

Prédisposition génétique aux infections à germes encapsulés

C. Picard, picardc@necker.fr

Centre d'étude des déficits immunitaires, hôpital Necker-Enfants Malades

et Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses

INSERM U550, Faculté Necker

(Pr JL Casanova)

Plan

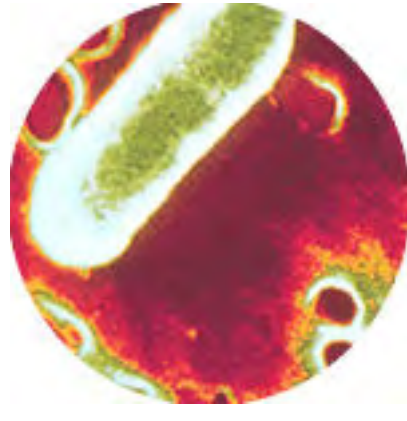
- Germes
- Acteurs de la réponse immunitaire anti-bactérienne
- Asplénie
- Déficits immunitaires prédisposant à ce type d'infection

Streptococcus pneumoniae



- Bactérie Gram-positive encapsulée
- Portage asymptomatique : 90% des enfants sains
- Infections invasives (méningite/septicémie) Epibac
- Fréquence : 10/100 000 par an (52 < 1 an, 100 > 90 ans)
- Mortalité : 1.7/100 000 par an
- Méningites bactériennes ~1/3 (1ère cause < 2ans)

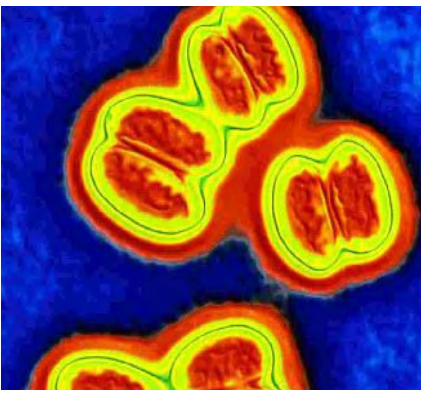
Haemophilus influenzae



- Bactérie : BGN encapsulée, type b
- Portage asymptomatique : 75 % chez l'enfant, 35% adulte
- Infections : méningite, pneumopathie, arthrite
- Méningites bactériennes diminution de l'incidence depuis l'introduction de la vaccination.
- Incidence des infections invasives 8,2/100 000 (épiVac)

N. meningitidis

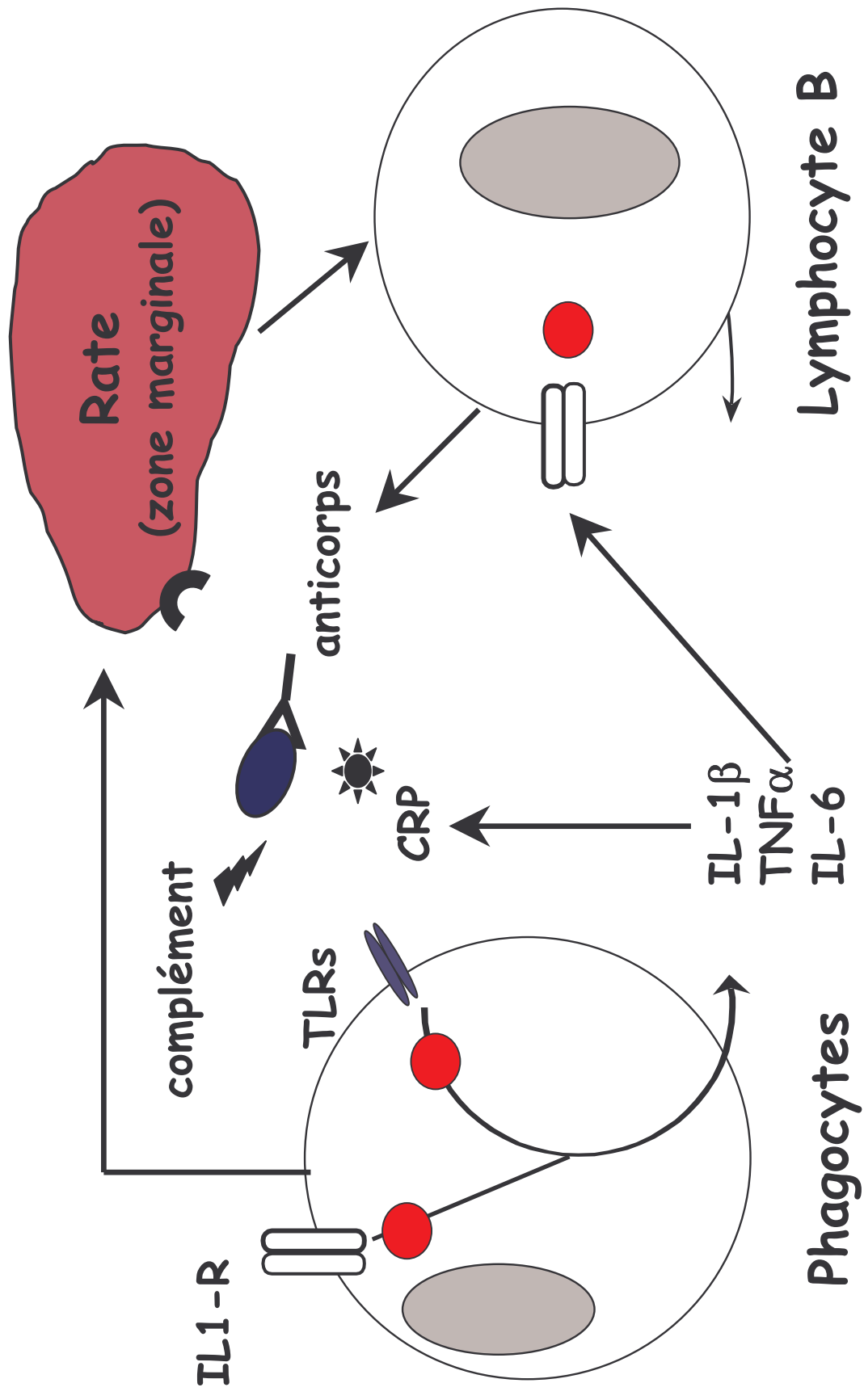
- Diplocoque à gram négatif encapsulée
- Sérotypes B, C, A, W135
- Portage asymptomatique : rares
- Infections invasives (méningite/septicémie) :
1,5/100 000 par an (14,7 < 1an, 3,9 15-19 ans)
- Méningites bactériennes ~ 1/2



Réponse Immunitaire

- Rate
- Complément
- Cellules B (IgM+IgD+CD27+ (zone marginale))
- Anticorps antipolysaccharides
- Anticorps antiprotéiques
- Réponse inflammatoire : TNF, CRP...

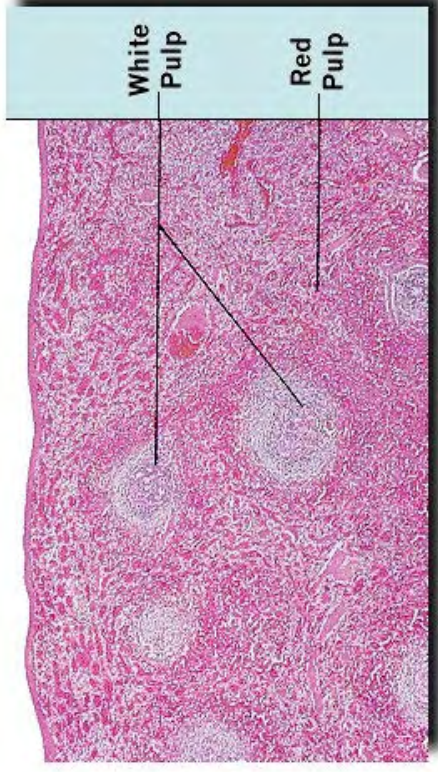
Réponse Immunitaire



Facteurs favorisant les infections à germe encapsulé

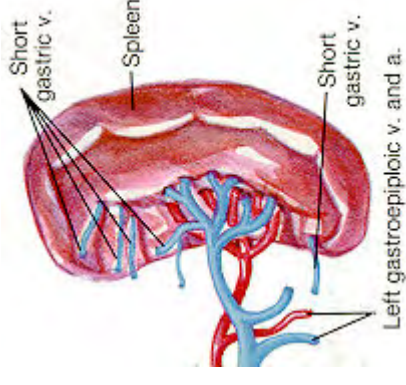
- **Acquis :**
 - ✓ HIV
 - ✓ Splénectomisé
 - ✓ Cancer
 - ✓ Fistule cérébro-méningée
- **Congénitaux :**
 - ✓ Drépanocytose
 - ✓ Asplénie (isolée ou Ivemark)
 - ✓ Déficits immunitaire héréditaire (DIH)

