

Fièvre chez un patient allogreffé de moelle sous posaconazole

*Service de maladies infectieuses
Hôpital Necker Enfants malades*

Histoire de la maladie

- 54 ans , 84 kg
- Myélome diagnostiqué fin 2001, IgG kappa
- Traitements :
 - Fin 2001 : trois cures de VAD + première autogreffe.
 - Rechute en 2005 : trois cures melphalan, dexaméthasone, thalidomide (neuropathie) puis lénalidomide (Revlimid)
 - 2006 : bortézomib (Velcade), prednisone + lénalidomide
 - 2007 : ré-ascension du pic : deuxième autogreffe puis lénalidomide, dexaméthasone.

Indication de la chimio prophylaxie antifongique

- Auriez vous retenu une indication à une chimio-prophylaxie antifongique lors de la 2^{ème} autogreffe de CSP?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas
 - Par fluconazole
 - Par itraconazole
 - Par posaconazole

Prophylaxie primaire

Indications prophylaxie

- **ECIL3 2009**
 - Induction LA/MDS et allogreffes CSH = A1
- **IDSA 2008**
 - Induction LA/MDS et allogreffe CSH = A1 (greffes poumon? foie? corticoïdes? etc?)
- **Méta-analyse Robenshtok JCO 2007;34 (1-19)**
 - Allogreffes CSH+++ : RR DC, 0.62 (95% CI, 0.45 to 0.85)
 - LAM induction+ : RR DC, 0.88 (95% CI, 0.74 to 1.06)

Allogreffe de cellules souches périphériques

- 24 janvier 2008 : **allogreffe CSP avec un donneur non apparenté**
- Conditionnement atténué : fludarabine, SAL, melphalan

Allogreffe de cellules souches périphériques

- Complications :
 - GVH cutanée grade 2 cortico-résistante à J19 traitée par corticoïdes : 2 mg/kg puis daclizumab (ZENAPAX).
 - Micro-angiopathie thrombotique à la ciclosporine (plaquettes, LDH, créatinémie élevée, schizocytes= 1%, haptoglobine effondrée). Relais par tacrolimus
 - Cytopénie : plaquettes maximales = 30 000.
 - Hypogammaglobulinémie supplémentée (dernière perfusion d'immunoglobulines le 31 avril 2008)
 - Réactivation CMV en post-allogreffe traitée par ganciclovir puis à nouveau début avril traitée par valganciclovir.

Indication de la chimio prophylaxie antifongique

- Auriez-vous retenu une indication à la chimio prophylaxie antifongique lors de la survenue de la réaction du greffon contre l'hôte?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas
 - Par fluconazole
 - Par itraconazole
 - Par posaconazole

Prophylaxie primaire

•ECIL3 2009

Allogeneic HSCT recipients, GVHD phase

Fluconazole (400 mg q.d. i.v. or oral) CI
 Itraconazole (200 mg i.v. followed by oral solution 200 mg b.i.d.)² BI

Posaconazole AI

Voriconazole (200 mg b.i.d. oral) *Provisional AI*

Echinocandins i.v. Insufficient data

Polyenes i.v. CI

Aerosolized liposomal amphotericin B combined with oral fluconazole *Insufficient data*

Azoles should not be used empirically in case of previous azole prophylaxis
 May be limited by drug interactions and/or patient tolerability
 Azoles should not be used empirically in case of prior azole prophylaxis
 It is recommended to monitor serum drug concentrations
 Azoles should not be used empirically in case of previous azole prophylaxis
 It is recommended to monitor serum drug concentrations

Grading pending the publication of the full paper

Includes low doses of conventional amphotericin B and lipid formulations

•IDSA 2008

–Posaconazole A1

–Itraconazole B1

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 25, 2007

VOL. 356 NO. 4

Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe
Graft-versus-Host Disease

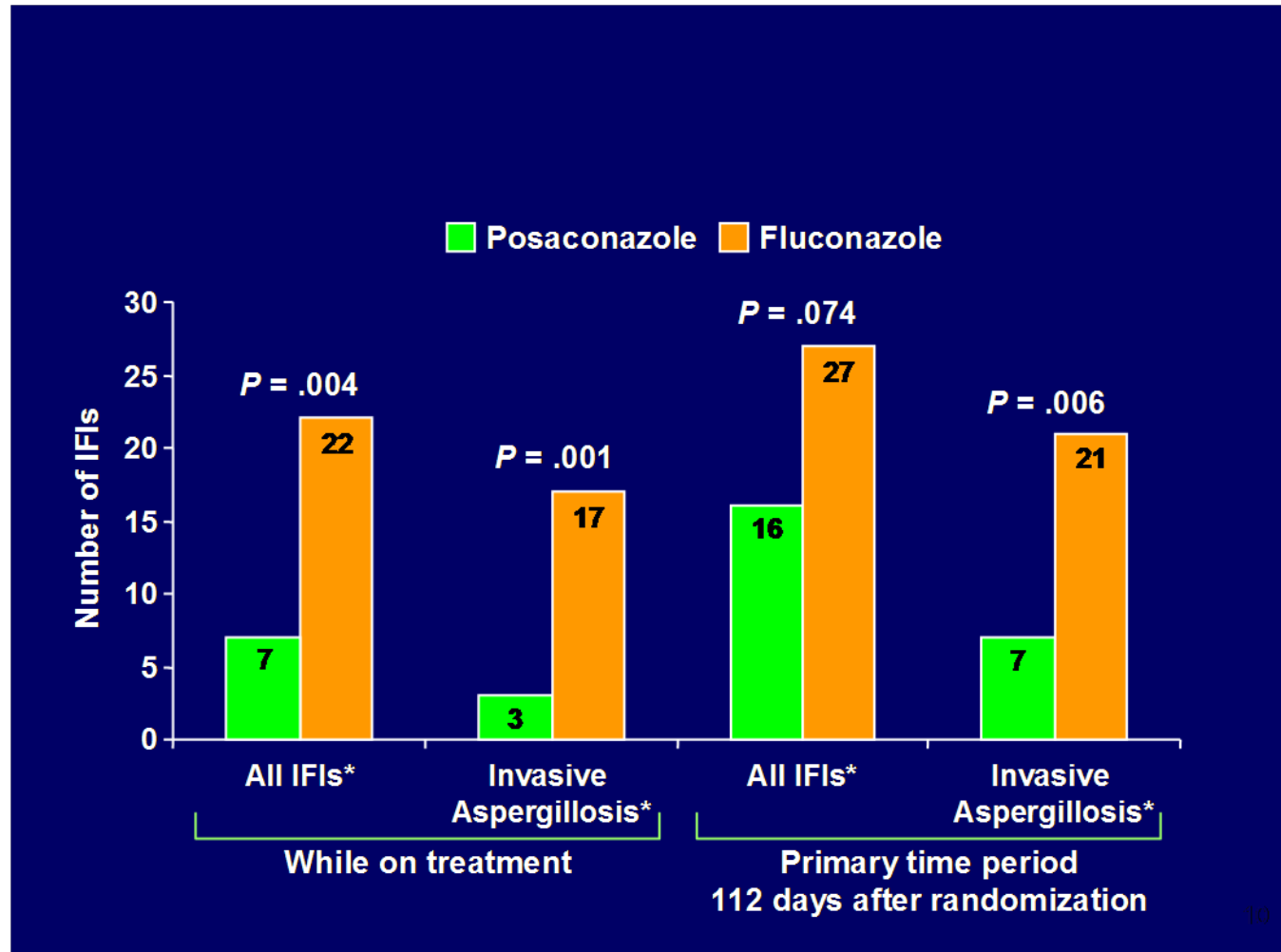
Andrew J. Ullmann, M.D., Jeffrey H. Lipton, M.D., David H. Vesole, M.D., Ph.D., Pranatharthi Chandrasekar, M.D.,
Amelia Langston, M.D., Stefano R. Tarantolo, M.D., Hildegard Greinix, M.D., Wellington Morais de Azevedo, M.D., Ph.D.,
Vijay Reddy, M.D., Navdeep Boparai, M.S., Lisa Pedicone, Ph.D., Hernando Patino, M.D., and Simon Durrant, M.D.*

