



Déficits immunitaires : comment prévenir les infections?

Pierre FRANGE

Laboratoire de Microbiologie clinique & Unité d'Immunologie – Hématologie pédiatrique
HU Necker – Enfants malades, Paris

pierre.frange@aphp.fr



Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Interventions ponctuelles** : MSD France (expertise), Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Astellas, MSD France (interventions à des réunions/congrès/formations)
- **Prise en charge de frais de voyage/hébergement/inscription à des congrès**: Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer.

De quoi parle-t-on ?

> **Déficit immunitaire:**

- > DI acquis (transplantation, traitement immunosuppresseur...)
- > Infection par le VIH
- > DI exclusivement pédiatriques (DICS, neutropénie auto-immune du nourrisson...)
- > DI héréditaire avec survie possible jusqu'à l'âge adulte sans greffe de CSH

> **Prophylaxies anti-infectieuses**

- > Anti-infectieux
- > Immunothérapie
- > Vaccins
- > Education comportementale (éviction de certains activités...)

De quoi parle-t-on ?

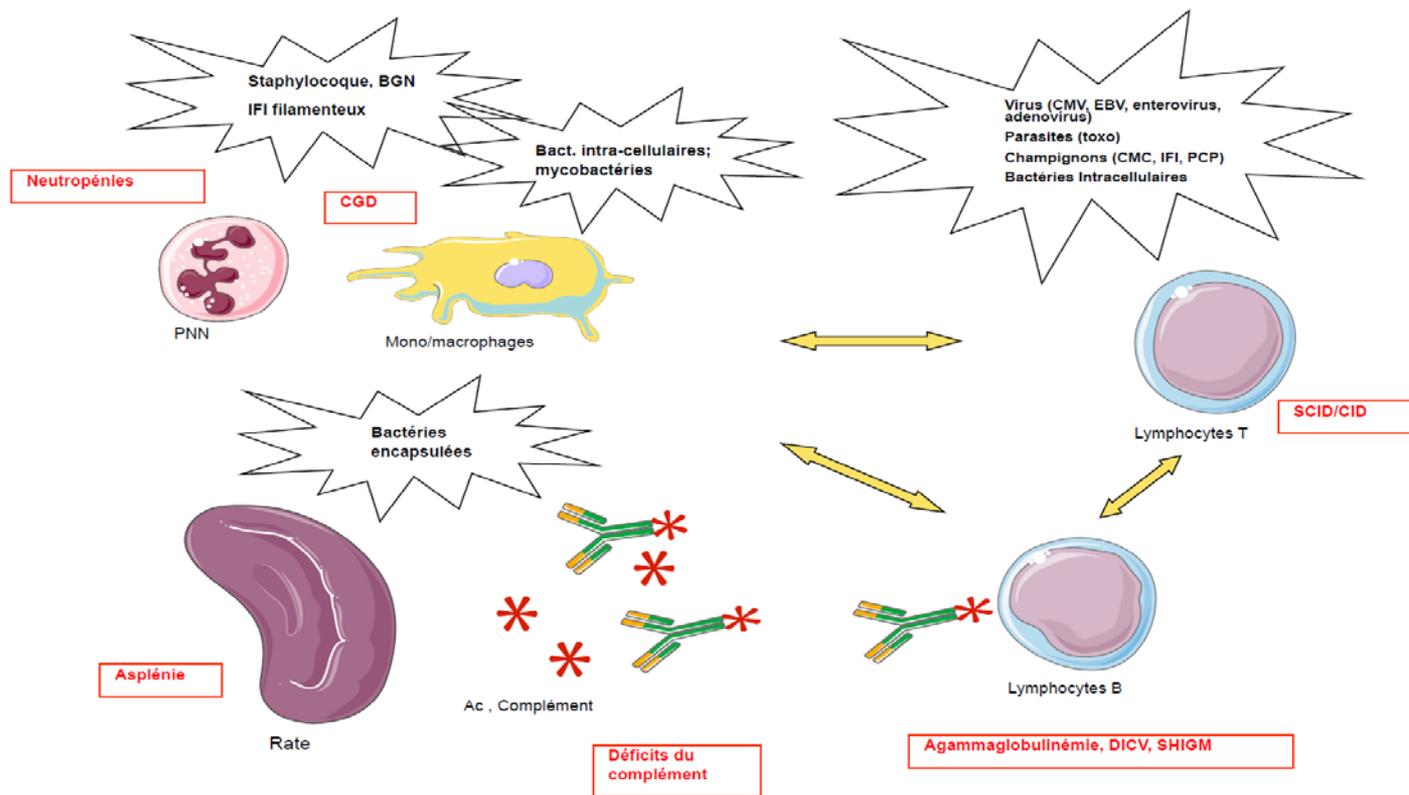
> Déficit immunitaire:

