

Fièvre (infections) de l'immunodéprimé

Dr Olivier Grossi

Médecine interne et maladies infectieuses

Hôpital Privé du Confluent

Conflits d'intérêts

- Aucun

Deux cas de figure

- Le déficit immunitaire (DI) est connu: le problème est celui de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection
- Infections récurrentes ou inhabituelles: quand et comment rechercher un DI?

Quizz 1

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies ?

1. Les déficits immunitaires acquis sont de loin les plus fréquents
2. La fièvre en situation d'immunodépression est surtout une urgence diagnostique
3. Toute fièvre chez un malade immunodéprimé nécessite la mise en route urgente d'une antibiothérapie à base d'amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine («AUGMENTIN[®]/CIFLOX[®]»)
4. La survenue de 2 pneumonies inexpliquées en 1 an chez l'adulte doit conduire à rechercher un déficit immunitaire
5. La prévention des infections invasives à pneumocoque chez un malade immunodéprimé repose sur l'administration d'une dose de vaccin polysidique (PNEUMOVAX[®] ou équivalent) tous les 5 ans

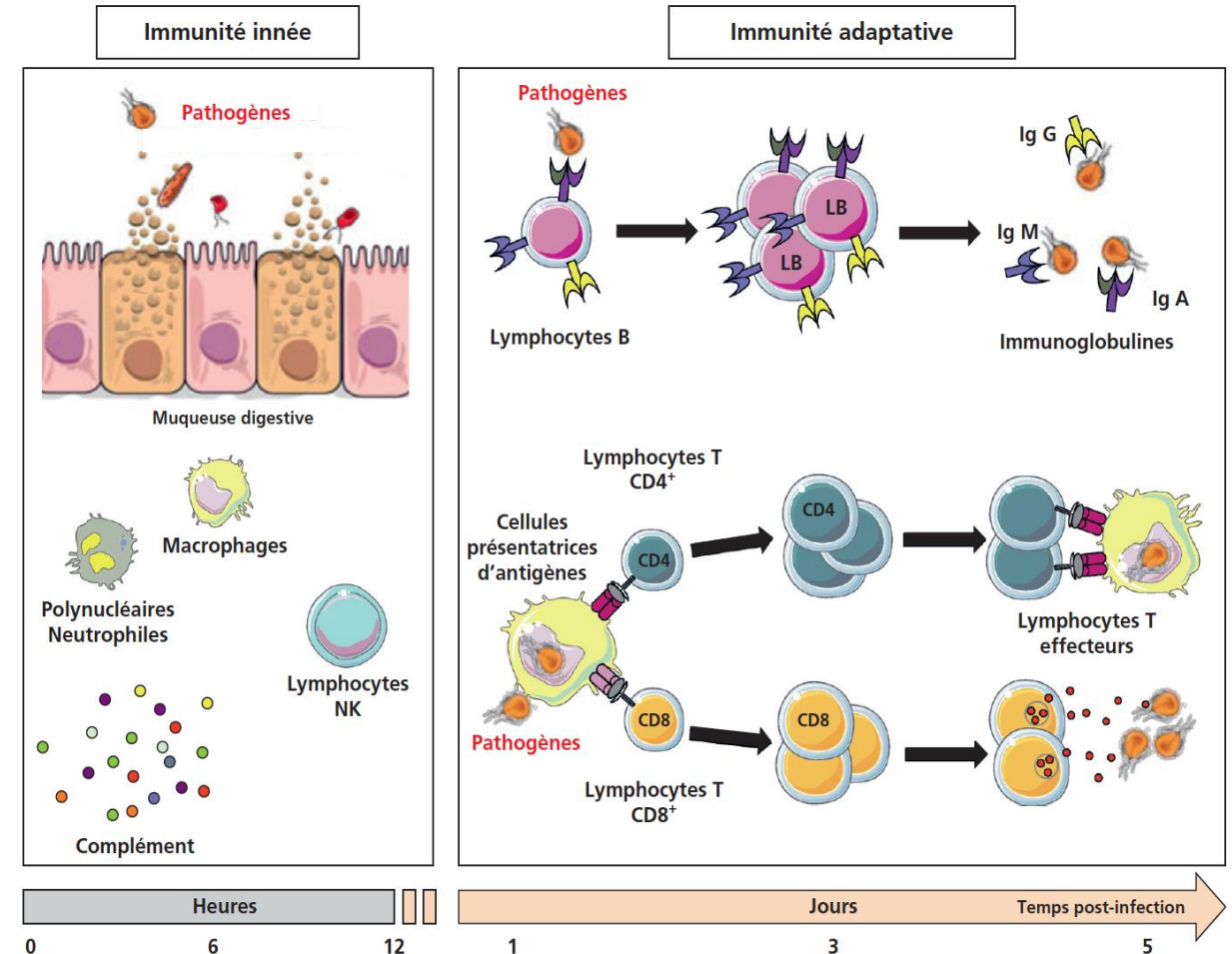
Réponses 1

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies ?