Prophylaxie des IFI chez les patients allogreffés de CSH sous traitement immunosuppresseur pour une GVH et qui sont à haut risque de développer des IFI

Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo 600 malades.

Comparaison du posaconazole (200mg x 3, suspension orale) au fluconazole (400mg , gélule) pendant 16 semaines.

Incidence des IFI prouvées ou probables posaconazole vs fluconazole



Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard,¹ Shelly L. Carter,² Thomas J. Walsh,³ Joanne Kurtzberg,⁴ Trudy N. Small,⁵ Lindsey R. Baden,⁶ Iris D. Gersten,² Adam M. Mendizabal,² Helen L. Leather,¹ Dennis L. Confer,⁷ Richard T. Maziarz,⁸ Edward A. Stadtmauer,⁹ Javier Bolaños-Meade,¹⁰ Janice Brown,¹¹ John F. DiPersio,¹² Michael Boeckh,¹³ and Kieren A. Marr,^{10,13} for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

¹University of Florida, Gainesville, FL; ²The EMMES Corporation, Rockville, MD; ³National Cancer Institute, Bethesda, MD; ⁴Duke University, Durham, NC; ⁵Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, New York, NY; ⁶Dana-Farber Partners Cancer Institute, Boston, MA; ⁷National Marrow Donor Program, Minneapolis, MN; ⁸Oregon Health and Science University, Portland, OR; ⁹University of Pennsylvania Abramson Cancer Center, Philadelphia, PA; ¹⁰Johns Hopkins University, Baltimore, MD; ¹¹Stanford University, Palo Alto, CA; ¹²Washington University, St Louis, MO; and ¹³Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA

- VCZ n=305 FLC n= 295
- 100 ou 180 j de ttt (randomisation)
- Critère de jugement : survie sans infection fongique
- Pas de différence survie sans IFI
- Tendence à moins d'IFI (7 vs 11%) et API (9 vs 17 épisodes) dans le groupe VCZ vs FLC
- Tolérance =

- Ce patient a reçu du posaconazole en prophylaxie primaire
Dose : 200mg x 3 fois par jour

**Hospitalisé pour fièvre à
38,5° en maladies
infectieuses le 7 mai 2008**

Traitement à l'entrée (le 7 mai)

- prednisone : 50 mg par jour
- tacrolimus : 0.5 mg x 2 par jour
- mycophénolate mofétil : 1 g x 2 par jour
- phénoxy méthylpénicilline : 1 million d'unités x 2 par jour (Oracilline)
- valganciclovir : 900 mg x 2 par jour (début le 11 avril 2008)
- pentamidine : 1 fois par mois, ayant été réalisé le 24 avril
- **posaconazole : 200 mg x 3**
- cholécalciférol : x 3 par jour
- acide risédronique : une fois par semaine le mardi
- oméprazole 20 mg/j
- nicardipine LP 50 : une fois par jour

Mode de vie

- Marié. Deux enfants. Etait directeur adjoint d'un établissement public (pêche et agriculture).
- Arrêté depuis trois mois.
- Tabac sevré il y a dix ans. Alcool occasionnel.
- Voyages : Antilles, Martinique il y a trois ans, Cameroun en 1990, Asie et Indonésie il y a vingt ans, Rodrigues en 2007 (près de l'île Maurice).
- Service militaire en Polynésie.

Clinique à l'admission

- Evolution progressive sur sept à dix jours d'une asthénie associée à une dyspnée d'effort, une orthopnée, une sensation d'irritation thoracique avec toux, expectorations jaunâtres le matin et fièvre constatée le soir depuis le samedi 03 mai 2008.
- Pas d'anomalie clinique particulière en dehors de la fièvre et de la dyspnée

Quelles mesures pour optimiser l'absorption du posaconazole ?

- Le prendre à jeun
- Le prendre avec un repas riche en graisse
- Le prendre avec un repas riche en sucre
- Le prendre le soir

Quelles mesures pour optimiser l'absorption du posaconazole ?