- > DI acquis (transplantation, traitement immunosuppresseur...)
- > Infection par le VIH
- > DI exclusivement pédiatriques (DICS, neutropénie auto-immune du nourrisson...)
- > DI héréditaire avec survie possible jusqu'à l'âge adulte sans greffe de CSH

> Prophylaxies anti-infectieuses

- > Anti-infectieux
- > Immunothérapie
- > Vaccins
- > Education comportementale (éviction de certains activités...)

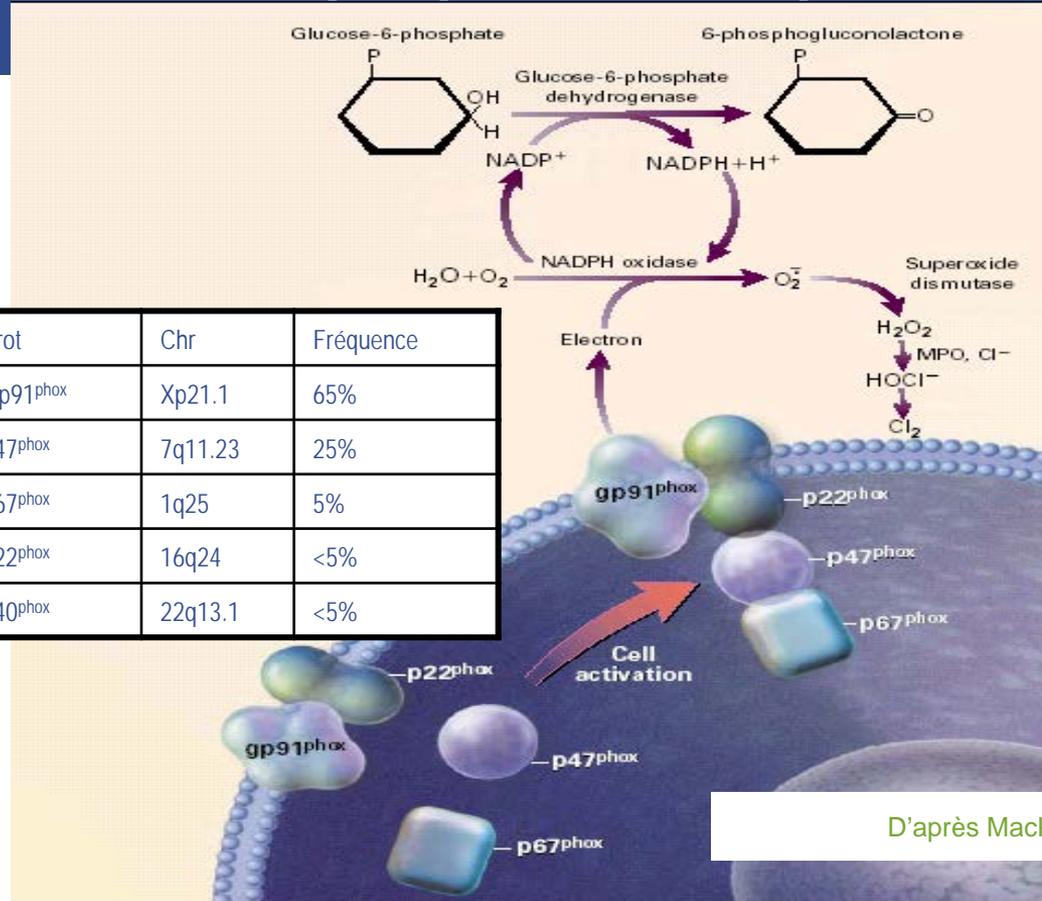
Déficits immunitaires héréditaires



Remerciements à C. Aguilar

Granulomatose septique chronique

Gene	Prot	Chr	Fréquence
CYBB	Gp91 ^{phox}	Xp21.1	65%
NCF1	p47 ^{phox}	7q11.23	25%
NCF2	p67 ^{phox}	1q25	5%
CYBA	p22 ^{phox}	16q24	<5%
NCF4	p40 ^{phox}	22q13.1	<5%