1. Les déficits immunitaires acquis sont de loin les plus fréquents
2. La fièvre en situation d'immunodépression est surtout une urgence diagnostique
3. Toute fièvre chez un malade immunodéprimé nécessite la mise en route urgente d'une antibiothérapie à base d'amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine (« AUGMENTIN[®]/CIFLOX[®] »)
4. La survenue de 2 pneumonies inexpliquées en 1 an chez l'adulte doit conduire à rechercher un déficit immunitaire
5. La prévention des infections invasives à pneumocoque chez un malade immunodéprimé repose sur l'administration d'une dose de vaccin polysidique (PNEUMOVAX[®] ou équivalent) tous les 5 ans

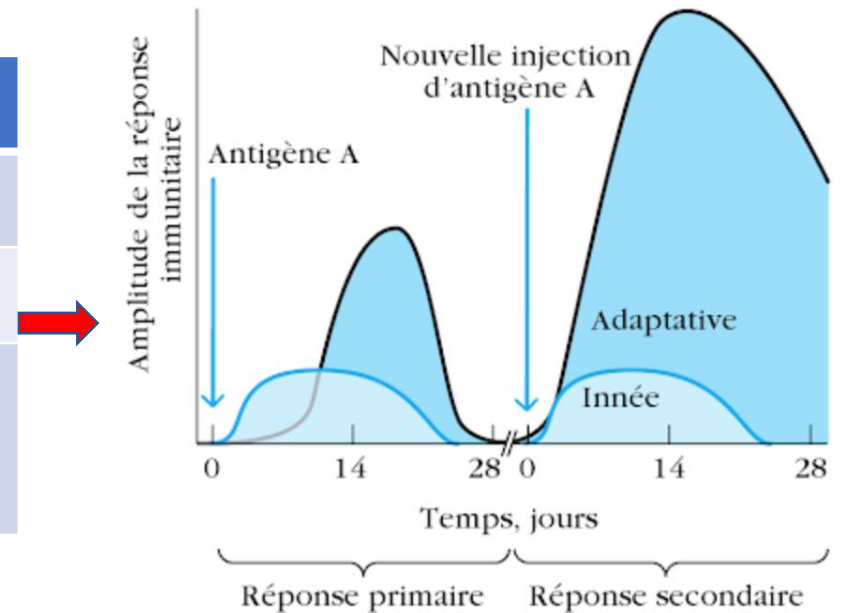
Acteurs de la défense antiinfectieuse

Défenses non spécifiques		Défenses spécifiques
1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne (immunité innée)	3 ^{ème} ligne (immunité adaptative)
Peau et muqueuses intactes	Cellules phagocytaires et Natural Killer (NK)	Lymphocytes T
Sécrétions	Fièvre et inflammation	Lymphocytes B
Microbiote	Substances antimicrobiennes	Anticorps
	Complément (voie alterne et voie des lectines)	Complément voie classique



Différences immunité innée et adaptative

	Réponse innée	Réponse adaptative
Rapidité	+++	+
Spécificité	+/-	+++
Réponse à des infections répétées	Identique à chaque exposition	Plus rapide et efficace à chaque nouvelle exposition



Déficit de l'immunité innée: étiologies et conséquences

Mécanisme	Etiologie	Site Infectieux	Pathogènes
Neutropénie	Leucémies Chimiothérapie Radiothérapie Aplasie médullaire/allogreffe de cellules souches hématopoïtiques Aplasie médullaire autres causes ou idiopathique	Poumons Périnée Peau Cavité buccale/ORL Tube digestif	Précoce • Bacilles à Gram négatif • Cocci à Gram positif • Herpes virus Tardif • Infections fongiques invasives
Anomalie fonctionnelle des PNN et macrophage	Chimioradiothérapie Granulomatose septique chronique (congénital)		
Déficit en complément	Congénitaux... Acquis: lupus...	Méningites/bactériémies	Infection à méningocoque à répétition

Déficit de l'immunité adaptative humorale et asplénie: étiologies et conséquences

Mécanisme	Etiologie	Site Infectieux	Pathogènes
Hypogammaglobulinémie	Acquise: - Myélome, Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique Congénitale: - DICV, agammaglobulinémie congénitale (Bruton)....	ORL Poumon Sang Méninges	Pneumocoque Méningocoque <i>Haemophilus influenzae</i>
Asplénie	Post-chirurgicale Fonctionnelle: drépanocytose, lupus, PR, amylose, cirrhose...		

Déficit de l'immunité cellulaire: étiologies et conséquences

Mécanisme	Etiologie	Site Infectieux	Pathogènes
Déficit en lymphocyte T	• Infection par le VIH avec LyT CD4+ <200/mm3 • Corticothérapie prolongée • Immunosupresseurs • Post-transplantation (cellules souches hématopoïétiques, organe solide) • LLC, maladies de Hodgkin • Déficit congénitaux: SCID, LOCID, déficit idiopathique en CD4+	Système nerveux central Poumon Sang Méninges	Bactéries opportunistes • <i>Listéria</i> • <i>Salmonella</i> • <i>Mycobactéries</i> (tuberculeuses et atypiques) • <i>Nocardia</i> • <i>Legionella</i> Champignons • <i>Pneumocystis jirovecii</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> Parasites • <i>Toxoplasma gondii</i> Virus • <i>Herpesviridae</i>, HPV, JC, BK virus

Quizz 2

Votre patiente Mme Dl., 85 ans, suivie en hématologie, vous appelle pour une fièvre à 39°C, évoluant depuis 3 heures, survenant 7 jours après une cure de chimiothérapie. **Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?**

1. La fièvre est fréquente et le plus souvent d'origine allergique à J7 d'une cure de chimiothérapie
2. Il s'agit probablement d'une aplasie (neutropénie) fébrile
3. En l'absence d'étiologie infectieuse évidente, le traitement est symptomatique
4. On distingue les aplasies de faible risque ou de haut risque en fonction de l'intensité de la fièvre
5. Le traitement antibiotique est urgent

Réponse 2

Votre patiente Mme Dl., 85 ans, suivie en hématologie, vous appelle pour une fièvre à 39°C, évoluant depuis 3 heures, survenant 7 jours après une cure de chimiothérapie. **Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont vraies ?**

1. La fièvre est fréquente et le plus souvent d'origine allergique à J7 d'une cure de chimiothérapie
2. Il s'agit probablement d'une aplasie (neutropénie) fébrile
3. En l'absence d'étiologie infectieuse évidente, le traitement est symptomatique
4. On distingue les aplasies de faible risque ou de haut risque en fonction de l'intensité de la fièvre
5. Le traitement antibiotique est urgent