- **Le prendre avec un repas riche en graisse**
 - Repas gras augmente la biodisponibilité de 400% ($p < 0.001$) (Courtney AAC 2004)
 - Tartine de pain BEURREE
 - Solution de renutrition* (Krishna AAC 2009)
 - Ou coca cola

*Krishna AAC 2009

Biodisponibilité AJ : 35%

Biodisponibilité + 30 ml : 43%

Biodisponibilité + 60 ml : 48%

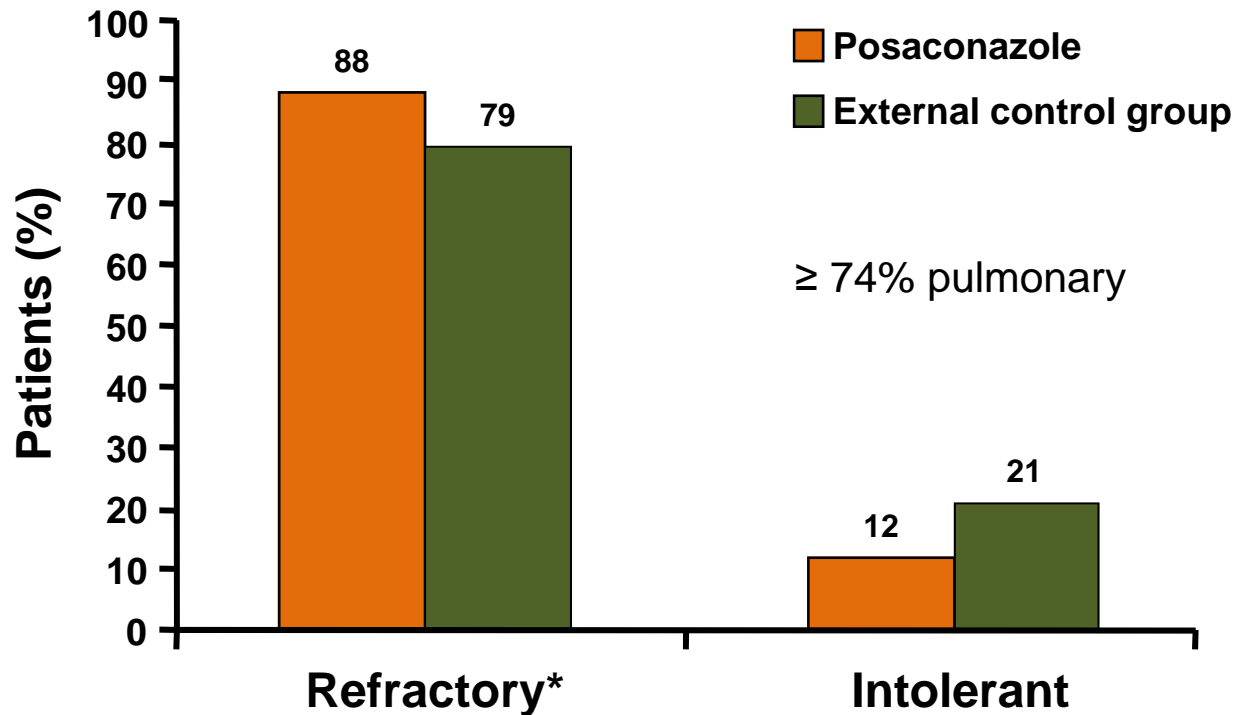
Biodisponibilité + 120 ml : 60%

Biodisponibilité + 240 ml : 77%

	Horaire de prise	pharmacocinétique
Fluconazole	indifférent	-
Itraconazole Solution	A JEUN	↑ biodisponibilité 30%
Itraconazole gélules	REPAS GRAS	↑ biodisponibilité 200%
Voriconazole	A JEUN	↑ Cmax 24% AUC 34%
POSACONAZOLE	REPAS GRAS	↑ biodisponibilité 400%

- **Une relation concentration efficacité a été montrée dans le traitement curatif de l'aspergillose invasive par posaconazole**

POSACONAZOLE: AI 2ème ligne

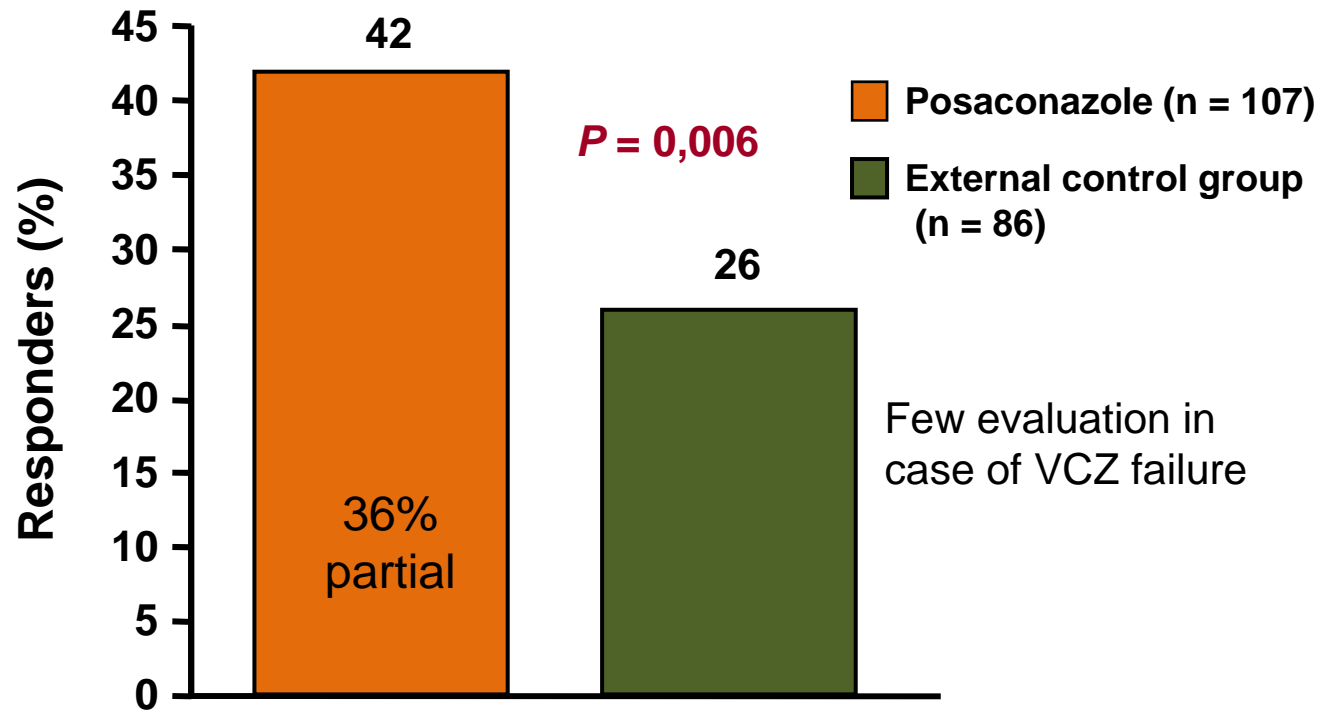


Aspergilloses prouvées/probables réfractaires ou intolérantes au traitement

*including refractory and intolerant patients.

Walsh et al. CID 2007

POSACONAZOLE: AI 2ème ligne



Treatment vs controls : OR, 4,06 (95% CI, 1,5–11,04).