D'après MacKay IR, *NEJM* 2010

CGD – Agents pathogènes

- *S. aureus* 40%
- *Aspergillus* spp (**fumigatus/nidulans**) 20%
- *E. coli* 5-10%
- *Salmonella* spp 5-10%
- *Klebsiella* spp 5-10%
- *Burkholderia cepacia* 5-10%
- *Serratia marcescens* 5-10%
- *S. epidermidis* 5%
- *C. albicans* 3%
- Autres : *Nocardia* spp, inf. mycobactériennes (risque augmenté si utilisation des anti-TNF ??)...

CGD – Prophylaxie

- **Anti-infectieux**

- > **Cotrimoxazole**

- Absence d'étude randomisée, mais concordance de données sur son efficacité dans la prévention des infections bactériennes et des inf. bactérienne sévères
 - 25 mg/kg/j SMX (max. 800 mg/jour)
 - Alternative si intolérance/échec ?? (dicloxacilline, FQ, céphalosporines orales, ATB alternée...)

- > **Prophylaxie anti-fongique**

- **Itraconazole** évalué dans un essai randomisé vs placebo (Gallin JI, NEJM 2003) : 10mg/kg/j (E) - 200mg/j (A)
 - Dosages sériques impératifs ([résiduel] cible = 500 ng/ml)
 - Vigilances :
 - => contraintes alimentaires (gélules pendant les repas riche en graisses / sol. buvable mieux absorbée mais à distance des repas et à conserver au réfrigérateur),
 - => interactions médicamenteuses,
 - => tolérance hépatique,
 - => risque d'émergence d'infections fongiques résistantes
 - **Aucune autre molécule évaluée en prophylaxie**

CGD – Prophylaxie (2)

- Immunothérapie : IFN- γ

- > Augmente la phagocytose microbienne par les macrophages

- > 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ x3/semaine (si SC > 0.5m²)

- > Utilisé en routine en Amérique du Nord en prophylaxie

International CGD Cooperative Study Group, *NEJM* 1991

- > mais efficacité discutable et tolérance à long terme médiocre

Marciano BE, *Clin Infect Dis* 2004

- > **non recommandé en prophylaxie primaire en France**

Neutropénies chroniques sévères primitives

- Neutropénies congénitales

- > sévère (Sd de Kostmann)

- > cyclique

- > associée à une polypathologie (glycogénose Ib, Sd Shwachman Diamond, Sd de Barth, myélokathexis...)

- > associée à un DI adaptatif (agammaglobulinémie liée à l'X, SHlgM...)

- Neutropénie idiopathique de l'adulte

- Neutropénie auto-immune

Neutropénies chroniques sévères primitives (2)

- **Risque infectieux variable**

(élevé si neutrop. congénitale permanente, glycogénose Ib – plus faible si neutropénie cyclique)

- **Risque d'infections bactériennes**

CGP (*Staph. aureus* > *Streptoc.* > Pneumoc > *Staph. epidermidis*)

BGN (*E. coli* > *Pseudomonas aeruginosa* > *Klebsiella spp* > Salmonelles mineures > *Haemophilus influenzae* > *Proteus...*)

- **Risque d'IFI présent mais faible (notamment d'AI)**

≠ déficits fonctionnels du PNN / aplasies chimio-induites

Neutropénies chroniques sévères primitives - Prophylaxies

- A adapter à la profondeur de la neutropénie, ses complications infectieuses et ses manifestations stomatologiques
- Antibioprophylaxie:
 - > aucune évaluée prospectivement dans cette population
 - > cotrimoxazole : 25mg/kg/j (E) – 800mg/j (A)
 - > FQ non recommandées en administration prolongée
- Prophylaxie antifongique
 - > non indiquée à titre systématique
 - > à discuter en cas de neutropénie profonde sous GCSF

Neutropénies chroniques sévères primitives - Prophylaxies

- Immunoprophylaxie : GCSF

-> Indications:

=> inf. sévère inaugurale

=> pathologie stomatologique importante

=> +/- échec antibioprophylaxie

-> 5 µg/kg/j à adapter pour obtenir la posologie minimale efficace (à réévaluer au moins 3-4 fois/an)

-> risque de myélodysplasie/leucémie proportionnel à la dose cumulée administrée

-> ne pas utiliser de GCSF-retard (Neulasta)

Déficits en facteurs du complément

	Infections	Agents pathogènes	
C1q, C1r, C1s, C4	Infections ORL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Neisseria meningitidis</i>	VACCINATIONS - meningocoque - haemophilus - pneumocoque
C2	Infections ORL Pneumopathies Septicémies Méningites Autres	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus B</i> <i>Staphylococcus sp.</i> Autres	
C3		<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b	
I,H		<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> type b	
properdine	Méningites, purpura fulminans	<i>Neisseria meningitidis</i>	
C5b, C6, C7, C8, C9	Méningites	<i>Neisseria meningitidis</i>	

Déficits en facteurs du complément - Prophylaxies

- Vaccins +++
- Antibioprophylaxie
 - > assez peu argumentée
 - > déficits en facteurs tardifs (C5b, C6-C9) : non recommandée sauf si récurrence d'inf. malgré la vaccination (inf. récurrentes mais modérées)
 - > autres cas : pénicilline V (25.000 UI/kg x2/j (E) – 1 MUI x2/j (A))
 - > Benzathine benzylpenicilline pourrait-elle être une alternative?
Potter PC, J Infect Dis 1990
 - > si allergie : cotrimoxazole ?

Asplénie - Hyposplénie



- Grande variabilité de pathologies

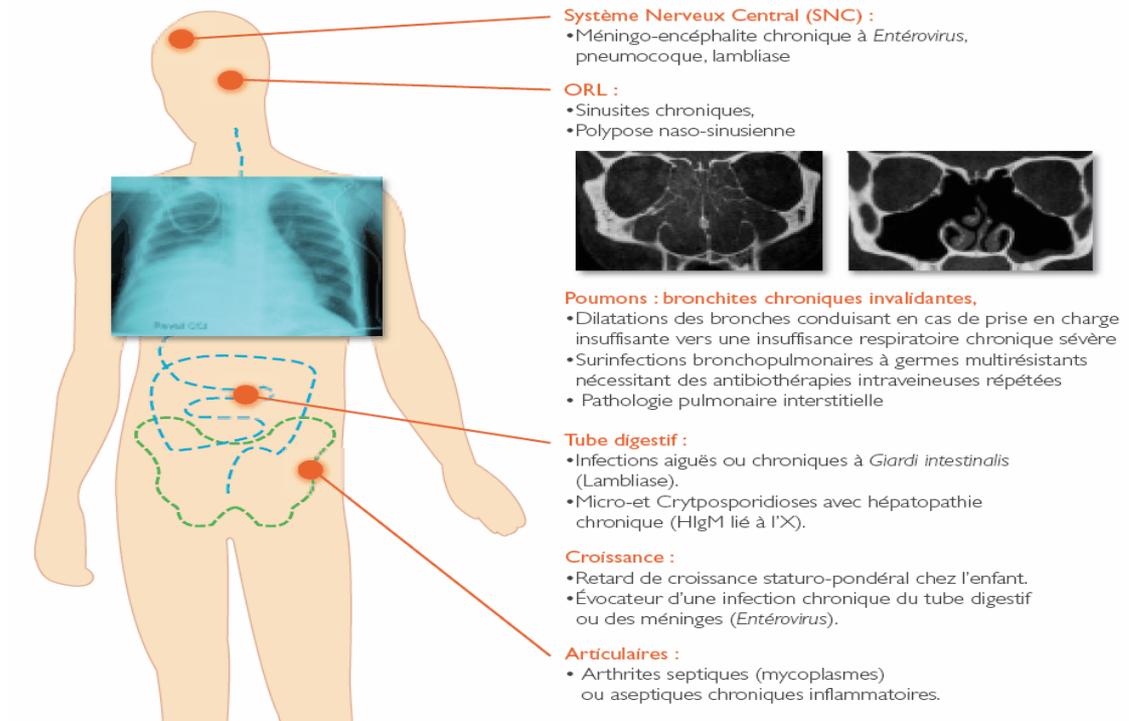
- Asplénie congénitale (rare +++)
- A/hypo-splénie fonctionnelle (drépanocytose SS, maladies inflammatoires digestives chroniques, maladies coeliaques, éthyliste chronique, Sd Wegener...)
- Asplénie post-splénectomie