Neutropénie fébrile

Causes de la neutropénie

- Congénitales (enfant)
 - Wiskott Aldrich...
- Acquises:
 - Envahissement médullaire,
 - Myélodysplasie,
 - Infections (BK, Leishmaniose),
 - Autoimmune...
 - Iatrogène
 - Agranulocytose médicamenteuse
 - Après chimiothérapie antinéoplasique+++

Porte d'entrée infectieuse

- Digestive+++
- Cutanée++
- Urinaire
- Pulmonaire

Germes en cause

- Entérobactéries (BMR++)
- Streptocoques (mucite sévère)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Staphylocoques doré ou à coagulase négative (cathéters)
- Levure et champignons filamenteux (neutropénie prolongée)

Neutropénie fébrile

- Fièvre + PNN < 500/mm³ = urgence thérapeutique
- Risque d'évolution rapide vers choc septique potentiellement fatal

Neutropénie fébrile	Diagnostic	Proportion de patients
Origine indéterminée	Porte d'entrée inconnue Agent infectieux inconnu	60
Cliniquement documentée	Porte d'entrée ou foyer infectieux identifié +/- agent infectieux	10
Microbiologiquement documentée	Porte d'entrée ou foyer infectieux pas toujours identifié(s)/ Agent infectieux identifié (95% sur hémoculture)	30

Neutropénie fébrile chez un patient en cours de chimiothérapie pour cancer

Randy A et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. **2018**. 36:1443-1453

Neutropénie fébrile
($\text{PNN} \leq 500/\text{mm}^3$ et $T \geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38^\circ\text{C}$ deux fois)

Nadir
2-10 jours post-chimiothérapie

Signes de gravité
(Frissons, sepsis, choc)

Non

Oui

Evaluation du risque de complication

Faible risque de complication

Haut risque de complication

Hospitalisation urgente

Antibiothérapie orale en ambulatoire possible

Amoxicilline + acide clavulanique **ET** ciprofloxacine

Clindamycine + ciprofloxacine si allergie aux bêtalactamines

Durée: jusqu'à sortie d'aplasie



Réévaluation systématique à J2-J3

Quizz 3

Elle est en fait prise en charge pour un lymphome de haut grade qui complique une LLC déjà traitée par chimiothérapie il y a 1 an. Elle tousse et a de la diarrhée. Elle n'a pas d'allergie aux antibiotiques. **Quelles sont les propositions vraies ?**

1. Il s'agit d'une aplasie à faible risque puisque l'aplasie est très récente (évolution depuis 3 heures)
2. Le traitement antibiotique ambulatoire par voie orale est indiqué en l'absence de vomissements
3. Elle doit être hospitalisée
4. Le traitement antibiotique doit se faire par voie parentérale
5. Les signes cliniques présentés et sa pathologie de fond sont deux éléments qui doivent motiver son hospitalisation

Réponse 3

Elle est en fait prise en charge pour un lymphome de haut grade qui complique une LLC déjà traitée par chimiothérapie il y a 1 an. Elle tousse et a de la diarrhée. Elle n'a pas d'allergie aux antibiotiques. **Quelles sont les propositions vraies ?**

1. Il s'agit d'une aplasie à faible risque puisque l'aplasie est très récente (évolution depuis 3 heures)
2. Le traitement antibiotique ambulatoire par voie orale est indiqué en l'absence de vomissements
3. Elle doit être hospitalisée
4. Le traitement antibiotique doit se faire par voie parentérale
5. Les signes cliniques présentés et sa pathologie de fond sont deux éléments qui doivent motiver son hospitalisation

Evaluation du risque de complications

Score de la MASCC

Caractéristique	Pts
Âge <60 ans	2
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou hémopathie sans ATCD d'infection fongique	4
Retentissement	
Symptômes modestes ou absents	5
Symptômes modérés	3
Patients ambulatoire au début de la fièvre	3
Pas de déshydratation	3
Pas d'hypotension (PAS > 90mmHg)	5

Faible risque de complications

- Absence de signe de gravité
- **Score de la MASCC > 21**
- Durée de neutropénie prévisible < 7j
- PNN > 100/mm³
- **Cancer solide**
- Absence de comorbidité sévère (I rénale, hépatique...),
- **Absence de mucite sévère**
- Absence d'antécédent de BMR
- **Absence de foyer infectieux documenté**
- Patient entouré 24h/24h
- Réévaluation médicale accessible
- Distance domicile-centre <1h
- Bonne compréhension et adhérence
- Stabilité 4h minimum avant renvoi au domicile si hospitalisé

Signes de gravité

Quick SOFA (score pronostique)

Sequential Organ Failure Assessment

Critère	Seuil	Points
Fréquence respiratoire	≥ 22 cycle/min	1
Conscience altérée	Oui	1
Pression artérielle	< 100 mmHg	1

qSOFA ≥ 2 + suspicion d'infection
= évaluation hospitalière ($> 10\%$ de risque de décès)

Mais ne pas oublier les signes cliniques classiques de gravité

Respiratoires: tachypnée, SPO2 $< 90\%$

Hémostase: purpura

Hémodynamiques: signes d'insuffisance circulatoire périphériques (marbrures, TRC augmenté), PAS < 90 mmHg, ou - 40mmHg/PAS habituelle, ou PAD < 40 mmHg, tachycardie > 120 /min

Neurologiques: angoisse, agitation, confusion

Evaluation clinique et paraclinique

Evaluation clinique

- Signes de gravité+++
- Signes cliniques souvent frustes
 - Fièvre souvent isolée
- Peau et muqueuses
 - Site d'insertion des cathéters
 - Bouche et périnée/marge anale
- Pulmonaire
 - Une toux sèche est parfois le seul signe d'une pneumonie
- Digestif
 - Douleur abdominale, diarrhée...