Réponse thérapeutique et concentration de posaconazole

Quartile	N	Cmax (ng/ml)	Réponse
1	17	142	24%
2	17	467	53%
3	17	852	53%
4	16	1480	75%

PK du posaconazole chez les allogreffés avec GVH

246 patients inclus dans le protocole prophylaxie
5 infections émergentes

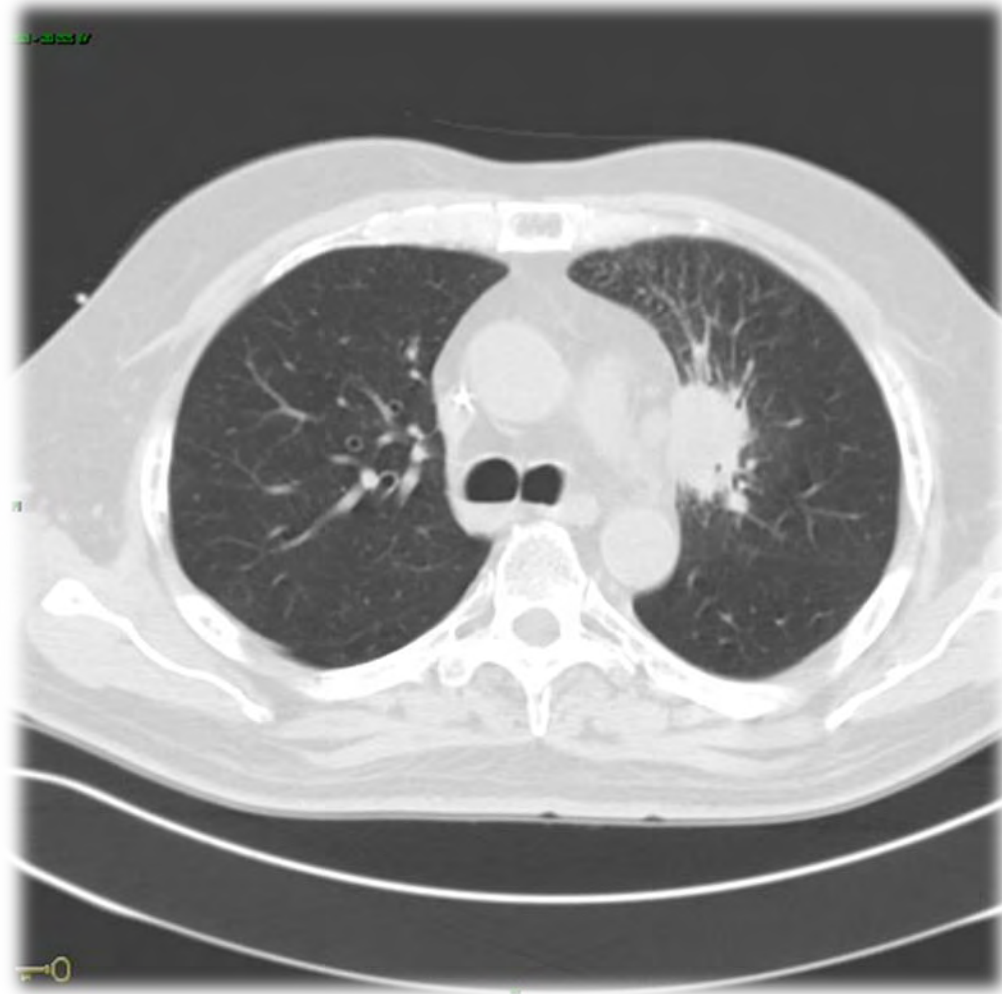
- Les patients avec diarrhée ont une diminution de concentration de 40%

- Concentrations médianes

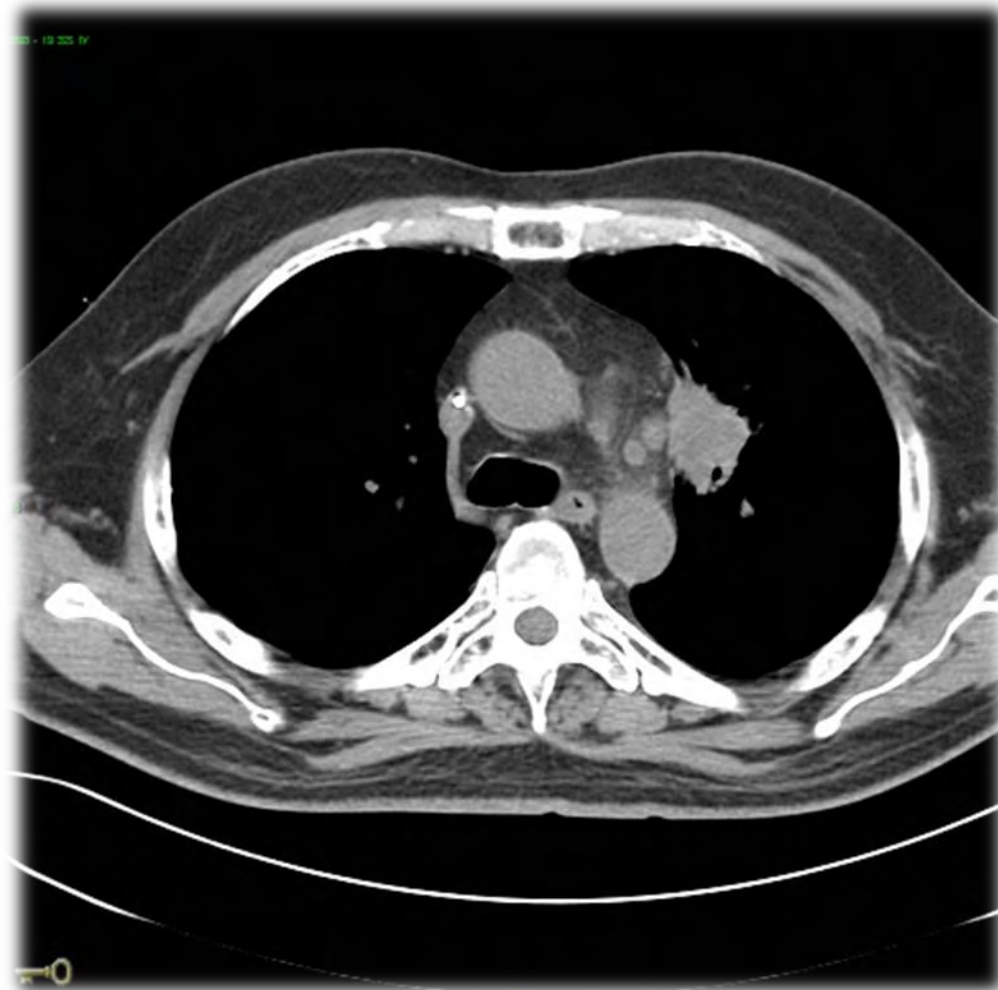
- Patients infectés: Cmax 635 µg/ml

- Patients non infectés: Cmax 1360 µg/ml

Scanner thoracique le 07 mai : opacité d'allure spiculée du lobe supérieur gauche, d'allure tissulaire, proximale, englobant artères et veines pulmonaires à destinée culminale



Scanner thoracique le 07 mai : opacité d'allure spiculée du lobe supérieur gauche, d'allure tissulaire, proximale, englobant artères et veines pulmonaires à destination culminale



L'image visualisée évoque-t-elle une aspergillose invasive?