- Risque infectieux : Pneumocoque >> *Haemophilus influenzae*, Méningocoque

- Prophylaxie:

- Vaccins +++
- Pénicilline V
 - ⇒ Après splénectomie : durée variable (2 ans chez l'adulte / 5 ans chez l'enfant voire à vie si déficit immunitaire sous-jacent?)
 - ⇒ Asplénie fonctionnelle : à vie ?

Déficits immunitaires humoraux



*Pneumocoque,
Haemophilus
influenzae...*

*Campylobacter sp,
Salmonella sp,
Clostridium difficile,
Shigella sp ...*

Agammaglobulinémie - Prophylaxie

- Substitution en Ig polyvalentes

- > systématique

- > 400mg/kg/3 semaines puis adaptation pour viser une [IgG] résiduelle > 8g/l

- Antibioprophylaxie

- > **non indiquée initialement, sauf si** infections ORL et/ou bronchique récidivantes ou persistantes (même mineures) sous substitution en IgIV bien conduite ([IgG] résiduelles > 10g/l)

- > cotrimoxazole si absence de DDB : 25mg/kg/j (E) – 800mg/j (A)

- > azithromycine si DDB : 5mg/kg x3/sem (E) – 250mg x3/sem (A)

- > +/- ATB inhalée si DDB colonisées à *Pseudomonas aeruginosa*

Immunoglobulines polyvalentes

Choix du mode d'administration

IV

- Pas de limitation de posologies
- Toutes les 3 ou 4 semaines
- Un seul site d'injection
- Abord veineux
- Réactions d'intolérance générales
- Présence d'une infirmière
- Pas de modification du rythme
- Augmentation simple des posologies en cas de problèmes infectieux

SC

- Quantité limitée
- Une fois par semaine
- Plusieurs sites d'injection
- Pas de problème d'abord
- Réactions d'intolérance locales
- Autonomie
- Abord veineux difficile
- ⇒ Si Mauvaise tolérance des IV (réactions anaphylactiques, céphalées post injection)
- ⇒ Si Accès difficile à l'hôpital: étudiants, stagiaires..
- ⇒ Patients à l'emploi du temps chargé
- ⇒ Patients aimant l'indépendance

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

- Définition
 - > déficit IgG (<5g/l) et IgA avec IgM normales ou diminuées,
 - > réponses vaccinales diminuées
 - > en l'absence de pathologie susceptible d'expliquer l'hypogammaglobulinémie
- Manifestations très variées (infectieuses, auto-immunes, lymphoprolifératives...)
- Infections
 - > sévères à germes encapsulés
 - > ORL, bronchiques et intestinales récidivantes
 - > « opportunistes » : rares +++

DICV - Prophylaxie

- Substitution en Ig polyvalentes

-> systématique Si

⇒ ATCD d'infection(s) sévère(s)

⇒ Infections répétées (> 3/an)

⇒ IgG < 3.5g/l

⇒ Femme enceinte au 3^{ème} trimestre

-> Objectif de substitution : [IgG] résiduelle > 5g/l (à adapter à la clinique)

- Antibioprophylaxie : idem agammaglobulinémie

-> non indiquée initialement sauf si infections ORL et/ou bronchiques récidivantes ou persistantes (même mineures) sous substitution en IgIV bien conduite ([IgG] résiduelles > 8g/l)

-> cotrimoxazole si absence de DDB : 25mg/kg/j (E) – 800mg/j (A)

-> azithromycine si DDB : 5mg/kg x3/sem (E) – 250mg x3/sem (A)

-> +/- ATB inhalée si DDB colonisées à *Pseudomonas aeruginosa*

Faut-il substituer en Ig tous les patients déficients en Ig ?

Non !