Examens paracliniques

- Hémocultures+++
- ECBU
- NFS
- Iono/créat
- Transaminases, bilirubine
- RP

Education du patient

Information du patient

- Signes d'alerte
- Expliquer la nécessité de mesurer la T
- Définir la fièvre
- Appel du service référent en cas de fièvre

Mesure préventives

- Hygiène des mains
- Hygiène intime
- Pas de thermomètre rectal
- Eviter travaux jardinage/bricolage
- Eviter contact avec animaux
- Eviter les contagés
- Bien cuire la viande/laver légumes
- Vaccination patient (grippe et pneumocoque) et entourage (grippe)

Quizz 4

Concernant la fièvre chez un splénectomisé, quelles sont les propositions exactes ?

1. Elle est le plus souvent d'origine virale
2. L'antibiothérapie doit être démarrée en urgence en l'absence de point d'appel clinique
3. L'antibiothérapie doit cibler les bactéries encapsulées
4. Les hémocultures sont inutiles car constamment négatives
5. Le risque diminue progressivement avec le temps, jusqu'à rejoindre celui de la population générale

Réponse 4

Concernant la fièvre chez un splénectomisé, quelles sont les propositions exactes ?

1. Elle est le plus souvent d'origine virale
2. L'antibiothérapie doit être démarrée en urgence en l'absence de point d'appel clinique
3. L'antibiothérapie doit cibler les bactéries encapsulées
4. Les hémocultures sont inutiles car constamment négatives
5. Le risque diminue progressivement avec le temps, jusqu'à rejoindre celui de la population générale

Fonctions de la rate

- Réservoir de cellules immunitaires
 - Notamment la zone marginale qui contient des LyB produisant des IgM pentamériques naturelles qui optimisent l'opsonisation des bactéries encapsulées
- Filtre
 - Épuration des hématies sénescents
- Hématopoïèse extramédullaire
- Immunité innée
 - Phagocytose des bactéries opsonisées (zone marginale)
- Immunité adaptative
 - Maturation LyB et LyT après présentation antigénique

Etiologies des des hyposplénismes

- Splénectomie
 - d'hémostase
 - diagnostique ou thérapeutique
- Asplénie ou hyposplénie fonctionnelle primitives ou secondaires

Liste non exhaustive des pathologies conduisant à un hyposplénisme	
Formes congénitales • Nouveau-né normal ou prématuré • Hyposplénisme congénital isolé • Syndrome d'hypoparathyroïdisme	Pathologies auto-immunes • Lupus érythémateux disséminé • Polyarthrite rhumatoïde • Glomérulonéphrite • Granulomatose de Wegener • Syndrome de Goodpasture • Syndrome de Sjögren • Polyartérite noueuse • Thyroïdite • Sarcoidose
Pathologies gastro-intestinales • Maladie cœliaque • Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) • Maladie de Whipple • Dermatite herpétiforme • Lymphangiectasie intestinale	Pathologies infectieuses • VIH/sida • Méningite à pneumocoque • Malaria
Pathologies hépatiques • Hépatite chronique • Cirrhose biliaire primitive • Cirrhose hépatique et hypertension portale • Alcoolisme et hépatopathie alcoolique	Formes iatrogènes • Méthylodopa • Stéroïdes à haute dose • Nutrition parentérale exclusive • Irradiation splénique
Pathologies hématologiques • Hémoglobine S • Transplantation de moelle • <i>Graft-versus-host disease</i> chronique • Leucémie aiguë • Maladies myéloprolifératives chroniques	Troubles de la circulation splénique • Thrombose de l'artère splénique • Thrombose de la veine splénique • Thrombose du tronc cœliaque
Divers • Amyloïdose	

Fièvre chez le patient asplénique

- Particulièrement exposé
 - aux infections à bactéries encapsulées faiblement opsonisées+++
 - *Streptococcus pneumoniae*++++++
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - aux infection sévères à protozoaires (*Plasmodium*, *Babesia*)
 - aux sepsis graves à *Capnocytophaga canimorsus* (morsure de chien)
- Elimination des bactéries encapsulées = voie classique du complément mais importance des IgM pentamériques sécrétées par des LyB de la zone marginale de la rate
- OPSI = Overwhelming post-splenectomy infection
 - *Purpura fulminans* X50 par rapport à la pop générale
 - Risque hétérogène selon les pop considérées (enfant >adultes, précoce >tardif après une splénectomie, splénectomie pour maladies hémato >post-trauma...Mais le risque existe toute la vie!
 - Prodrome aspécifiques (fièvre, pharyngite, myalgie, nausées, vomissements)
 - Puis aggravation rapide en moins de 24h avec purpura fulminans et état de choc septique avec défaillance multiviscérale

Fièvre chez le patient asplénique

- Toute fièvre chez un asplénique = antibiothérapie urgente
- Bilan: NFS, iono urée créat, hémocultures+++
- Modalités d'antibiothérapie variables selon les pays
 - France: C3G IV en première intention et en cas d'allergie aux bêtalactamines fluoroquinolones (levofloxacin). Consulter dans un service d'urgence
 - USA: aller aux urgences. Ceftriaxone +/- vancomycine (réserve d'amoxicilline à domicile à prendre si urgences à plus de 2h du domicile)
 - Suisse: amoxicilline-clavulanate 1gx3/j po et appel médecin
 - Australie: amoxicilline 1gx3/j po et appel médecin
 - GB: selon protocoles locaux

Patient asplénique: prophylaxies

- Antibioprophylaxie durant les 2 ans après splénectomie chez l'adulte et 5 ans chez l'enfant. A vie quand autre déficit immunitaire sous jacent (CEREDIH)
 - Phénoxyméthylpénicilline (Oracilline®) : 1 million d'unités, 2 fois/j chez l'adulte
 - En cas d'allergie: érythromycine 500mg/j
- Vaccinations (recommandations du Haut Conseil de Santé Publique)
 - Pneumocoque: conjugué (PREVENAR® 13) puis polysaccharidique (PNEUMOVAX®) plus de 2 mois après
 - Haemophilus: Act Hib® 1 dose
 - Méningocoque: quadrivalent conjugué ACW135 + protéique B
 - Grippe annuellement