Rôles de la rate



- **Clairance des bactéries opsonisées du sang par les cellules phagocytaires**
- **Phagocytose des bactéries**
- **Activation du complément**
- **Production d'activateurs (properdine..)**
- **Production d'ac anti-polysaccharides (LB de la zone marginale)**
- **Production de cellules B mémoires (Kruetzmann, J.Ex.Med 2003)**

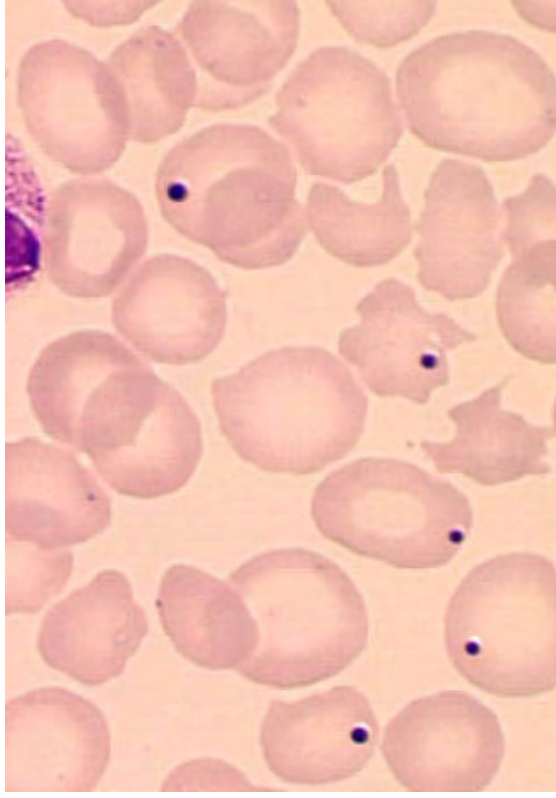
Asplénie



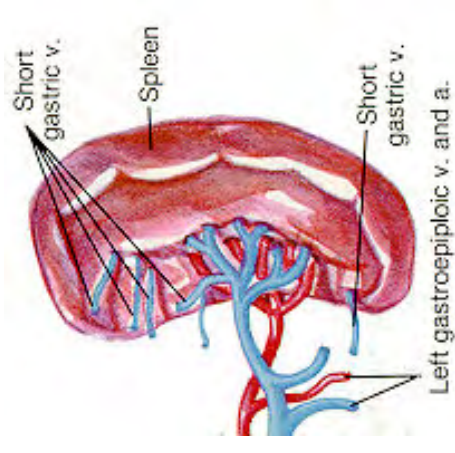
- **Incidence des asplénies/an (France): 10 à 15/100 000**
- **Infections graves chez les aspléniques**
 - **: 1 à 10%, soit 50 à 500 fois> pop. générale**
- **Les infections invasives surviennent dans 80% des cas dans les 3ères années après la splénectomie**
- **Evolution rapide: « overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) »**
- **Mortalité précoce est d'environ 50%**

Diagnostic

- Frottis sanguin : Corps de Jolly

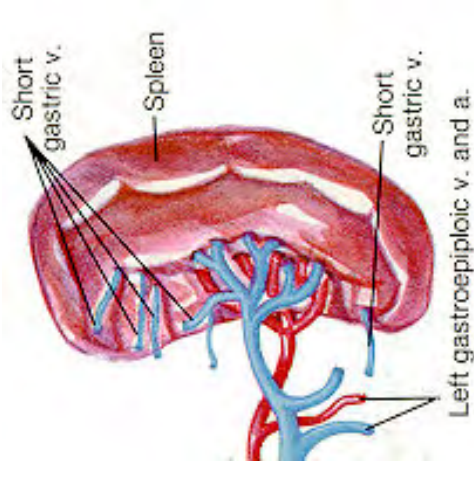


- Echographie abdominale
- Scintigraphie splénique au Tc99m

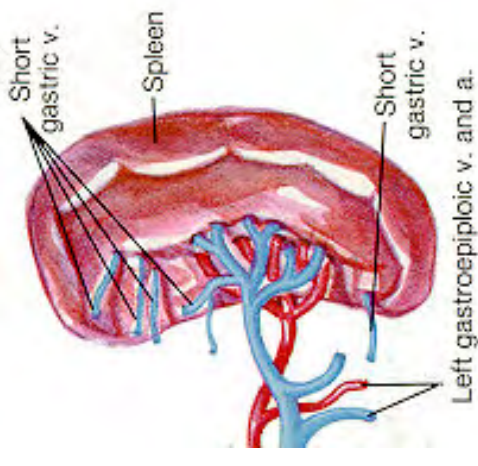


Etiologies des asplénies

- **Congénitales :**
 - **Isolées** (familiale ou sporadique)
 - **Syndromiques** (Ivemark, Stormorken, ...)
 - **Fonctionnelles** (Drépanocytose, M. Gaucher, Amyloïdose)
- **Acquises :**
 - **Splénectomies** (traumatique, anémie hémolytique, PTI, Cancer)
 - **Fonctionnelles** (HTP, Radiothérapie, GVH chronique, CC ...)



Rate et infection



- **Rats splénectomisés (Morris et Bullock, Ann Surg 1919)**
- **Infection invasive: 1 pat. splénectomisé (O'Donnel, BMJ 1929)**
- **5 cas d'infections invasives chez des enfants splénectomisés pour Sphérocytose héréditaire (King et Shumacker, Ann Surg 1952)**

Etudes asplénie (1)

- King et al. 1952 :
 - Patients (enfants) : 460
 - Sepsis sévères : 9%
- Singer et al. 1973 (Pers.Ped.Path.) :
 - Patients (enfants et adultes): 2795
 - Incidence des sepsis: 4,25%
 - Mortalité : 2,52%
- Walker et al. 1976 (Br.J.Surg), étude prospective
 - Patients (enfants) : 821
 - Incidence infection: 2%
- Holdsworth 1991 (Br.J.Surg), revue littérature 1952-1987:
 - Patients <16 ans, incidence sepsis : 4,4% / adulte : 0,9%
 - Patients <16 ans, incidence mortalité : 2,2% / adulte : 0,8%

Etudes asplénie (2)

(Schutze et al. 2002 PIDJ)

- Etude prospective de 1993-1999 aux EU
- 2581 épisodes infectieux à *S.pneumoniae*
- 22 patients aspléniques :
 - 12 A.congénitales (3 isolées), médiane : 12,5 mois de vie
 - 10 A.post-splénectomie, médiane : 20,5 mois après chirurgie.
 - 50 % surviennent pdt 1ère année
 - 6 décès dont 5 de méningite

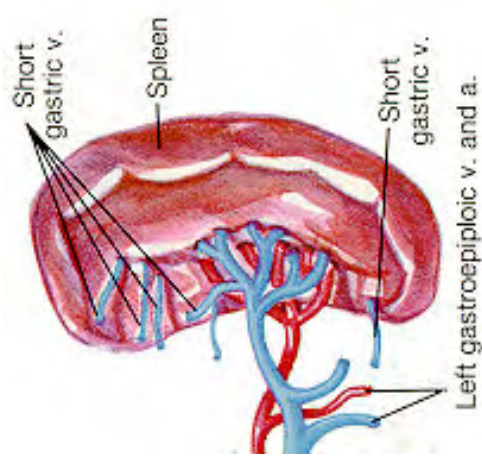
Asplénie - hyposplénie et infections 1973-2001

	Sepsis (%)	Sepsis fatal (%)	total
Splen. Incid	17 (1)	11 (0,6)	1768
PTI	20 (1,5)	17 (1,3)	1271
Drépanocytose	2 (1,9)	0	105
Traumatique	36 (2,4)	29 (2)	1444
Transplantation	4 (3,3)	1 (0,8)	120
Sphérocytose	49 (3,6)	31 (2,3)	1376
Hodgkin	84 (6,7)	51 (4,1)	1256
HTP	23 (8,6)	14 (5,2)	267
Thalassémie	35 (13,2)	15 (5,6)	265
Total	270 (3,5%)	169 (2,1%)	7872

(Hansen, Ped Dev Pathol 2001)

Facteurs de risque

- **Age:**
 - Extrêmes de la vie
 - Défaut de production d'ac anti-polysaccharides (< 2ans)
- Causes de l'asplénie



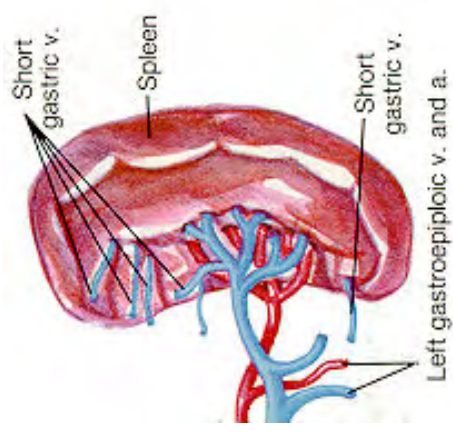
Incidence des infections →

- » Patients avec thalassémie ou MDH
- » Patients avec sphérocytose
- » Patients avec asplénie post-traumatique