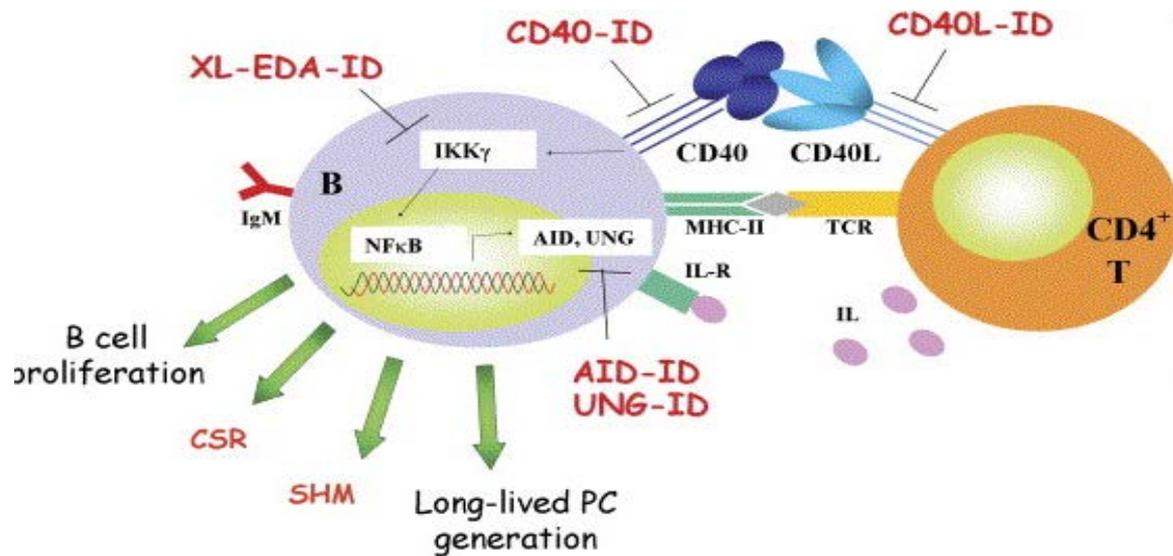
Uniquement si

1) Défaut de production d'anticorps (IgG)