Patient asplénique: information

Après une splénectomie, le patient et sa famille doivent être informés :

- du risque infectieux et de sa gravité
- de l'intérêt d'une bonne observance de l'antibioprophylaxie postopératoire prescrite
- des situations à risque (voyages, morsures d'animaux) et de la prise en charge nécessaire
- de consulter un médecin en urgence devant toute fièvre
- d'avoir un suivi vaccinal strict

Quizz 5

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies

1. Le risque infectieux chez un patient transplanté d'organe solide peut persister plusieurs années après la greffe
2. En dessous de la posologie de 40mg/j d'équivalent-prednisone, le risque infectieux n'est pas augmenté
3. Les anti-TNF, utilisés dans la PR ou les MICI, sont associés à un risque x 5 de développer une tuberculose maladie
4. La pneumocystose pulmonaire est une infection opportuniste qui touche essentiellement les personnes atteinte du SIDA
5. Le cotrimoxazole (BACTRIM®), en prophylaxie chez certains patients immunodéprimés, sert à diminuer la fréquence et la gravité des infections bactériennes respiratoires et urinaires

Réponse 5

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies

1. Le risque infectieux chez un patient transplanté d'organe solide peut persister plusieurs années après la greffe
2. En dessous de la posologie de 40mg/j d'équivalent-prednisone, le risque infectieux n'est pas augmenté
3. Les anti-TNF, utilisés dans la PR ou les MICI, sont associés à un risque x 5 de développer une tuberculose maladie
4. La pneumocytose pulmonaire est une infection opportuniste qui touche essentiellement les personnes atteinte du SIDA
5. Le cotrimoxazole (BACTRIM®), en prophylaxie chez certains patients immunodéprimés, sert à diminuer la fréquence et la gravité des infections bactériennes respiratoires et urinaires

VIH= déficit acquis de l'immunité cellulaire

- $>200 \text{ Ly CD4+}/\text{mm}^3$:
 - Infections communautaires volontiers plus sévère et récidivantes: pneumopathies++, infections à *Salmonella* non typhi
 - Tuberculose: quel que soit le niveau d'immunodépression, souvent extrapulmonaire
 - Infections *Herpes simplex* et VZV dont l'extension et le caractère récidivant dépend du niveau d'immunodépression
- $< 200 \text{ Ly CD4+ }/\text{mm}^3$ sans prophylaxie
 - Idem + toxoplasmose cérébrale et pneumocystose pulmonaire
- $< 50 \text{ Ly CD4+}/\text{mm}^3$:
 - Idem + réactivation de cytomégalovirus , mycobactéries atypiques, cryptococcose neuroméningée

Transplantation d'organe solide et infections



Corticothérapie
Sérum antilymphocytaire
Inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
Inhibiteur de mTOR (évérolimus, sirolimus)
Mycophénolate mofetil (antiproliférant LyB et T)

Leucémie lymphoïde chronique et infections

- Sans traitement
 - Déficit immunitaire phagocytose et complément (38%)
 - Hypogammaglobulinémie (45-65%):
 - **Infections bactériennes sévères des voies respiratoires par germes encapsulés**
 - Déficit fonctionnels LyT et NK et coopération LyT/LyB
 - **HSV, VZV**
- Sous traitement
 - Augmentation du risque infectieux important (grade 3-4), jusqu'à 50% dans certaines études
 - Infections respiratoires, réactivations virales (HBV, HSV, CMV, VZV), infections opportunistes notamment fongiques invasives et pneumocystose
 - Dépend du type d'immunodépression engendré par le traitement, du stade de la maladie, des associations des molécules, corticothérapie...
 - Exemple:
 - Alemtuzumab et fludarabine → lymphopénie CD4+ = pneumocystose+++ même à distance de la fin du traitement
 - Rituximab → réactivation d'hépatite B

Immunosuppresseurs conventionnels et infections

- Augmentation globale du risque infectieux
- Risque spécifique difficile à démontrer
 - Intrication avec l'immunodépression liée à la maladie causale, à son stade, et à son activité
 - Accumulation de lignes de traitement immunosuppresseurs au cours de l'évolution de la maladie
 - Association de traitements IS chez un même patient
- Durée de traitement
- Dose dépendance

Corticothérapie systémique (CS)

- Métaanalyse de 71 essai randomisés, contrôlés vs placebo (1961-1988).
 - Posologie de > 15-20mg/j d'équivalent-prednisone pendant 1 mois ou plus ou une dose cumulée de 700mg est considérée comme à risque d'infection chez les patients sous corticothérapie systémique: RR global = 1,6 IC95% [1,3-1,9]
- Le cut-off varie selon la maladie sous jacente et le pathogène
 - Population de rhumatisme inflammatoire: corticoïdes 7,5mg/j = FRD majeur d'infection: RR 2,2 IC95% [1,5-3,4]
 - Infections respiratoires: RR 3,5 IC95% [2,3-5,4]
 - Urines: RR 2 IC95% [1,2-3,4]
 - Peau: RR 1,9 IC95% [1,1-3]
 - Bactériémies: RR 4 IC95% [2-7,8]

