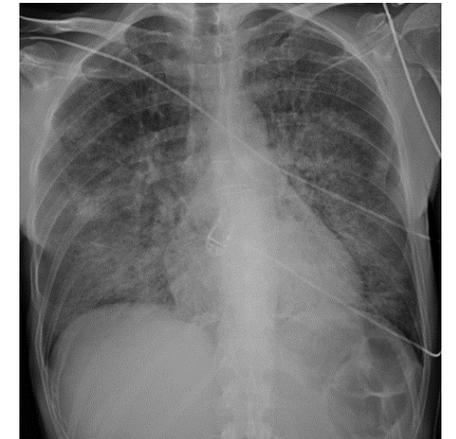
Corticoides 78,4%

IS 59,5%

Lymphocytes < 1000/mm³ dans 97/179(54%)cas

Phénotype lymphocytaire pour 78 patient,

CD4 > 200 pour 72%



	<i>Pneumocystis pneumonia</i> (227)	Fungemia (167)*	Invasive aspergillosis (84)	Other IFD (58)	Multiple IFD (13)	Total (549)	P value†
Age (years) (median (IQR))	68 (59–76)	64 (52–74)	59.5 (49.5–70)	64 (54–72)	67 (58–69)	65 (55–74)	<0.001
Intensive care unit	67 (29.5)	72 (43.1)	31 (36.9)	9 (15.5)	7 (54)	186 (33.9)	0.02
Mortality at 30 days‡	42/207 (20.3)	66/151 (43.7)	23/81 (28.4)	6/50 (10.7)	6/13 (46)	143/508 (28.1)	<0.001
Mortality at 90 days§	54/183 (29.5)	73/140 (52.1)	31/79 (39.2)	8/55 (14.6)	8/13 (62)	174/470 (37.0)	<0.001

PCP: fréquente avec CTX ++

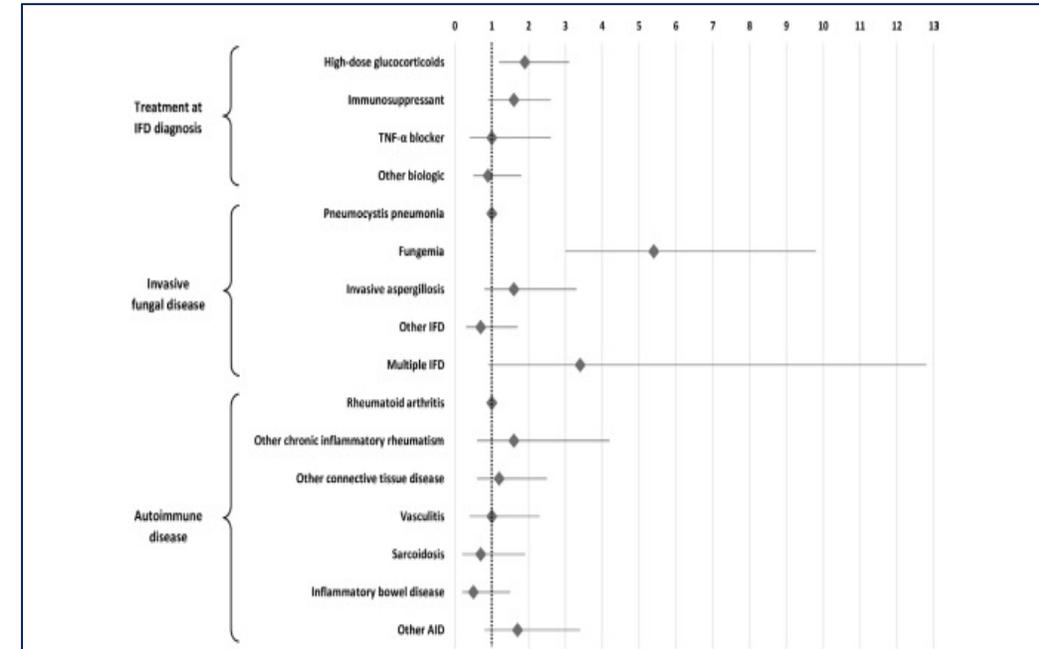
Corticoides associés à la mortalité

Attention aux IS combinées: CTX + metho ou anti TNF

Attention au cumul de facteurs de fragilité: age, pathologies..

Lymphopenie totale?

Le risque de PCP ne peut pas être exclu sur la base seule de la lymphopenie CD4



Immunosuppresseurs et risque de PCP

Summary of potential risk factors for IFIs in patients with CTD.