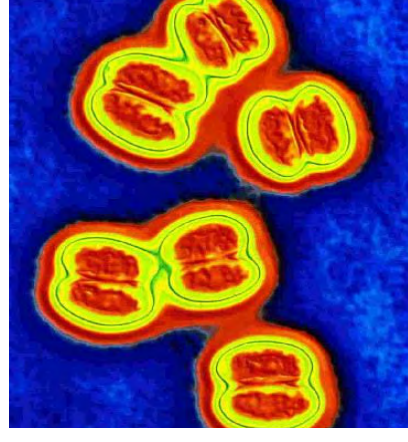
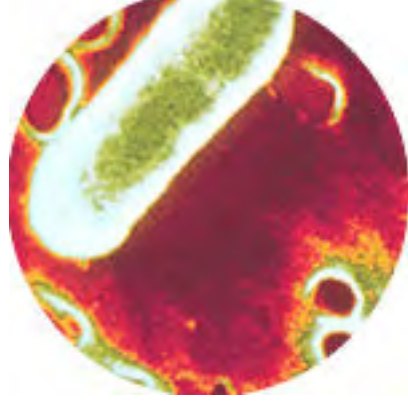
(Castagnola, Eur J Haematol 2003)

Asplénie et germes

- **Bactéries :**
 - ✓ *Streptococcus pneumoniae*
 - ✓ *Haemophilus influenzae* de type B
 - ✓ *Neisseria meningitidis*
 - ✓ *Capnocytophaga canimorsus*
 - ✓ *Salmonella* spp.
 - ✓ *Escherichia coli*
 - ✓ *Pseudomonas aeruginosa*
 - ✓ *Burkholderia pseudomallei*
 - ✓ polymicrobien
- **Parasites :**
 - ✓ *Babesia bovis*
 - ✓ *Plasmodium* spp.



Asplénie : Germes encapsulés



S. pneumoniae

H. influenzae

N. meningitidis

Fréquence

50-90%

5 à 15%

5%

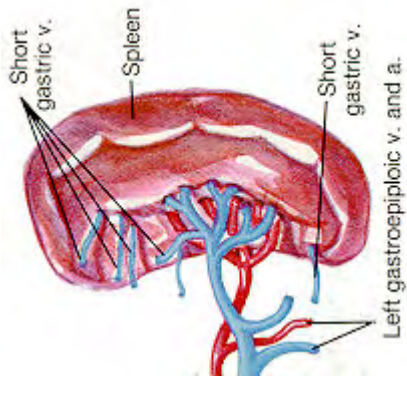
Mortalité

55%

25%

60%

Asplénie congénitale isolée



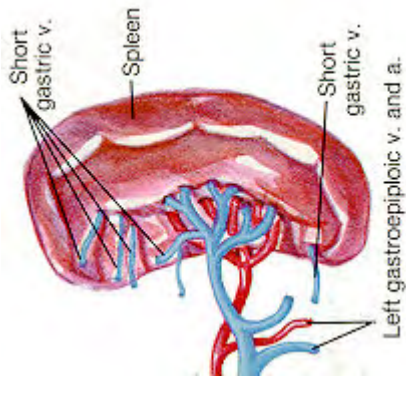
- Rare, 36 cas rapportés dans la littérature (transmission AD), 19 infections invasives bactériennes

(Gilbert, Eur J Ped 2002; Schutze, PIDJ 2002; Halbertsma Act Paed 2005)

- ✓ Sporadique isolée : 11 cas d'infections invasives à *S.pneumoniae*,
- ✓ Familiale isolée : 8 cas d'infections invasives à *S.pneumoniae*,
- ✓ Mortalité de 50%
- ✓ Mécanisme moléculaire inconnu

Prévention

- Information et éducation
- Splénectomie partielle
- Réalisation de la splénectomie après l'âge de 5 ans
- Vaccination:
 - 15 jours avant la splénectomie, sinon dans les 30 jours qui suivent :
 - Anti-pneumocoque non-conjugué (23 sérotypes)
 - Anti-pneumocoque conjugué (7 sérotypes)
 - Autres vaccinations
- Antibiothérapie
 - Prophylactique
 - Curative



Vaccination

Vaccins préconisés chez l'adulte asplénique [21]

Vaccin	Rappel (ans)	Délai avant l'intervention (j)
Pneumo 23 [®]	5	15
Anti- <i>Haemophilus</i> (Hib [®])	10	15
Anti-méningocoque C	5	15

Tableau 2

Vaccins préconisés chez l'enfant asplénique

Moment de la vaccination	Schéma vaccinal
Enfant vacciné à la naissance	3 injections de Prevenar [®] 1 rappel de Prevenar [®] à 16-18 mois Pneumo 23 à partir de 2 ans [®]
Enfant vacciné après un an	2 injections de Prevenar [®] Pneumo 23 à partir de 2 ans [®]

(Legrand, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2005)

Vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique (non-conjugué)

- 23 sérotypes (1-5,6B,7F,8,9N,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F)
- Sérotypes couvrant 85-90% des B responsables d'infection invasive
- Réponse vaccinale T indépendante
- Pas de réponse ac avant l'âge de 2 ans
- Réponse ac ↓ chez les aspléniques (à faire avant splénectomie)
- Revaccination 3 ans
- Tester production d'Ac après vaccination

Vaccin anti-pneumocoque conjugué

- 7 sérotypes (4, 6B 9V, 14, 18C 19F, 23 F)
- Ces sérotypes couvrent 70% des bactéries responsables d'infection invasive
- Réponse ac thymo-dépendante
- Diminution du portage (# pneumo23)
- Vaccination :
 - 2 mois, 2, 3, 4 mois et rappel entre 12 et 24 mois
 - 7 à 11 mois, 2 injections à 1 mois et rappel entre 12 et 24 mois
 - 12 à 23 mois, deux injections avec intervalle de 2 mois

Vaccins

- **Anti-Haemophilus influenzae type b (Hib)**

Vaccin conjugué

Rappel 10 ans

(Webber et al. JID 1993)

- **Anti-méningocoque :**
 - **Conjugué C** (Balmer et al. Infec.Imm 2004)
 - **Tétravalent A,C, Y, W135**
 - **Tétravalent conjugué A,C, Y, W135 (2005)**

Antibiothérapie

- Périopératoire : C3G, amoxicilline
- Au domicile : ceftriaxone, alternative per os
- A l'hôpital : C3G +/- Vanco
- Prophylactique :
 - ↓84% bactériémies à pneumocoque patients SS (Gaston NEJM 1986)
 - ↓ du portage asymptomatique
 - ↓ sensibilité des souches bactériennes
- Pénicilline V (Oracilline®)
- Posologie : 100 000 UI/kg < 10 kg
50 000 UI/kg > 10 kg
- Allergie (érythromycine, cotrimoxazol)
- durée : 2 ans chez l'adulte, 5 ans chez l'enfant ou plus ...

Conclusions (1)

- Education, vaccination, antibiothérapie
- L'asplénie prédispose à développer des infections invasives en particulier à germes encapsulés soulignant le rôle primordial de la rate dans l'immunité anti-bactérienne.

DIH favorisant les infections à germes encapsulés (pneumocoque)

- **Déficit immunitaire B**
 - ✓ Agammaglobulinemia (XLA, ARA)
 - ✓ Déficit immunitaire commun variable
 - ✓ Déficit en sous-classe IgG (IgG2)
 - ✓ Défaut de production d'ac dirigés contre ag polysaccharidiques
- **Déficit immunitaire T**
 - ✓ Déficit immunitaire combiné sévère
 - ✓ DIC : (Wiskott-Aldrich, Di George, Ataxie télangiectasie)...
- **Déficit du complément**
 - ✓ C3
 - ✓ Voie classique (C1, C2, C4)
 - ✓ Voie alterne (factor I et D)
 - ✓ Mannose-binding lectin
- **Nouveaux DIH** (déficit en NEMO et en IRAK-4)

DIH favorisant les infections à HI

- **Déficit immunitaire B**
 - ✓ Agammaglobulinemia (XLA, ARA)
 - ✓ Déficit immunitaire commun variable
 - ✓ Déficit en sous-classe IgG (IgG2)
 - ✓ Défaut de production d'anticorps dirigés contre antigènes polysaccharidiques
- **Déficit du complément**
 - ✓ C3
 - ✓ Voie classique (C1, C2, C4)
 - ✓ Voie alterne (facteur I et D)
- **Nouveaux DIH (déficit en NEMO)**