Infections favorisées ou aggravées par la CS

	Réactivation d'infections latentes	Infections de novo
Bactériennes	Tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire)	Bactéries « pyogènes » - <i>Staphylococcus aureus</i> (bactériémies, arthrites septiques, infections cutanées), - Streptocoque/pneumocoque (infections cutanées, pneumonies) - Entérobactéries (infections urinaires, digestives) Nocardiose (pulmonaire, cérébrale) (io) Légionellose (pneumopathie) Listériose (bactériémie, méningo-encéphalite)
Virales	VHB (hépatite aiguë)	Grippe (grippe maligne, surinfection bactérienne) Rougeole (encéphalite, pneumonie) VZV (encéphalite, pneumonie)
Parasitaires/fongiques	<i>Strongyloïdes stercoralis</i> (anguillulose maligne)	Pneumocystose (pneumopathie) (io) Cryptococcose (méningoencéphalite, pneumopathie) (io) Aspergillose invasive (pneumopathie, abcès cérébraux) (io)

Infections favorisées ou aggravées par la CS

	Réactivation d'infections latentes	Infections de novo
Bactériennes	Tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire)	Bactéries « pyogènes » - <i>Staphylococcus aureus</i> (bactériémies, arthrites septiques, infections cutanées), - Streptocoque/pneumocoque (infections cutanées, pneumonies) - Entérobactéries (infections urinaires, digestives) Nocardiose (pulmonaire, cérébrale) (io) Légionellose (pneumopathie) Listériose (bactériémie, méningo-encéphalite)
Virales	VHB (hépatite aiguë)	Grippe (grippe maligne, surinfection bactérienne) Rougeole (encéphalite, pneumonie) VZV (encéphalite, pneumonie)
Parasitaires/fongiques	<i>Strongyloïdes stercoralis</i> (anguillulose maligne)	Pneumocystose (pneumopathie) (io) Cryptococcose (méningoencéphalite, pneumopathie) (io) Aspergillose invasive (pneumopathie, abcès cérébraux) (io)

Infections favorisées ou aggravées par la CS

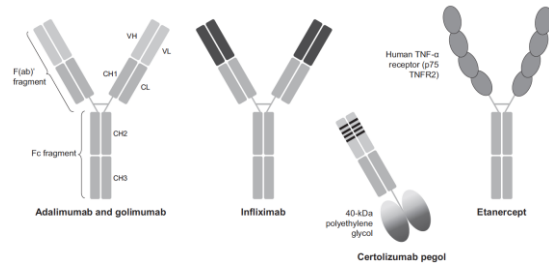
	Réactivation d'infections latentes	Infections de novo
Bactériennes	Tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire)	Bactéries « pyogènes » - <i>Staphylococcus aureus</i> (bactériémies, arthrites septiques, infections cutanées), - Streptocoque/pneumocoque (infections cutanées, pneumonies) - Entérobactéries (infections urinaires, digestives) Nocardiose (pulmonaire, cérébrale) (io) Légionellose (pneumopathie) Listériose (bactériémie, méningo-encéphalite)
Virales	VHB (hépatite aiguë)	Grippe (grippe maligne, surinfection bactérienne) Rougeole (encéphalite, pneumonie) VZV (encéphalite, pneumonie)
Parasitaires/fongiques	<i>Strongyloïdes stercoralis</i> (anguillulose maligne)	Pneumocystose (pneumopathie) (io) Cryptococcose (méningoencéphalite, pneumopathie) (io) Aspergillose invasive (pneumopathie, abcès cérébraux) (io)

DMARDs

- Cyclophosphamide (ENDOXAN®)
 - Agent alkylant cytotoxique
 - Neutopénie
 - Lymphopénie
 - Altération fonctionnelle des neutrophiles et des lymphocytes
 - Risque infectieux x3 notamment si autre IS (corticothérapie > 20mg/j pdt > 1 mois
 - Pneumonies bactériennes, Infections opportunistes dont pneumocystose, zona
- Méthotrexate faible dose
 - Inhibe la dihydrofolate reductase (synthèse de l'acide folique)
 - Inhibe la synthèse des purines (ADN et ARN)
 - Diminue la production des Ig et de certaines cytokines (TNF α et IL-6)
 - Dans la PR le risque d'infection est x par 1,5 à 2
 - Infections respiratoires, Infections cutanées, infections opportunistes surtout en association aux corticoïdes
- Azathioprine (IMUREL®)
 - Analogue des purines qui Inhibe leur synthèse et la réplication de l'ADN
 - Lymphopénie B et T mais fonctions conservées, neutropénie
 - Risque infectieux apparait faible et surtout en association avec corticostéroïdes
 - Infection à herpes virus (CMV, EBV, VZV)