Predictor	Pooled ORs [95% CI]	Numbers of studies	Certainty of evidence (GRADE)
Comorbidity			
Diabetes	1.62 [1.00; 2.64]	13	Very low
Pulmonary disease	3.43 [2.49; 4.73]	19	Moderate
ILD	4.06 [2.22; 7.41]	10	Moderate
Renal disease	4.41 [1.84; 10.59]	9	Very low
Immunosuppression			
GC	4.07 [2.56; 6.46]	10	Moderate
Moderate-to-high dose of GC	5.24 [3.09; 8.86]	12	Low
AZA	1.50 [1.12; 2.01]	8	Very low
CNI	2.49 [1.59; 3.91]	11	Moderate
CYC	3.35 [2.47; 4.54]	15	Moderate
HCQ	0.67 [0.54; 0.84]	7	Low
MMF	2.83 [1.59; 5.03]	13	Low
MTX	1.63 [0.96; 2.76]	16	Very low
Biologics	3.43 [2.36; 4.98]	7	Low
Leucopenia	1.38 [0.52; 3.72]	6	Low
Lymphopenia	4.26 [2.08; 8.73]	8	Low

Summary of potential risk factors for PJP in patients with CTD.

Predictor	Pooled ORs (95% CI)	Numbers of studies	I ² , %
Comorbidity			
Diabetes	1.64 [0.88; 3.04]	10	61
Pulmonary disease	3.11 [2.23; 4.36]	15	22
ILD	2.72 [1.81; 4.09]	8	13
Renal disease	5.71 [0.66; 49.30]	3	99
Immunosuppression			
GC	4.72 [2.98; 7.48]	7	0
AZA	1.39 [0.89; 2.18]	5	12
CNI	3.15 [1.85; 5.36]	7	18
CYC	3.79 [2.66; 5.39]	8	22
HCQ	0.65 [0.51; 0.84]	4	21
MMF	3.68 [1.46; 9.24]	7	60
MTX	2.31 [1.10; 4.85]	10	55
Biologics	3.32 [2.26; 4.89]	5	38
Leucopenia	1.43 [0.49; 4.20]	2	0
Lymphopenia	3.41 [1.30; 8.99]	3	0

OR, odds ratio; ILD, Interstitial lung disease; CsA, Cyclosporine; CYC, Cyclophosphamide; MMF, Mycophenolate mofetil; MTX, Methotrexate; HCQ, Hydroxychloroquine; GC, Glucocorticoid, I², Inconsistency index.

Meta analyse « infections fongiques invasives » et « connective tissue diseases »
26 etudes

540 PJP
134105 patients

Monitoring des CD4 en dehors de l'infection par le VIH

CD4-count and *Pneumocystis* prophylaxis in autoimmune and inflammatory diseases / G. Baulier et al.

Table I. PCP patient characteristics.