DI favorisant les infection à Méningocoque

- **Déficit du complément**
 - ✓ Properdine (X-R)
 - ✓ Complexe d'attaque membranaire (C5b, C6, C7, C8, C9) (A-R)
 - ✓ Facteur H, I
- **Nouveaux DIH (déficit en IRAK-4)**

Déficits Humoraux

- Agammaglobulinémie
 - Liée à l'X : Agamma. de Bruton (*btk*)
 - AR ($\lambda 5$, BLNK, $I\gamma\alpha$, LRRC8)
- Syndromes hyperIgM (CD40L, CD40, UNG, AID)
- Déficit immunitaire commun variable
- Défaut de production d'anticorps dirigés contre antigènes polysaccharidiques

Agammaglobulinémie

- 1/ 200 000
- X- Récessif (BRUTON) , AR
- Age de révélation >12 mois
- Respiratoires (bactéries pyogènes) :
 - ✓ *H. influenzae* 82%
 - ✓ *S. pneumoniae* 21%
 - ✓ *S. aureus* 27%
- Septicémies (*Pseudomonas* spp, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*)
- Gastro-entérite chronique (*Giardia lamblia*, Salmonelles, *Campylobacter*)
- Méningo-encéphalite 10% : entérovirus (responsable d'1/3 des DC)

Agammaglobulinémie de Bruton

- Circonstances diagnostiques: (ME Conley 2002 J Ped)

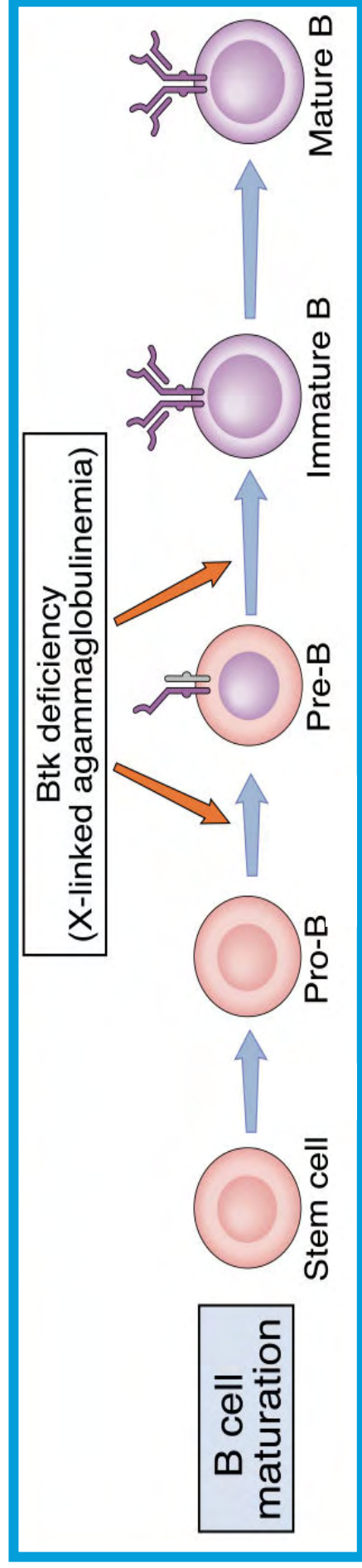
82 patients entre 1990 et 2001 (60 sporadiques)

Age moyen: 35 mois (2ms-11ans)

Cellulite, impétigo, abcès périrectal, pneumopathie Pseudomonas, Staphylocoques	} Avt 12 mois n=12
Pneumopathie, cellulite, arthrite, otite Pneumocoques, Staphylocoques, Pseudomonas	} 12-40 mois n=29
Pneumopathie, méningite, arthrite, otite Pneumocoques, Hemophilus, Staphylocoque	} >40 mois n=19

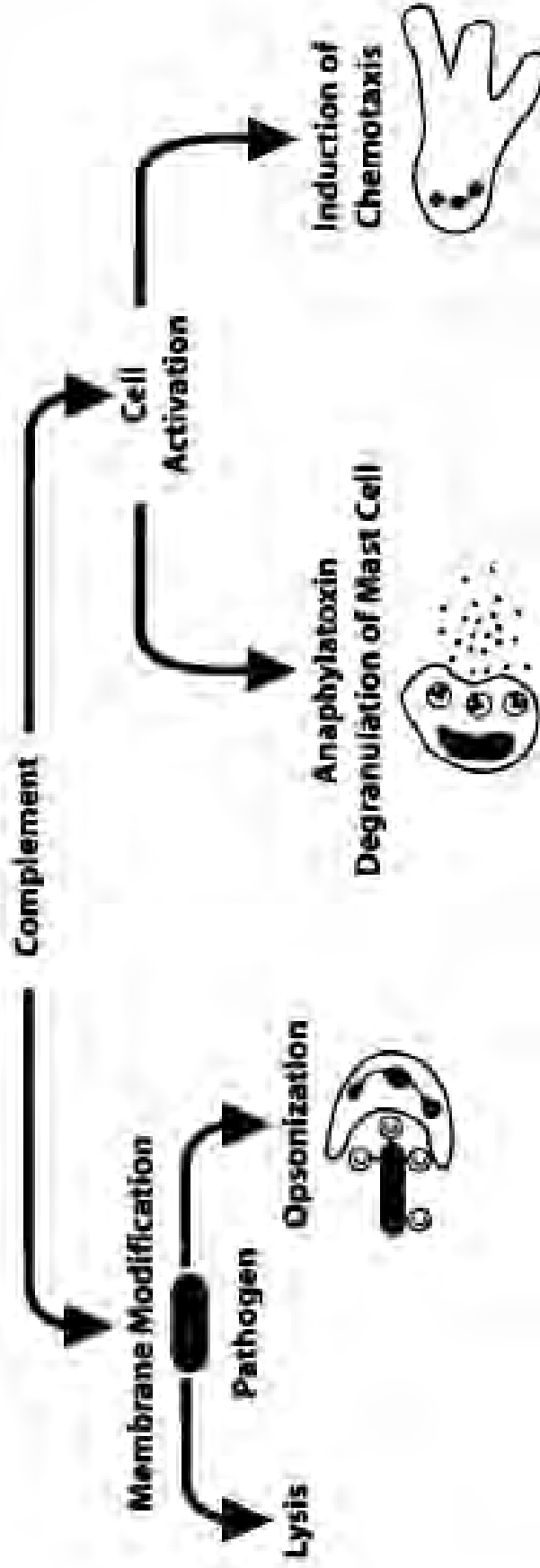
Agammaglobulinémie

- Absence de cellule B au phénotypage lymphocytaire
- Agammaglobulinémie :
 - IgG < 2g/l, IgA et IgM nulles
 - Sérologies vaccinales et post-infectieuses négatives