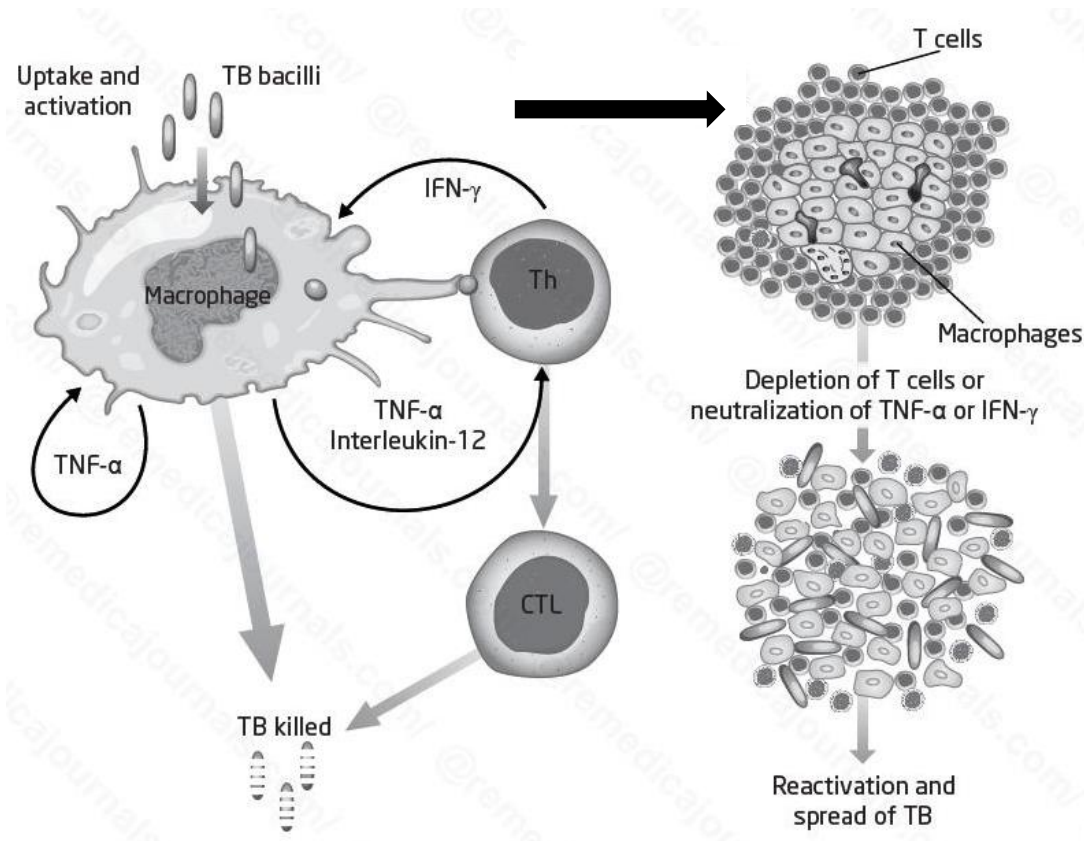
Anti-TNF et infections

- Principales Indications: rhumatismes inflammatoires, MICI, psoriasis.



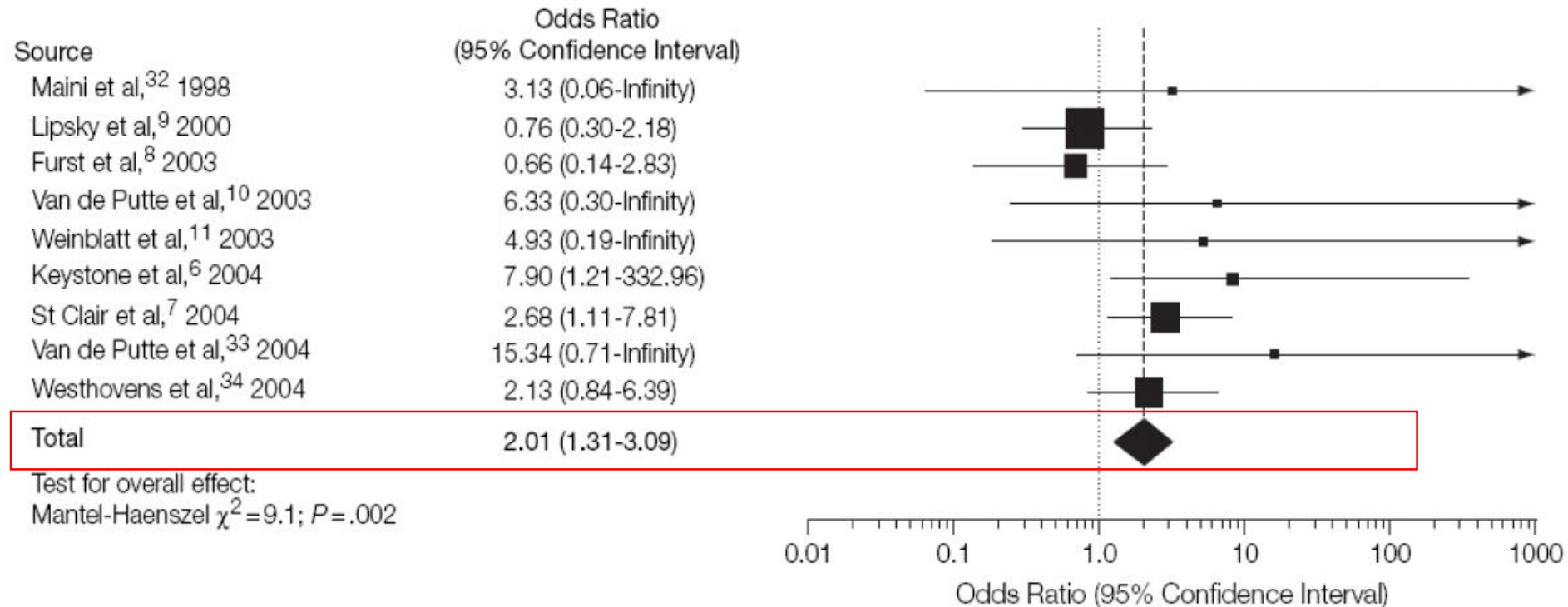
- TNF alpha
 - Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-1, IL-6
 - Favorise l'expression des molécules d'adhésion
 - Stimule le relargage d'enzymes protéolytiques
 - **Rôle essentiel dans la formation de granulomes et induction de l'apoptose des cellules infectées**
 - **Rôle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

Anti-TNF: tuberculose et autres pathogènes intracellulaires



- $\uparrow$ risque de tuberculose x 2 à 17 selon population étudiée et l'anti-TNF utilisé
- $\uparrow$ certains virus: VZV
- $\uparrow$ risque de légionellose

Anti-TNF et infections (hors tuberculose)



Dermohypodermite, ostéoarthrite, infection urinaire ...