et

2) Infection(s) bronchopulmonaire(s) ou ORL sévère(s) ou répétées

Syndromes hyper-IgM

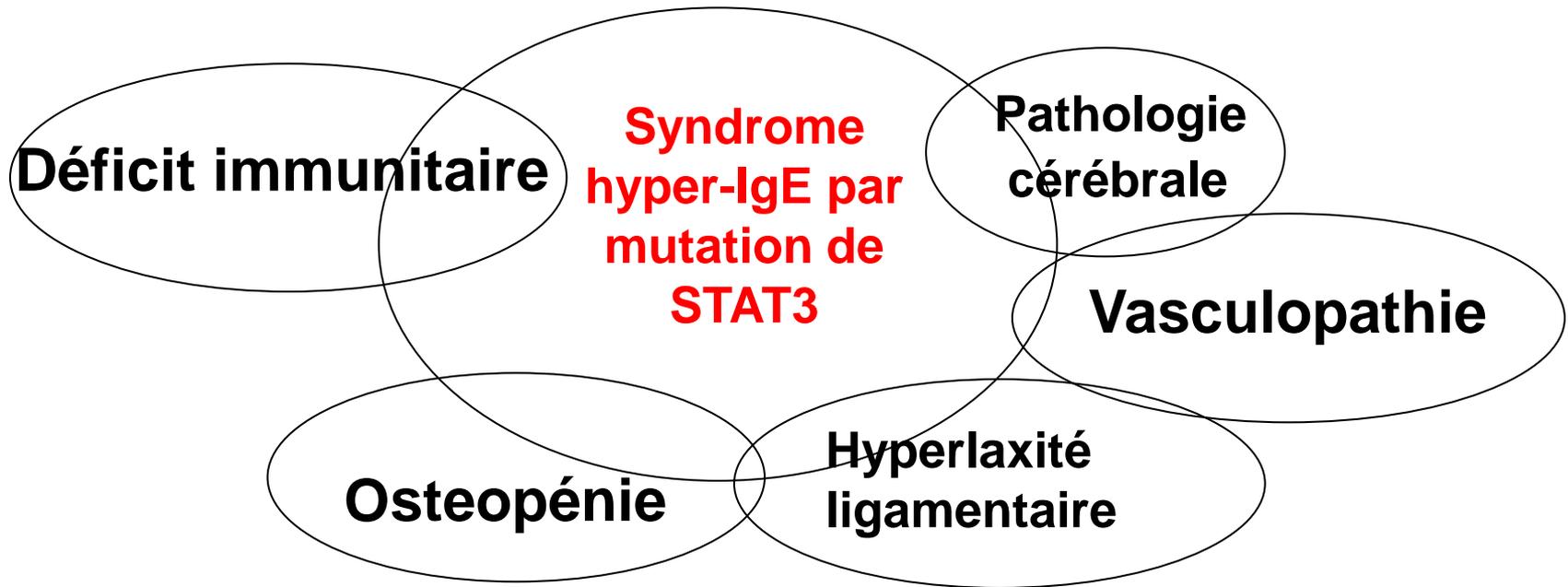


D'après Notarangelo LD, *JACI* 2006

Syndromes hyper-IgM (2)

- Risque infectieux lié:
 - > Au déficit immunitaire humoral (~ DICV)
 - **Et** au déficit immunitaire cellulaire associé (mutation CD40L, CD40, NEMO) :
Pneumocystis, *Cryptosporidium* sp +++
- Prophylaxies:
 - Ig polyvalentes : idem agammaglobulinémies
 - Antibiotiques:
 - ⇒ Anti-*Pneumocystis* si DI cellulaire associé
 - ⇒ Sinon : idem agammaglobulinémies
 - +/- GCSF si neutropénie persistante sous substitution en Ig

Déficit autosomique dominant en STAT3



Déficit autosomique dominant en STAT3

- Susceptibilité bactérienne :
 - Déficit en cellules B mémoire (altération de la voie IL-21)
 - Défaut de différenciation des cellules B naïves en plasmocytes (altération de la voie IL-21)
 - Défaut dans la réponse inflammatoire (altération de la voie de signalisation de l'IL-6)
 - Lymphopénie Th-17
- Altération de l'immunité cutanéomuqueuse vis—à-vis de *C. albicans* (contrôlée par les lymphocytes T produisant de l'IL-17 et les cytokines IL-17A, IL-17F et IL-22)
- Défaut de réparation de l'épithélium bronchiolaire

Déficit autosomique dominant en STAT3

- Symptomatologie infectieuse:
 - Infections bactériennes cutanées, ORL et pulmonaire à pyogènes (*Staph. aureus* +++)
 - Infections fongiques : aspergillose (10-28%), infections cutanées/muqueuses à levures (>80%)...
 - Pneumocystose
- Prophylaxies:
 - Cotrimoxazole quotidien systématique à vie
 - En 2^{ème} intention si infections récidivantes documentées à SAMS : cloxacilline au long cours (2-4g/j)
 - Si DDB : azithromycine +/- ATB inhalée si colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
 - Prophylaxie antifongique
 - ⇒ Anti-aspergillaire dès le diagnostic de symptômes/lésions pulmonaires : itraconazole +++ (idem CGD)
 - ⇒ Sinon : fluconazole

Pour en savoir plus

Site du
CEREDIH

www.ceredih.fr

The screenshot shows the CEREDIH website in a browser window. The URL is <https://www.ceredih.fr>. The page header includes the CEREDIH logo and the text "Le Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héritaires". A navigation menu contains links for "Accueil", "Documentation", "Outils", "Annuaire réseaux", "Explorations génétiques", "Carte des DIH", and "Statistiques". On the right, there is a login form with fields for "Identifiant" and "Mot de passe", and an "Envoyer" button. Below the header, a video player is featured with the title "Film Témoignage Ig Domicile" and a subtitle "substitution par immunoglobulines à domicile des DIH - IRIS". The video shows a young child holding a syringe. Below the video, there are sections for "CEREDIH" (with links for Contact, Structure, Comité scientifique, Informations site), "Evènements" (listing "Séminaire Pierre-Royer-Imagine" on 10 Mars 2017 and "Congrès #ESID2017" on 11 Septembre 2017), "Dernières actualités" (listing "AAP CRMR PNMRI—Instruction" on 07 Décembre 2016 and "Film Ig IV à Domicile" on 30 Juin 2016), and "Dernières publications" (listing "Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency (DEFI)" in J Allergy Clin Immunol Pract 2016 and "Next-Generation Sequencing for Diagnosis" in J Pediatric Infect 2016). The browser's taskbar at the bottom shows various application icons and the system clock.

Aguilar C, et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014