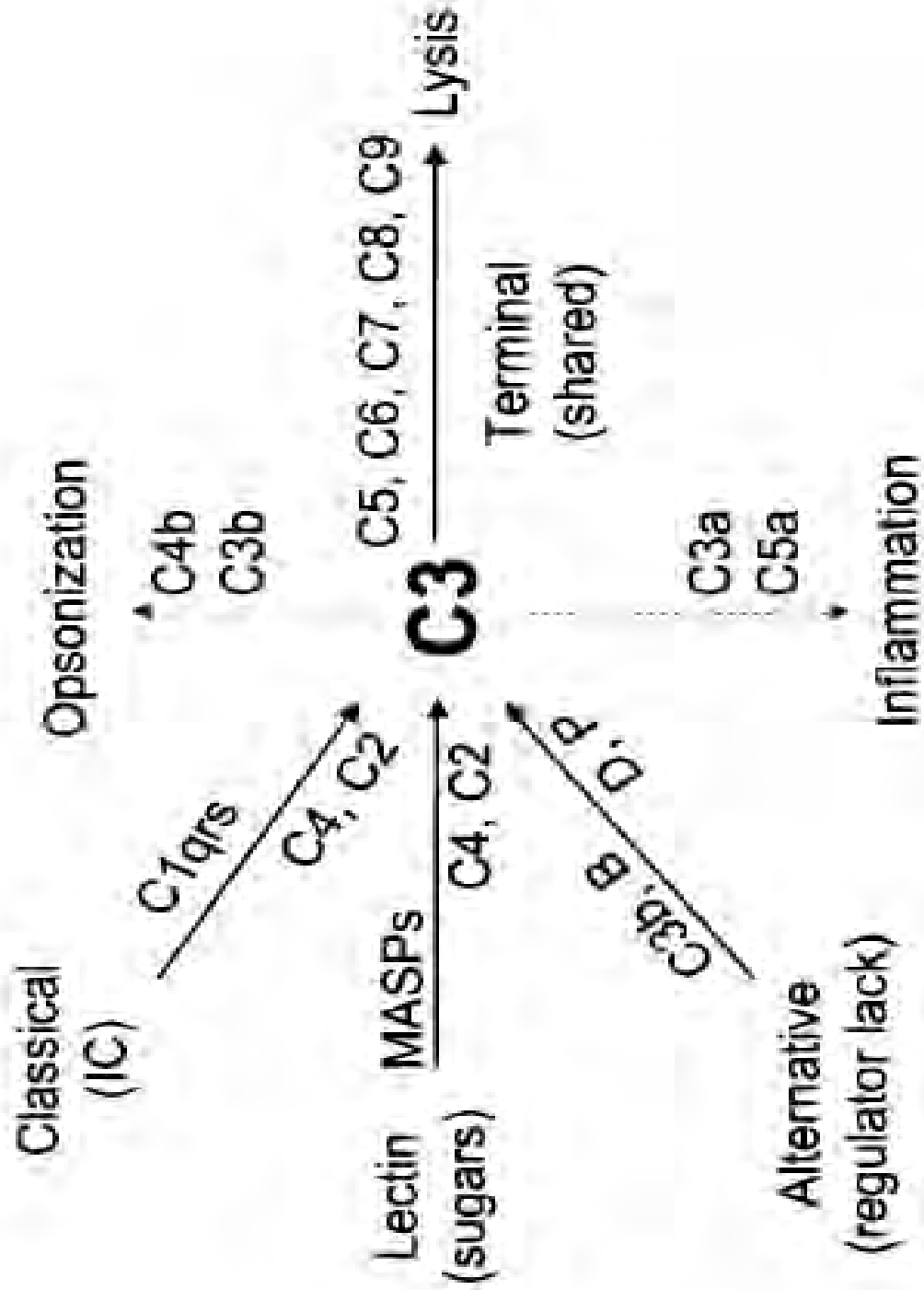


Complément

Complement Pathway

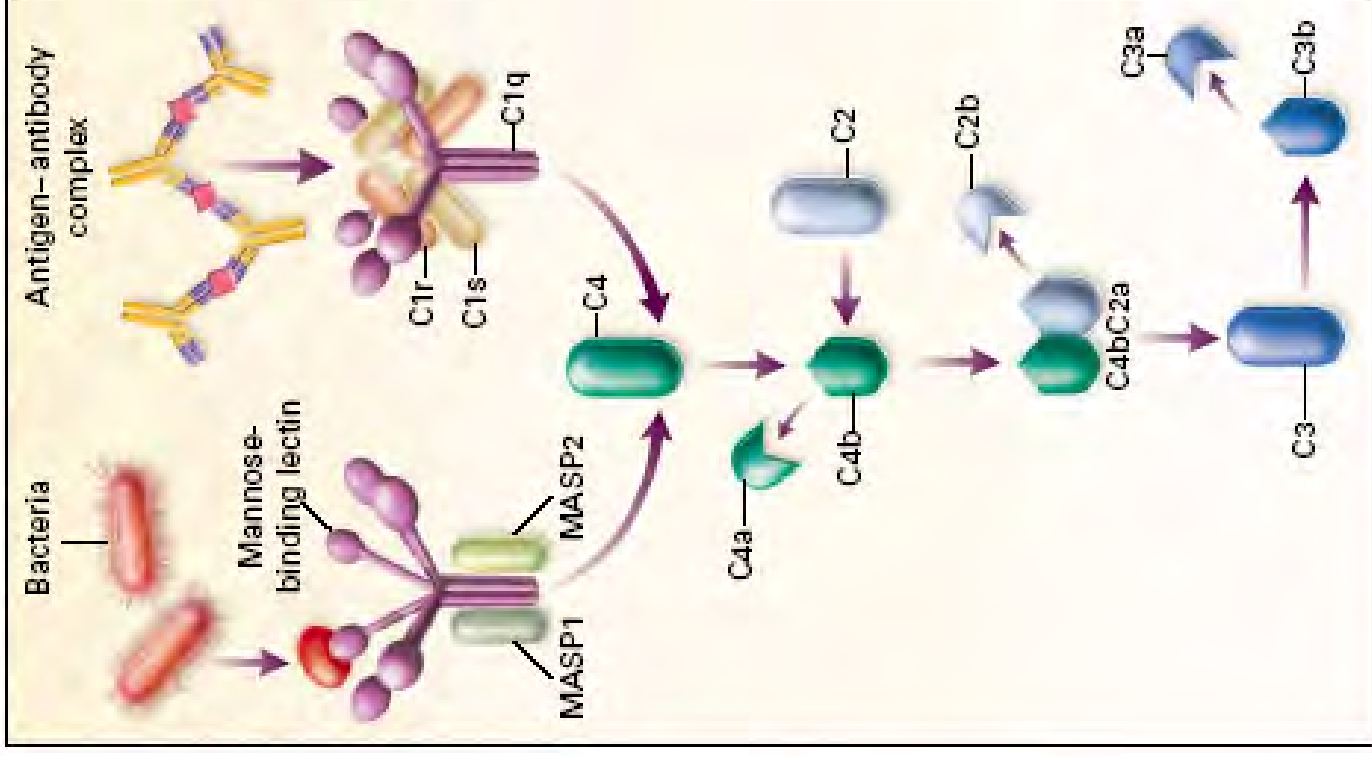


Complément



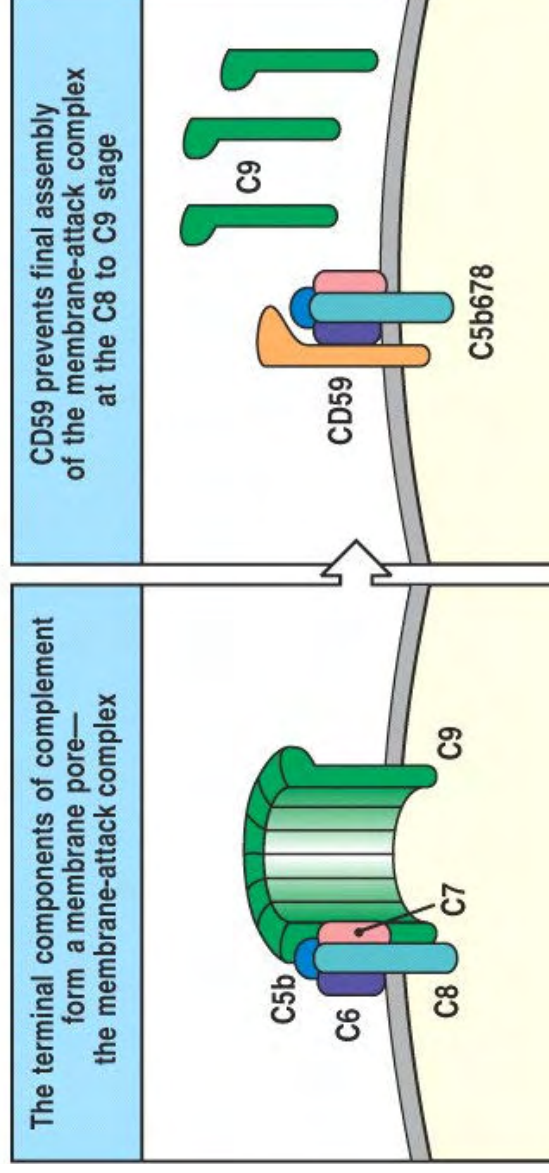
Complément

- Méningite et septicémie à germes encapsulés :
 - Voie classique (C3, C2, C4)
: CH50
 - Voie alterne du complément (I, H) : AP50
 - Voie des lectines (MBP, MASP2)



Complément

- **Méningite à N.meningitidis:**
- **Complexe d'attaque membranaire (C5b, C6, C7, C8) (AR)**
- **déficit en Properdine (X-R) : AP50**