- Oui de principe
- Non car le posaconazole est prescrit
- Non, car le signe du halo est manquant
- Non, car le signe du croissant est manquant

Anomalies du scanner dans l'aspergillose invasive confirmée

235 patients API

≥1 macronodule (94%)

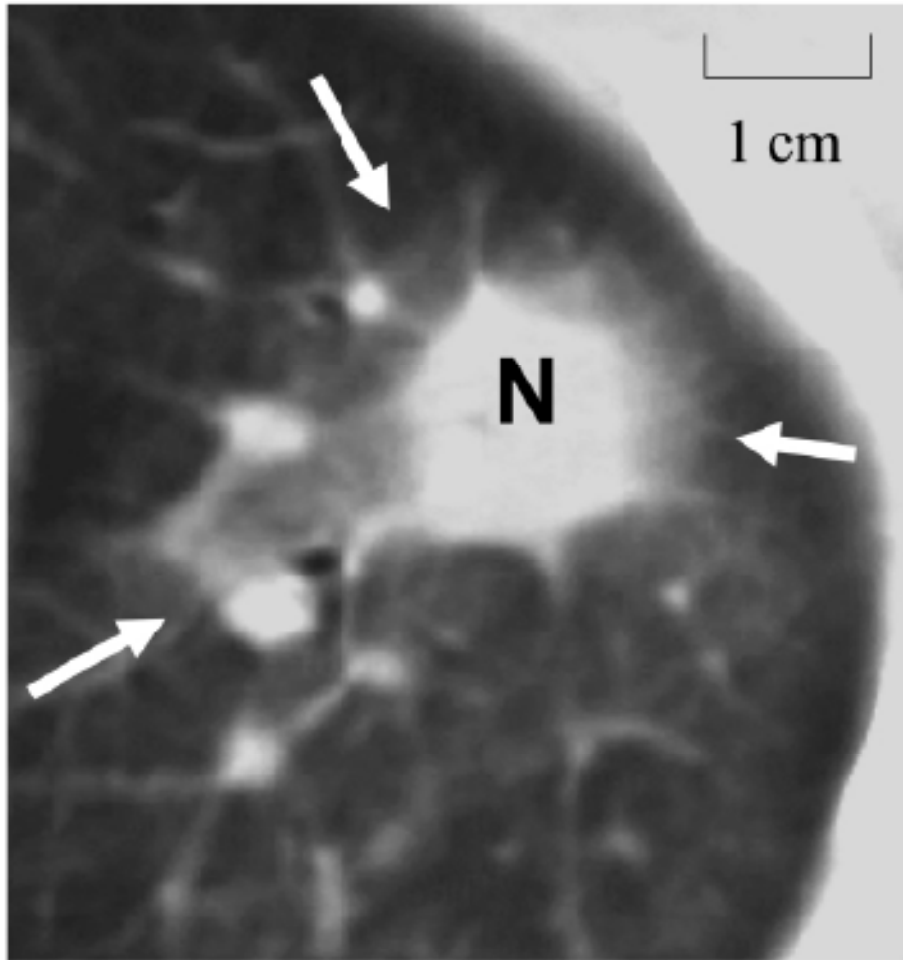
Signe du halo (61%)

Condensation (30%)

Nodule évocateur infarctus (27%)

Lésion cavitaire (20%)

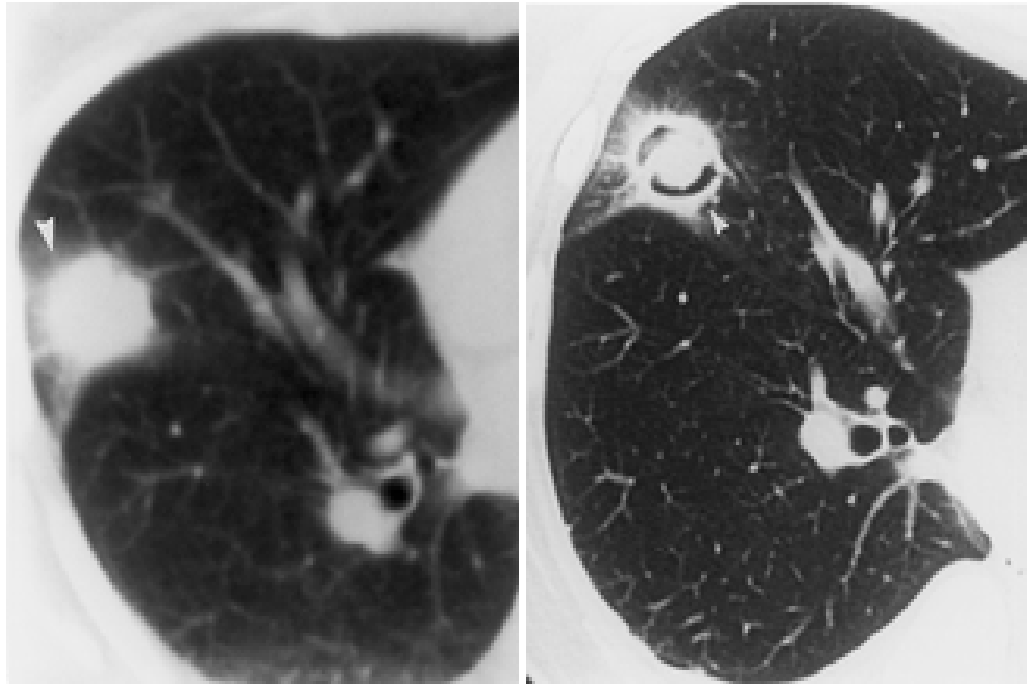
Signe du croissant (10%)



1. Nodule
2. Verre dépoli >75% circonférence
3. Bon Pc!

Figure 1. Computed tomographic section through the lung, demonstrating a halo sign in a patient with hematological malignancy. The sign consists of 2 parts: a solid nodular core (N), through which no pulmonary parenchyma is visible, and a ground-glass perimeter of intermediate density (arrows), through which pulmonary parenchyma is still visible. Note that the nodule is >1 cm in diameter and that the area of ground-glass opacity surrounds more than three-quarters of the nodule.