Dépend de la pathologie initiale

De la dose

Intrication avec les autres immunosupresseurs coadministrés (corticoïdes)

Quizz 6

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies

1. Un facteur favorisant est retrouvé chez moins de 70% des patients présentant une infection à pneumocoque
2. Le déficit immunitaire commun variable est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs de l'adulte
3. La survenue de > 2 pneumonies ou 4 otites en 1 an doit conduire à la recherche d'un déficit immunitaire chez l'adulte
4. En dehors de l'examen clinique et de l'interrogatoire, glycémie sanguine, électrophorèse des protéines sanguines, NFS et sérologie VIH font partie du bilan de débrouillage d'infections à répétition
5. La recherche de corps de Jolly et/ou une échographie splénique peut être utile pour dépister un déficit immunitaire

Quizz 6

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles sont vraies

1. Un facteur favorisant est retrouvé chez moins de 70% des patients présentant une infection à pneumocoque
2. Le déficit immunitaire commun variable est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs de l'adulte
3. La survenue de > 2 pneumonies ou 4 otites en 1 an doit conduire à la recherche d'un déficit immunitaire chez l'adulte
4. En dehors de l'examen clinique et de l'interrogatoire, glycémie sanguine, électrophorèse des protéines sanguines, NFS et sérologie VIH font partie du bilan de débrouillage d'infections à répétition
5. La recherche de corps de Jolly et/ou une échographie splénique peut être utile pour dépister un déficit immunitaire

Déficit immunitaire: signes d'alertes

- Infections récurrentes des VRH et VRB
 - > 4 otites/an
 - > 2 pneumonies ou sinusite/an
- > 2 infections bactériennes sévères avec germes encapsulés (pneumocoque, *Haemophilus*, *Neisseria* (*1 seul épisode de sepsis ou méningite doit être exploré*))
- Infections à bactéries pyogènes récurrentes avec le même type de pathogène
- Infections par germe inhabituel (opportuniste) ou d'évolution inhabituelle (diarrhée infectieuse persistante à *Giardia*, *Campylobacter*, Cryptosporidiose, muguet ou candidose cutanée récidivante, abcès cutanés ou profonds récidivants...)
- Diarrhée chronique avec cassure de la courbe staturo-pondérale
- Fièvre récurrente ou prolongée inexpiquée
- Antécédent familiaux de déficits immunitaires ou de signes cliniques similaires

Infections invasives à pneumocoque

FDR	Infections invasives Suède	Pneumonie USA	Méningite + bactériémie Israël	Pneumonie + bactériémie USA	Pneumonie non bactériémique USA	Pneumonie + bactériémie USA
OH	32	33	?	11	35	58
Tabac	40	55	?	56	67	69
Patho respi chronique	17	31	19	28	58	42
Néoplasie	12	29	?	26	17	25
I suppression	?	36	36	?	24	32
Pas de FDR	21	31	22	10	0	0

Bilan devant une infection invasive ou respiratoire récurrente à pneumocoque chez l'adulte

- Âge, OH, drépanocytose, cirrhose, Sd néphrotique, diabète
- Sérologie VIH
- NFS, plaquettes, EPP, glycémie à jeun, bilan hépatique, TP
- Corps de Jolly/échographie splénique
- Immunophénotypage lymphocytaire + dosage IgG/A/M
 - Asplénie, DIP (DICV) ou hémopathie lymphoïde

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- Le plus fréquent des DIP: 1/25000
- Déficit lymphocytaire B primitif
- Baisse des IgG < 4g/l et IgA ou IgM + altération de production d'anticorps post vaccinaux + âge > 2ans
- Âge au diagnostic: 20-40ans
- Retard diagnostique: 5-10 ans
- Eliminer les autres causes d'hypogammaglobulinémie
 - Primitives ou secondaires

Complication des DICV

- Infections (seule manifestation dans 35 à 60% des cas)
 - Respiratoires
 - Digestives (quand IgA bas)
- Pathologies autoimmunes (cytopénies, hépatite...) et granulomateuse
- Diarrhée chronique avec malabsorption
- Hépatopathie, splénomégalie, adénomégalies
- Pathologie respiratoires chroniques (DDB+++...)
 - Quand IgM bas
- Lymphome malin non Hodgkinien
- Parfois, association déficit B + T (LOCID = Late Onset Combined Immunodeficiency):
association DICV + infections opportunistes et/ou $CD4^+ < 200/mm^3$ = 5-6% des DICV

Stratégies de prévention des infections chez l'immunodéprimé

- Antibioprophylaxie
 - Cotrimoxazole (déficit immunitaire cellulaire: pneumocystose, toxoplasmose)
 - Pénicilline (hyposplénisme: bactéries encapsulés...)
 - Antifongiques: neutropénie prolongée
 - Antiviraux (déficit immunitaire cellulaire cellulaire, greffe...)
- Dépistage
 - Infection tuberculeuse latente (RP, IDR ou test interféron gamma +/- traitement antituberculeux préalable selon résultats) : antiTNF+++
 - Hépatite B (AgHBs, Ac antiHBc, Ac antiHbs): rituximab+++, antiTNF, corticothérapie >20mg/j pdt plus de 1 mois...)
 - Anguillulose: antécédent de voyage en zone d'endémie et corticothérapie systémique: ivermectine J1J2
- Vaccination
 - Calendrier vaccinal (revacciner dTP 3 mois après fin de chimiothérapie pour cancer solide)
 - Bactéries encapsulées: au moins pneumocoque (PREVENAR* 13 puis PNEUMOVAX* 2 mois après)
 - Grippe annuellement
- Mesures d'hygiène

Take Home Messages

- Les déficits immunitaires acquis sont de loin les plus fréquents
- Toute fièvre chez un malade immunodéprimé est infectieuse jusqu'à preuve du contraire
- Situation clinique fréquente et potentiellement grave
 - Réponse immunitaire inadaptée
 - Signes cliniques minorés → sous estimation de la gravité
 - Multiplication rapide des agents infectieux
- Savoir connaître et analyser le type d'immunodépression
- Savoir reconnaître et prendre en charge les urgences thérapeutiques: neutropénie, asplénie, sepsis grave
 - → antibiothérapie probabiliste
 - La fièvre dans les autres situations d'immunodépression est surtout une urgence diagnostique (pas d'antibiotique probabiliste) et référer+++
- Importance des stratégies prophylactiques vaccinales et médicamenteuses