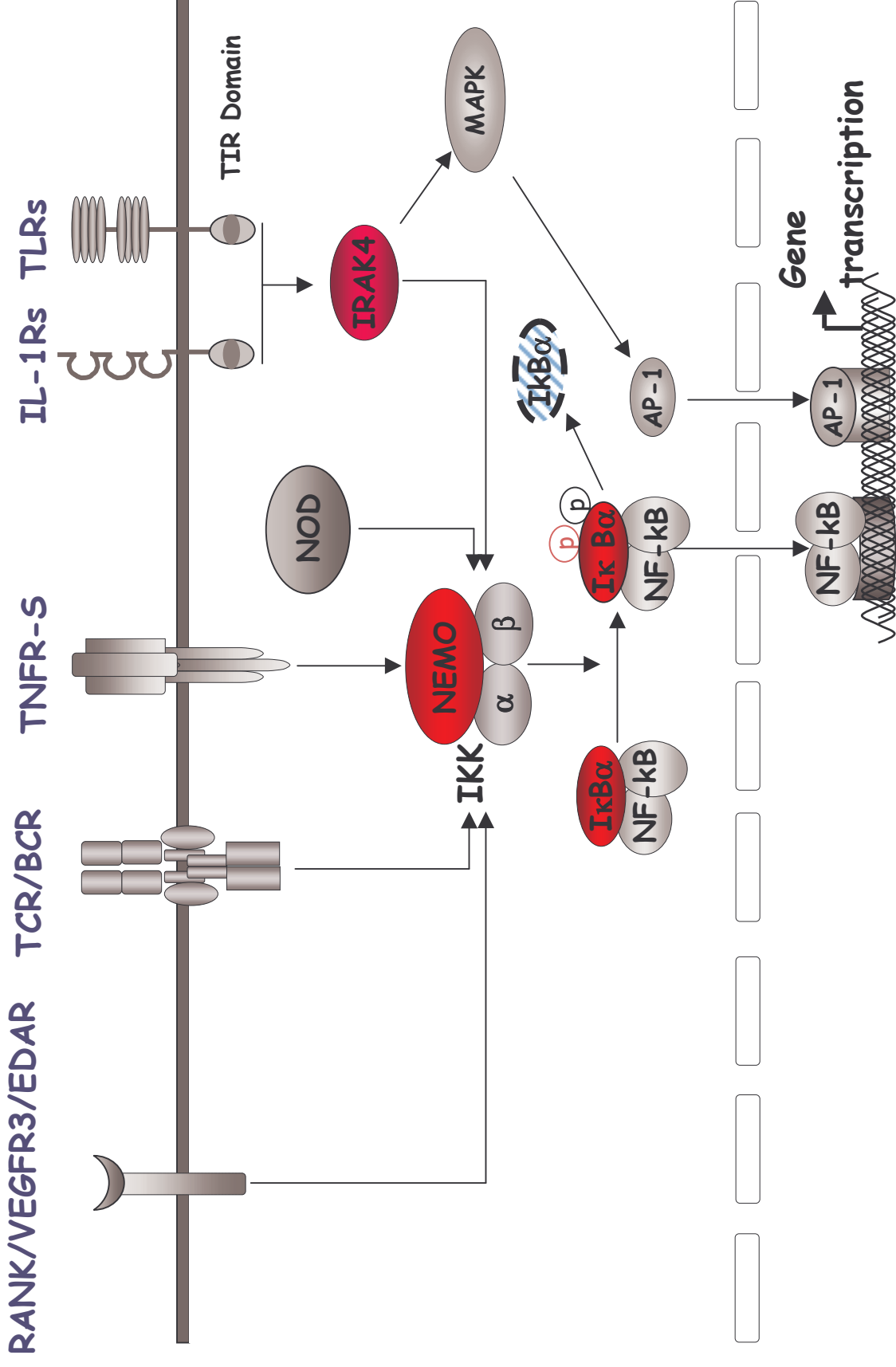


Nouveaux DIH et prédisposition aux germes encapsulés

Déficits en Interleukin-1 Receptor Associated
Kinase-4 (IRAK-4)

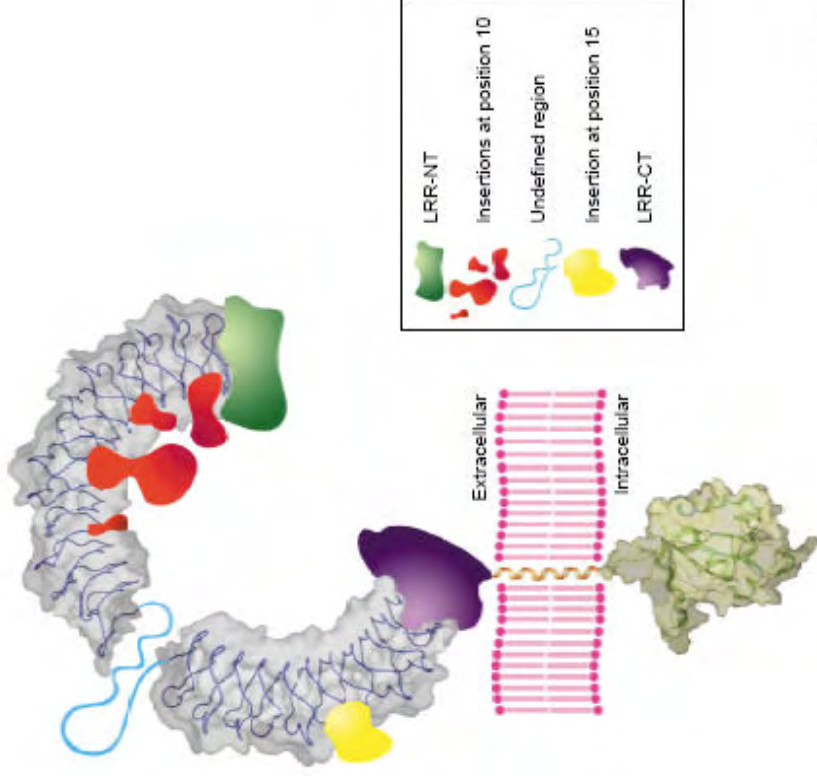
Dysplasie ectodermale anhidrotique avec
déficit immunitaire (NEMO, IkBa)

NF- κ B pathway and genetic defects



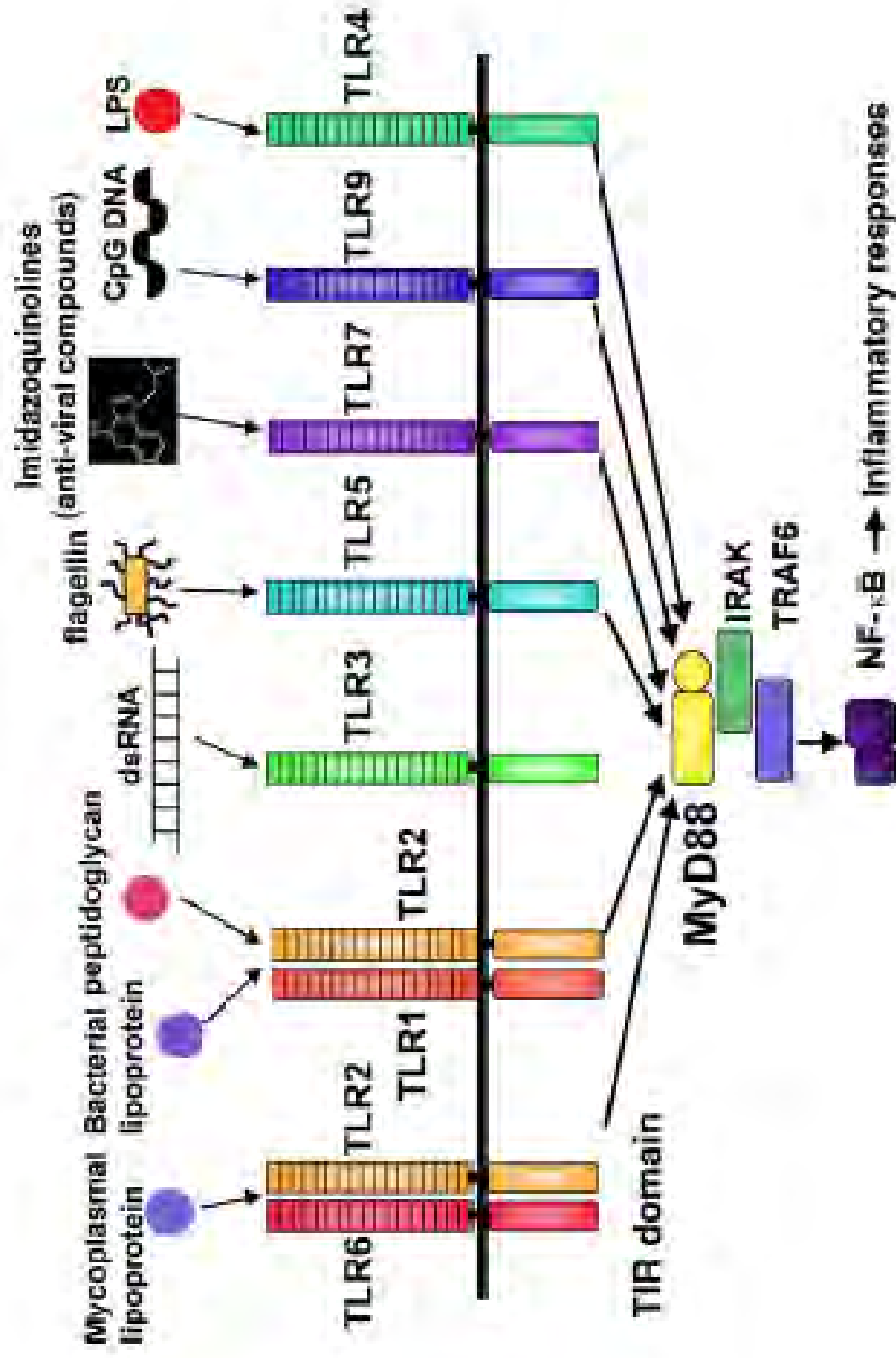
Défenses anti-infectieuses: Toll-like récepteurs (TLR)