Signe du croissant



Quelle stratégie diagnostique proposez vous?

- Ponction sous scanner thoracique
- Dosage sérique du posaconazole
- Fibroscopie + LBA sous plaquettes
- Galactomannane aspergillaire sérique
- Sérologie zygomycose
- Biopsie-exérèse lobaire supérieure
- 3 hémocultures

- Le dosage sérique du posaconazole (et des triazolés en général) est recommandé en cas d'échec (infections émergeant sous traitement) ou de toxicité

IDSA 2008

Quelles hypothèses bactériologiques évoquez vous?

- *S. pneumoniae*
- Tuberculose
- Infection à *P.aeruginosa*
- Infection à *Nocardia* spp.

Quelles hypothèses fongiques évoquez vous?

- Aspergillose invasive
- Zygomycose
- Infection à *Trichosporon* sp.
- Infection à *Cryptococcus neoformans*

Importance du spectre antifongique

	<i>Polyènes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Posaco</i>	<i>Candines</i>
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei et glabrata</i>	+	-	-	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus spp</i>	+	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes spp</i>	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium spp</i>	+	-	-	+/-	+/-	-

Cornely OA *et al.*

Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia.

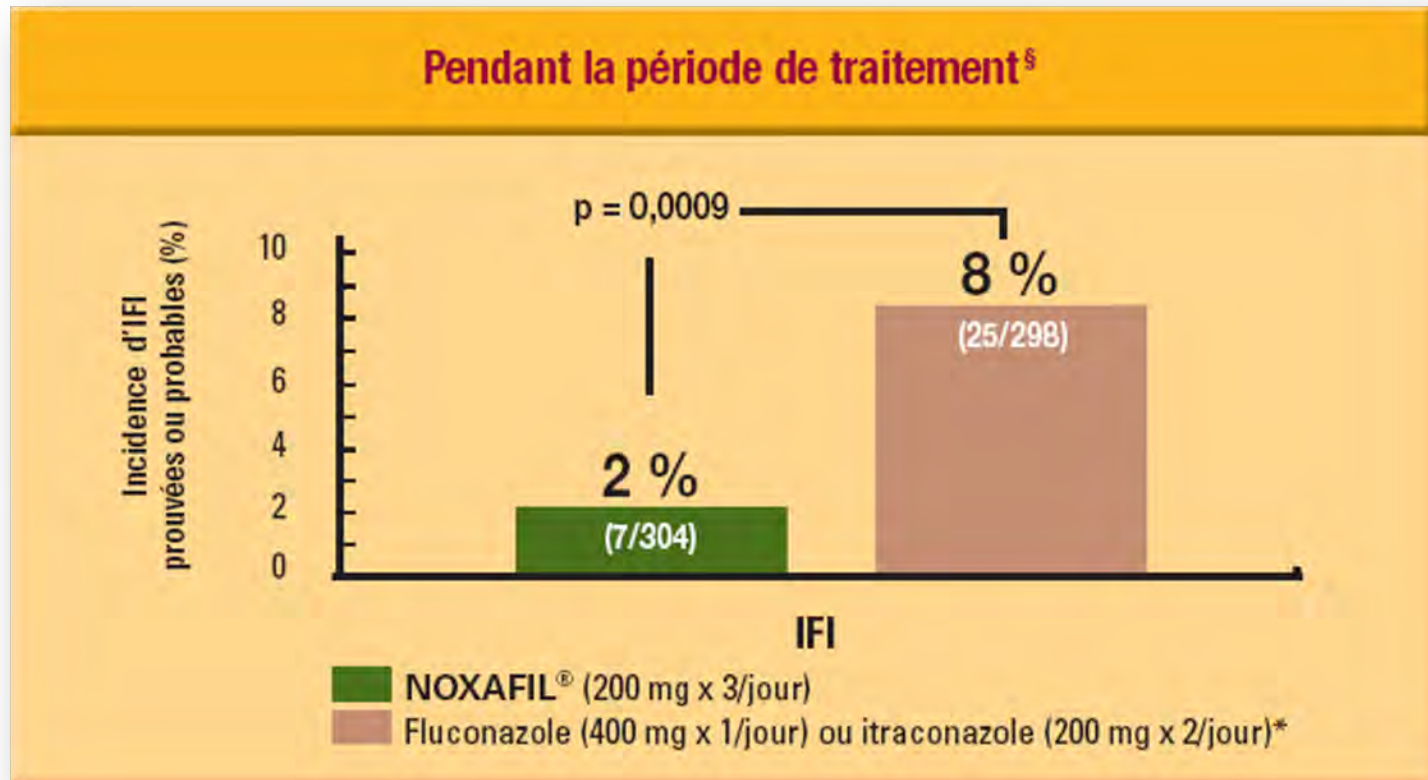
***N Engl J Med* 2007; 356: 348-359.**

Prophylaxie des IFI chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des IFI;

Étude ouverte, multicentrique, randomisée, avec évaluateurs en aveugle.

Comparaison du posaconazole (voie orale) au fluconazole ou à l'itraconazole.

Incidence des IFI prouvées ou probables vs fluconazole ou itraconazole pendant la période de traitement† dans la population en ITT (critère principal)



**Aspergilloses invasives
prouvées ou probables
pendant la période de
traitement**

	Aspergilloses invasives prouvées ou probables
NOXAFIL® (n = 304)	<i>Aspergillus sp</i> (2)
Fluconazole/ itraconazole (n = 298)	<i>A. flavus</i> (2) <i>A. fumigatus</i> (2) <i>Aspergillus sp</i> (16)

**IFI prouvées ou probables (autres que aspergilloses
invasives) pendant la période de traitement**

	<i>Candida sp</i> (n)	Autres champignons (n)
NOXAFIL® (n = 304)	<i>C. tropicalis</i> (1) <i>C. glabrata</i> (2)	Filamenteux non spécifiés (1) <i>Pneumocystis jirovecii</i> ** (1)
Fluconazole/ itraconazole (n = 298)	<i>C. krusei</i> (1)* <i>C. parapsilosis</i> (1)* <i>C. glabrata</i> (1)	<i>Rhizopus species</i> (1) <i>Pseudallescheria boydii</i> (1) <i>Pneumocystis jirovecii</i> ** (1)

**Ullmann AJ et al.
Posaconazole or fluconazole for prophylaxis
in severe graft-versus-host disease.
N Engl JMed 2007; 356: 335-347.**

Prophylaxie des IFI chez les patients allogreffés de CSH sous traitement immunosuppresseur pour une GVH et qui sont à haut risque de développer des IFI

Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo

Comparaison du posaconazole (suspension orale, n=301) au fluconazole (gélule n=299).