	HIV n=37	AD n=27	NHIV n=65	AD vs. HIV p-value	AD vs. NHIV p-value
Median age (years)	45 (8.16)	71 (12.65)	62 (13.06)	<0.0001	0.018
Sex ratio (M/W)	4.3	1.1	2.1	0.0127	0.16
Biological parameters (mean value, SD):					
Haemoglobin (g/dL)	11.29 (1.88)	11.62 (1.73)	10.36 (1.88)	0.4754	0.0036
Polynuclear cells (/mm ³)	6441 (5883)	7660 (3340)	5601 (4082)	0.3381	0.0231
Creatinine (μmol/L)	61.4 (17.26)	119.4 (108.4)	147 (153.9)	0.0021	0.3992
Gamma globulin (g/L)	18.4 (6.98)	7.41 (4.27)	7.18 (4.50)	<0.0001	0.8392
Albumin (g/L)	28.6 (6.09)	30.8 (5.70)	31.9 (6.66)	0.1839	0.4997
CRP (mg/L)	77 (92.51)	102.3 (67.57)	118.3 (88.93)	0.2450	0.4140
Underlying lung disease, n (%)	11 (2.7%)	12 (44%)	13 (20%)	<0.0001	0.0164
Corticosteroid exposure, n (%)					
Median CS dose (mg)	-	26 (97%)	37 (57%)	-	<0.0001
CS ≥ 20mg, n (%)	-	22.5 (23.16)	7.5 (32.74)	-	0.8700
CS ≥ 40mg, n (%)	-	17 (62.9%)	13 (35.1%)	-	0.0420
CS alone, n (%)	-	10 (37%)	1 (31.4%)	-	0.6000
Median exposure to CS (months)	-	6 (22.2%)	4 (6.2%)	-	0.0691
Immunosuppressive drug exposure, n (%)					
Chemotherapy	-	-	20 (30.7%)	-	0.0005
Rituximab	-	7 (25.9%)	10 (15.4%)	-	0.2355
Cyclophosphamide	-	3 (11.1%)	3 (4.6%)	-	0.2505
Anti-metabolite (AZA, MTX)	-	13 (40.7%)	3 (4.6%)	-	<0.0001
Anti-Calceineurin	-	1 (3.7%)	25 (38.5%)	-	0.0007
Other biologics	-	1 (3.7%)	-	-	0.1187
Lymphocyte count (/mm ³)					
Median (SD)	595 (582)	680 (856)	480 (784)	0.3601	0.1630
Range	100-2640	120-4300	50-4120	-	-
Ly > 600/mm ³ , n (%)	18 (48.6%)	17 (63%)	25 (41%)	0.2559	0.0569
Ly > 1200/mm ³ , n (%)	7 (18.9%)	5 (18.5%)	5 (8.2%)	0.9677	0.1594
CD4 count (/mm ³)					
Number of CD4-count available	n=36	n=20	n=39		
Median (SD)	19 (63)	302 (280)	236 (235)	<0.0001	0.2200
Range	0-268	12-1202	7-1138	-	-
CD4 > 200/mm ³ , n (%)	2 (5.5%)	14 (70%)	21 (54%)	<0.0001	0.2318
CD4 > 300/mm ³ , n (%)	-	10 (50%)	14 (36%)	-	0.2966
CD4 > 450/mm ³ , n (%)	-	5 (25%)	8 (20.5%)	-	0.6938
CD4/CD8, mean (SD)	0.15 (0.28)	3.6 (7.78)	1.7 (1.62)	0.0087	0.1700
PCP prophylaxis, n (%)					
PCR value (copies/mL)	-	1 (3.7%)	-	0.2380	0.2900
Median	513000	44050	20725	0.0432	0.7857
SD	2.7x10 ⁷	2.5x10 ⁶	2.8x10 ⁶		
Range	1510-1x10 ⁸	1080-1x10 ⁷	1120-2x10 ⁷		
Positive microscopic examination, n (%) (pneumocystosis-specific)	28 (75.7%)	8 (29.6%)	18 (27.1%)	0.0002	0.8509
Clinical progression, n (%)					
Intensive care unit	13 (35.1%)	15 (55.5%)	26 (40%)	0.1039	0.1717
Orotracheal intubation	8 (21.6%)	9 (33.3%)	12 (18.5%)	0.2948	0.1217
3-months mortality after PCP	7 (18.9%)	12 (44.4%)	17 (26.1%)	0.0273	0.0855

Etude retrospective
monocentrique française

128 PCP

37 HIV

27 AI

65 NHIV (31 hemato, 24 SOT)

Maladie AI: CD4 median 236 (7-1138)

Non HIV non AI: CD4 median 302 (12-1202)

HIV: CD4 median 19 (0-268)

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{3,*}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

- CTX: effet dose dependant
- Risque infectieux: > 15mg/j equivalent prednisone
- Risque d'infection bacterienne > des 5mg/jour

Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,¹ Megan Spradlin,² Hiba Ahmad,² and Andrés F. Henao-Martínez^{1,3*}

¹Department of Clinical and Administrative Pharmacy, University of Georgia College of Pharmacy, Albany, Georgia, USA; ²Division of Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA; and ³Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Aurora, Colorado, USA

American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients

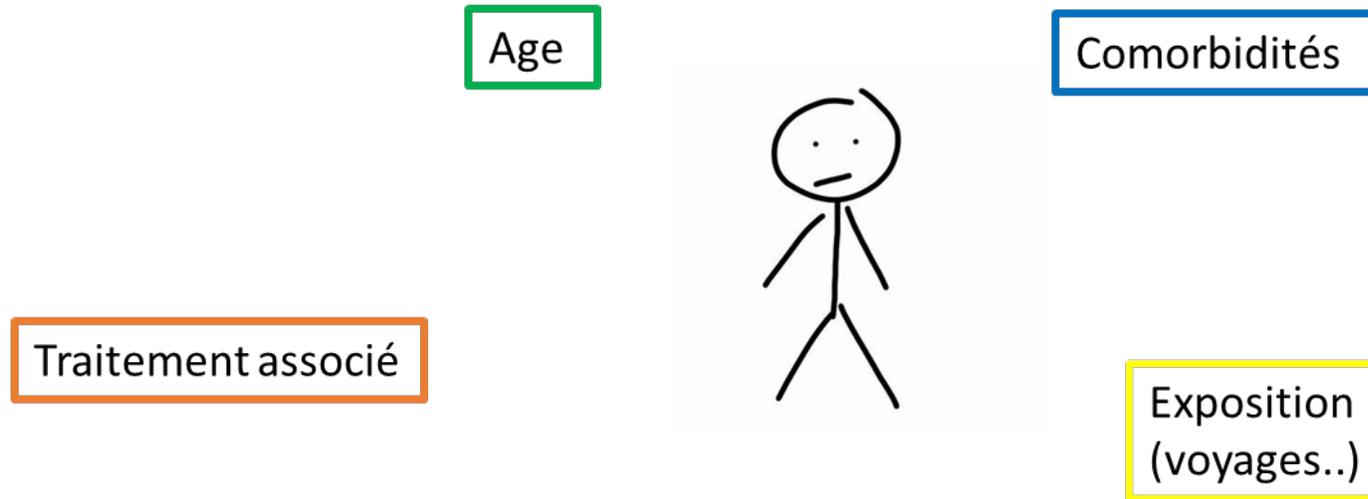
Table 5. Recommendations to Prevent Acute Infections or Reactivation of Opportunistic Infections in Patients Requiring Glucocorticoids