- 11 chez l'homme
- glycoprotéines membranaires de type 1
- 90-115 kD
- Leucin rich repeat (LRR)
- Reconnaissance de motifs microbiens
- Rôle dans l'initiation de la réponse inflammatoire

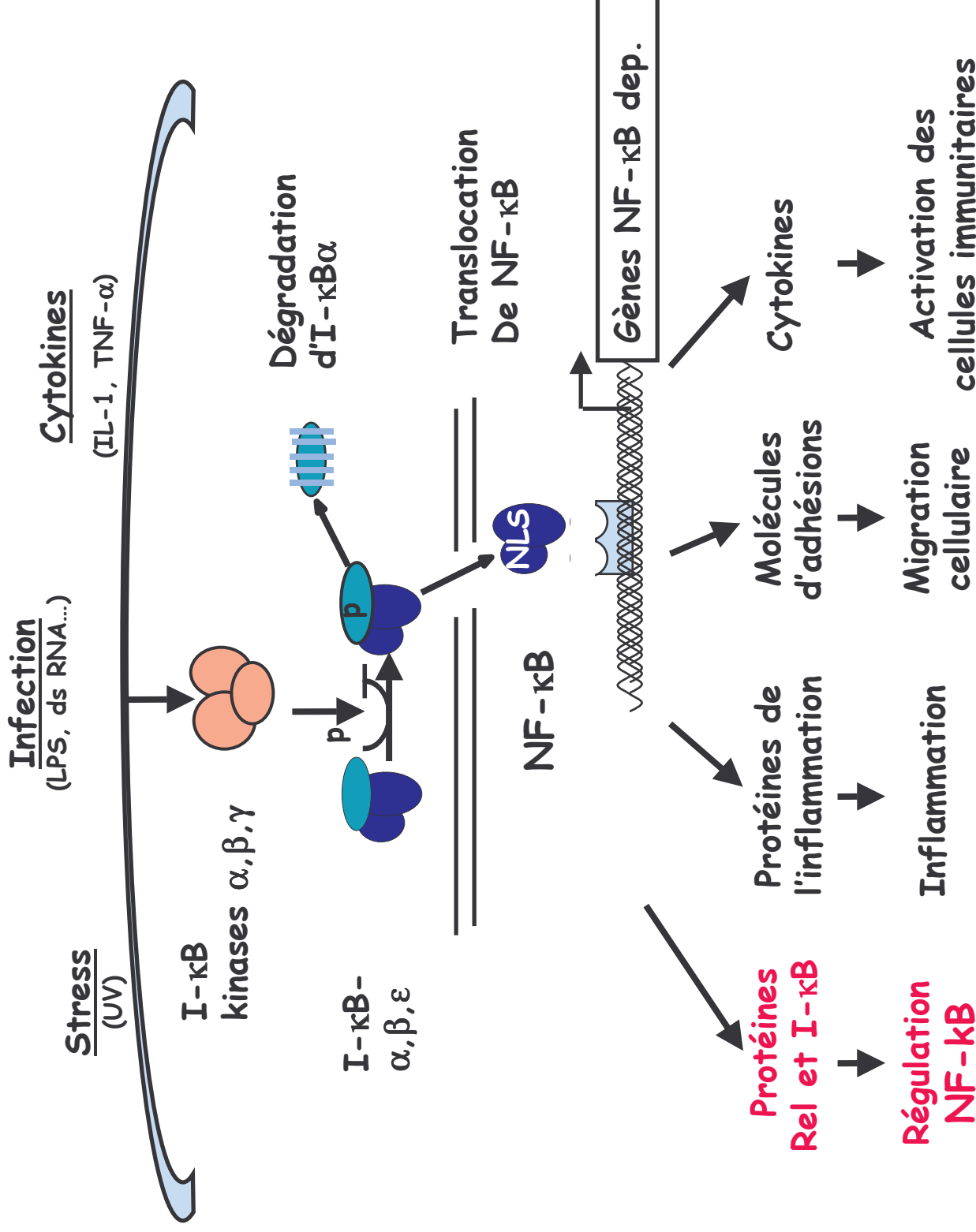


Défenses anti-infectieuses: Toll-like récepteurs (TLR)