Incidence d'IFI prouvées ou probables par espèce hors *Aspergillus* pendant la période de traitement

IFI prouvées ou probables	NOXAFIL® (n = 301) n	Fluconazole (n = 299) n
Candidose invasive	4	4
<i>Candida krusei</i>	1	1
<i>Candida albicans</i>	0	1
<i>Candida glabrata</i>	2	1
<i>Candida parapsilopsis</i>	0	1
<i>Candida</i> (non spécifiées)	1	0
Filamenteux (non spécifié)	5	2
<i>Rhizomucor miehei</i>	0	1
<i>Scedosporium prolificans</i>	1	0
<i>Trichosporon beigeli</i>	1	0
<i>Pseudallescheria boydii</i>	1	0
<i>Moisissures</i> (non spécifiées)	2	1

Incidence d'aspergilloses invasives (par espèces) prouvées ou probables pendant la période de traitement et la période d'exposition

IFI prouvées ou probables	Pendant la période de traitement [†]		Pendant la période d'exposition [‡]	
	NOXAFIL® (n = 301) n	Fluconazole (n = 299) n	NOXAFIL® (n = 291) n	Fluconazole (n = 288) n
Toutes aspergilloses invasives	7	21	3	17
<i>Aspergillus</i> (non spécifié)	0	5	0	4
<i>Aspergillus</i> (détecté par test ELISA, antigénémie galactomannane)	5	6	3	4
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	5	0	6
<i>Aspergillus flavus</i>	0	3	0	2
<i>Aspergillus niger</i>	0	1	0	0
<i>Aspergillus terreus</i>	0	1	0	1

Stratégie thérapeutique probabiliste

- Je débute un nouveau traitement antifongique avant les résultats microbiologiques
 - Oui
 - Non
 - Voriconazole iv
 - Caspofungine
 - Voriconazole + caspofungine
 - Amphotéricine B liposomale ± autre

Stratégie thérapeutique en cas d'infection émergeant sous traitement

- En cas d'infection fongique à filamenteux survenant sous traitement l'IDSA 2008 recommande
 - Une combinaison d'antifongiques
 - Et/ou un changement de classe
- Identification du genre et de l'espèce++ (IDSA et ECIL)

Bilan microbiologique

- Antigène aspergillaire négatif les 07, 13, 19, 23, 26 et 30 mai, 8 juin, 23 juin.
- Une aspiration naso-pharyngée positive à *Aspergillus fumigatus* le 10 mai
- PCR *Aspergillus fumigatus* négative dans sérum.
- Antigène sérique cryptocoque négatif

Selon les critères EORTC/ MSG 2008

- S'agit il d'une aspergillose ?
 - Prouvée
 - Probable
 - Possible

Critères révisés EORTC/ MSG 2008

- Aspergillose prouvée (tous patients)
 - Histologie, cytologie ou examen direct d'un prélèvement obtenu par une aspiration à l'aiguille ou une biopsie où sont visibles filaments associé à un dommage tissulaire + culture positive
 - *Aspergillus* en culture d'un échantillon obtenu d'une procédure stérile d'un site normalement stérile avec un processus infectieux (excluant LBA, sinus et urine)

Critères révisés EORTC/ MSG 2008

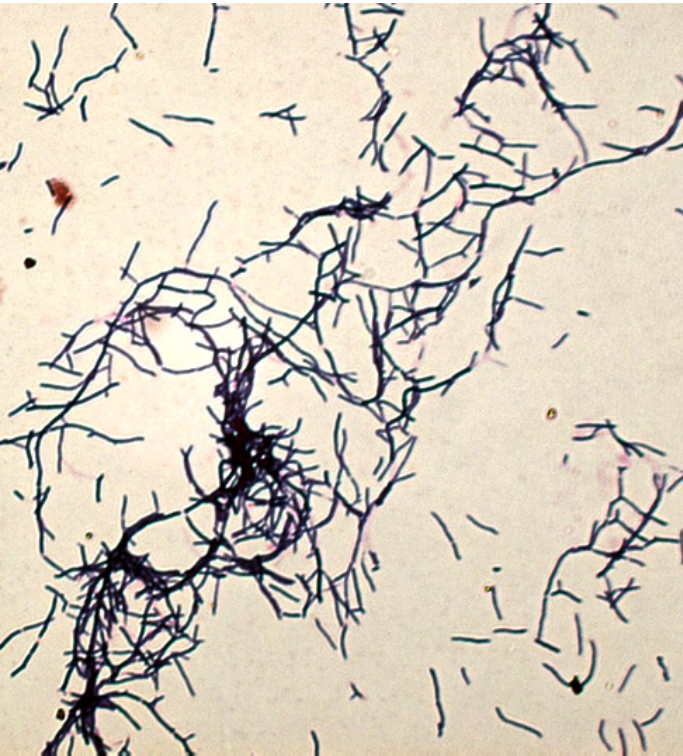
- IFI probable:

- 1 critère d'hôte ET
- 1 critère clinique ET
- 1 critère microbiologique (ED, culture, GM (sang, LBA, LCR), β -D-glucane)

- IFI possible:

- 1 critère d'hôte ET
- 1 critère clinique (nodule avec ou sans halo, signe du croissant gazeux, cavité)

Bilan microbiologique



- Fibroscopie bronchique + LBA :
 - pas de filaments mycéliens, culture fongique et Ag aspergillaire négatifs
 - bactéries à Gram positif branchées
 - Culture : nombreuses colonies de *Nocardia* spp.
sensible au ciprofloxacine, gentamicine, sulfamides.
résistante à imipénem + cilastatine
- Toutes les hémocultures en périphérie sont négatives.

Conduite thérapeutique

- Maintenez vous amphotéricine B liposomale et caspofungine?
- Relais par voriconazole
- Reprise du posaconazole

EVOLUTION

- Reprise du posaconazole
- Traitement de la nocardiose par cotrimoxazole et ciprofloxacine
- Réactivation du CMV
- Neutropénie sous cotrimoxazole et valganciclovir
- Diminution du nodule pulmonaire

Nocardia et greffe de moelle osseuse

- Pas d'étude prospective.
- Peu d'études rétrospectives (1) (2).