Opportunistic Infection	Recommended Indications	Recommendations for Prevention
Patients with AIIRD requiring glucocorticoids		
Latent TB	<ul style="list-style-type: none"> Patients treated with ≥ 15 mg PEQ/d for ≥ 28 d, but preferably before initiating glucocorticoid therapy Screening for latent TB may be indicated in those treated with < 15 mg PEQ/d with a history of alcohol abuse, smoking, and living with people with TB or in endemic countries Screening for latent TB may be indicated before initiating pulse dose glucocorticoid therapy in those already receiving glucocorticoid therapy at baseline 	<ul style="list-style-type: none"> IGRA preferred over TST Further recommendations are available from the US Preventive Services Task Force [125] and EULAR [54]
PJP	<ul style="list-style-type: none"> Patients treated with ≥ 15 mg PEQ/d for ≥ 14 to 28 d Prophylaxis may be indicated in patients with a history of PJP, those treated with lower doses of glucocorticoids if 1 or more additional risk factors for PJP are present (eg, solid-organ transplantation, acute lymphocytic leukemia, lymphopenia [< 600 lymphocytes/mm³ or < 300–350 CD4 cells/mm³ before or during treatment with glucocorticoids], concomitant immunosuppressive medications, underlying pulmonary disease, older age), or individuals treated with glucocorticoid injection or pulse therapy 	<ul style="list-style-type: none"> TMP/SMX 40 mg/200 mg once daily or 80 mg/400 mg once daily or 3 times weekly TMP/SMX 80 mg/400 mg 3 times weekly in patients with renal dysfunction (CrCl: 15–30 mL/min) Higher doses (160 mg/800 mg) are not expected to provide added benefit but may increase the risk of adverse effects Further recommendations are available from EULAR [54]
Cryptococcosis	Symptomatic patients treated with glucocorticoid therapy who are at risk of cryptococcosis	<ul style="list-style-type: none"> Serum CrAg test
HZ	<ul style="list-style-type: none"> Patients treated with glucocorticoid therapy, but preferably before initiating glucocorticoid therapy Vaccination may be indicated in those with additional risk factors for HZ (eg, age, chronic comorbidities, or concomitant immunosuppressive medications) 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccination with RZV (Shingrix, GlaxoSmithKline (GSK)) Antiviral prophylaxis is not routinely recommended Further recommendations are available from EULAR [54]
SHS	Patients treated with glucocorticoid therapy who were born or residing for more than 6 mo in endemic countries (eg, Asia, Oceania, Africa, South America, the Caribbean, and Mediterranean countries), but preferably before initiating glucocorticoid therapy	<ul style="list-style-type: none"> Stool sample should be screened for ova and parasites in addition to serum IgG against <i>Strongyloides stercoralis</i> Nonpharmacological preventive measures should be discussed to prevent <i>Strongyloides</i> infection (eg, avoid contact with fecal matter or sewage, wear protective clothing around soil) Further recommendations are available from CATMAT [148]

Remarks. In immune-suppressed patients without HIV, consider prophylaxis during time periods where prednisone dose exceeds 20 mg/day for greater than 1 month, especially if the patient has associated T cell defects, or is receiving other cytotoxic drugs or anti-TNF agents. Some experts also recommend monitoring CD4 counts in patients without AIDS, again using the threshold of 200 CD4 cells/ μ l for determining need for prophylaxis.

Double-strength TMP-SMX dosing may be associated with lesser occurrence of other bacterial infections (274).

En conclusion: considérer l'état net d'immunosuppression



Vacciner ++, si possible avant l'IS
Cotrimoxazole++
Alerter le patient (consultation rapide, ne pas attendre...)