M. Tamamoto et al. *Molecular Immunology* 40 (2004) 861-868



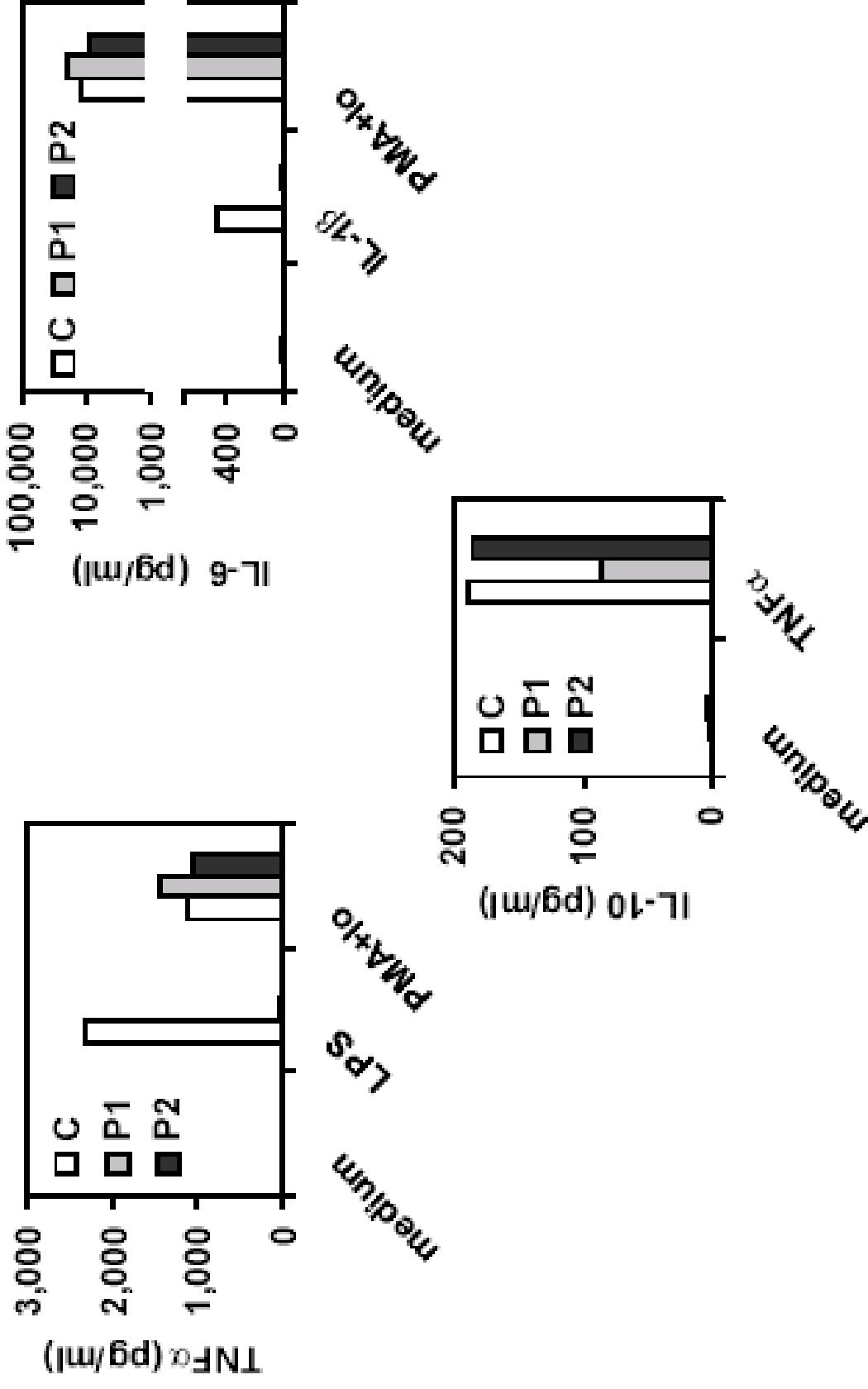
Défenses anti-bactériennes: NF-κB



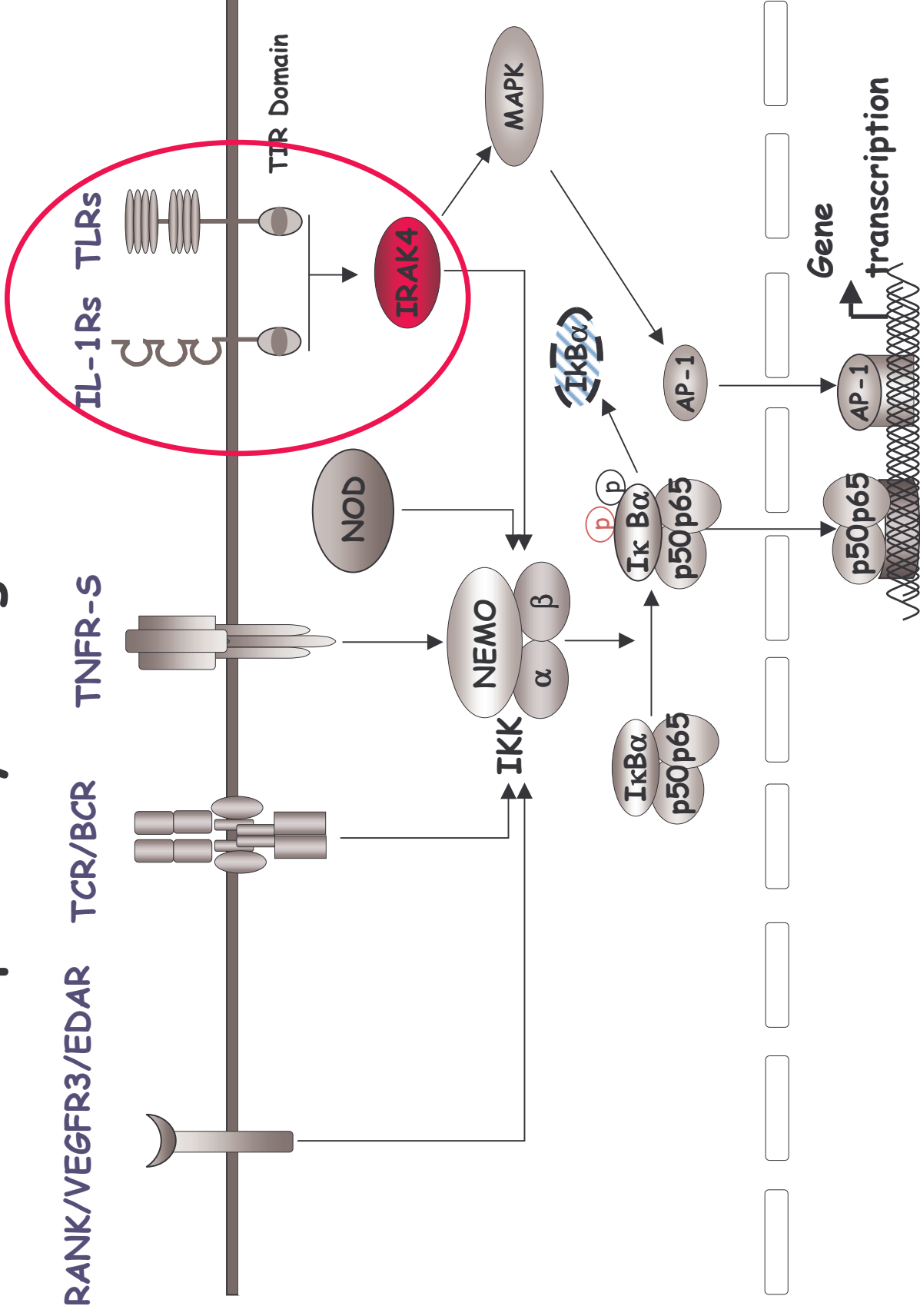
Déficits en IRAK4

- Autosomique récessif
- Pas d'anomalie de développement
- Infections multiples à bactéries pyogènes précoces
- Réponse inflammatoire peu importante (neutropénie, fièvre)
- Explorations immunologiques normales (T, B, C')

Défaut de réponse aux LPS et IL-1 β mais pas au TNF α



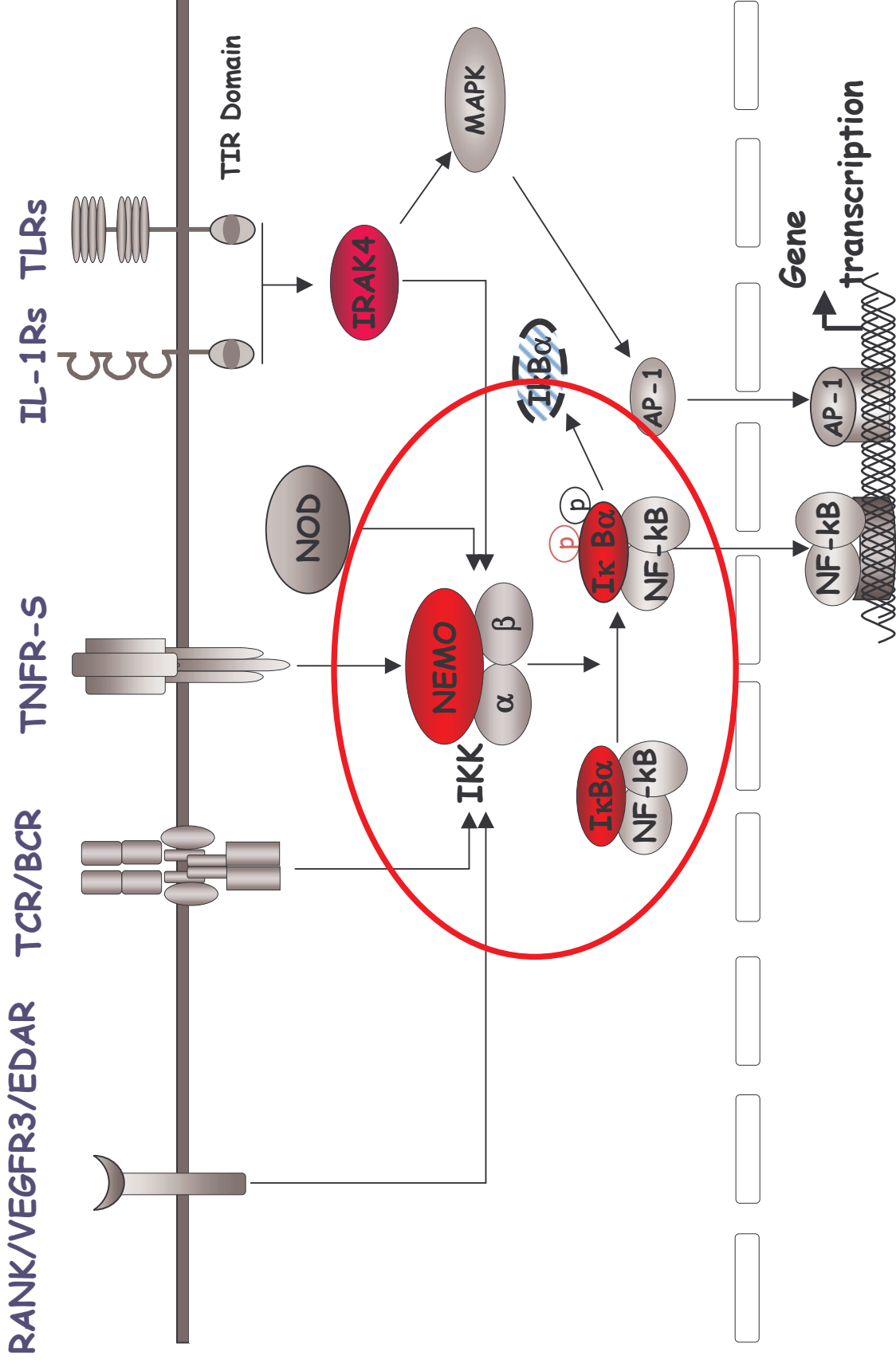
NF- κ B pathway and genetic defects



Nouveaux DI et susceptibilité aux pneumocoques

- Dysplasie ectodermale anhidrotique avec DI
 - ✓ Dents coniques et cheveux fins et rares
 - ✓ Anhidrose
 - ✓ Susceptibilité aux pyogènes et mycobactéries
- ✓ Infections à pneumocoque 50% patients :
 - 25% méningites
 - 11% septicémies
 - 4% abcès
 - 14% pneumopathies

NF- κ B pathway and genetic defects



Conclusions

- **Dysplasie ectodermale anhidrotique avec DI**
 - Susceptibilité infectieuse hétérogène
 - Réponse inflammatoire retardée
 - Défaut de production d'anticorps dirigé contre les antigènes polysaccharides
 - Anomalies du développement
- **Défaut complet récessif d'IRAK-4**
 - Susceptibilité exclusive aux bactéries pyogènes
 - Réponse inflammatoire retardée

Conclusions générales

- Défenses immunitaires anti-bactériennes font appel à l'immunité innée et adaptative
- Les principaux acteurs de la défense anti-bact sont :
 - Réponse inflammatoire
 - Le complément
 - Les cellules B et T
 - La production d'Ac
 - La rate
- Devant une infection invasive savoir rechercher un déficit immunitaire sous-jacent.