Choucino et al CID 1996 : 11 cas (1980-94):

- **658 greffes : 11CAS**
- **Allogreffe incidence 1.7% et OR=9,3 [1,1-80,1] : p=0,046**
- **GVH** chez ces patients alloBMT 80%
- 40% de co-infections avec Aspergillus
- *N. astéroïdes* : 60%
- **Formes pulmonaires** > cutanée(2) > cérébrale (1)
- **Mortalité=70%** : plutôt liée à aspergillus et GVH
- 3/11 sous **bactrim**

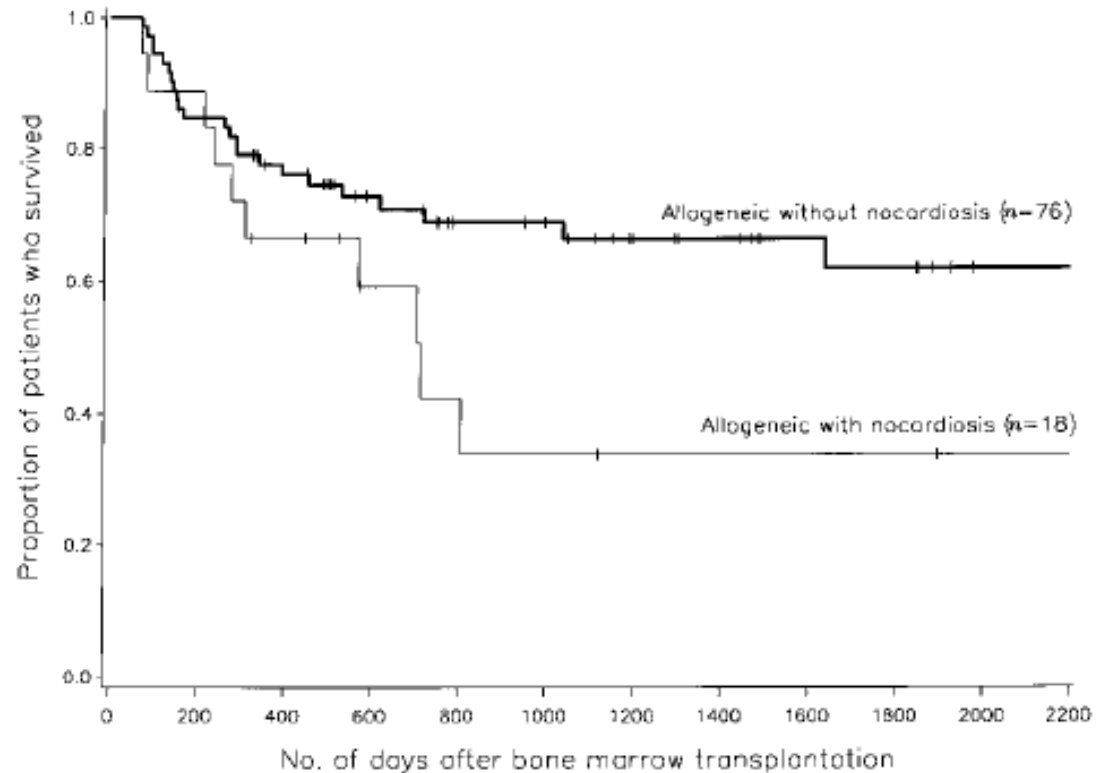
(1) Choucino et al CID 1996

(2) Van Burik et al CID 1997

Nocardia et greffe de moelle osseuse

Van Burik et al CID 1997 (1969-95)

- 6759 greffes (dont 4570 allo) sur 3 centres : **25 CAS**
- 100% des cas surviennent chez **allogreffés** : incidence = 0,54%
- **GVH** chez ces patients : 13/25
- **N. astéroïdes=90%**
- **8/25 sous bactrim**
- **Grave**



Nocardia et greffe de moelle osseuse

Van Burik et al CID 1997 (1969-95)

- Délai variable
- **Forme pulmonaire**
 - Infiltrative
 - Nodulaire
- **Forme cutanée**
- >> hémocultures
- >>> abcès cérébraux

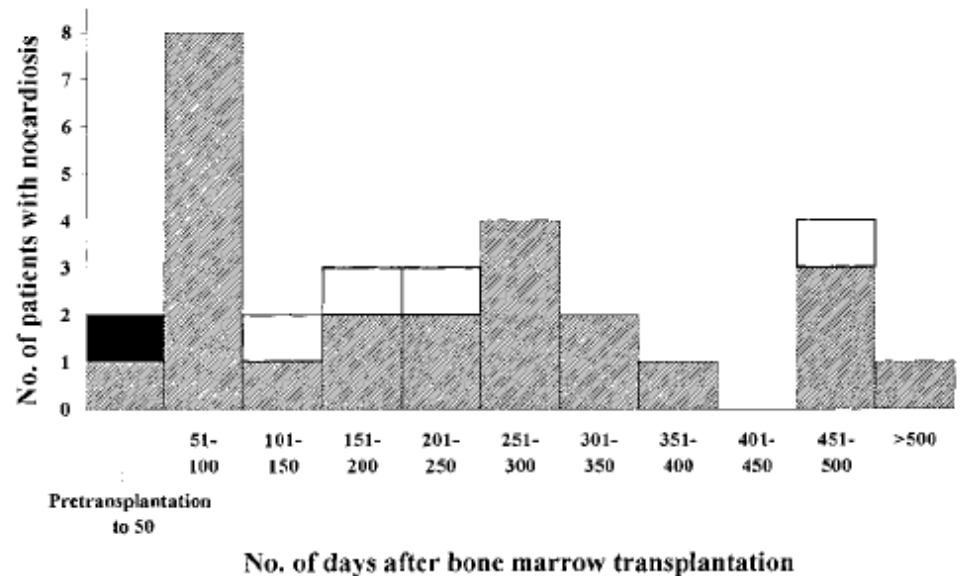


Figure 1. Time to diagnosis of nocardiosis from the day of marrow transplantation for 25 patients with invasive infection (▨), four with colonization (□), and one with a contaminated blood culture (■).

Diarrhée chez un patient hypogammaglobulinémique

*Service de maladies infectieuses
Hôpital Necker Enfants malades*

Diagnostic du DICV

- Mr G, 41 ans
- 11 ans:
 - Troubles digestifs
 - Diagnostic de DICV posé devant
 - Déficit IgG2, 3 et IgG4, IgA (0,44 g/l), IgM (0,31 g/l), phénotypage lymphocytaire T et B normal
- 26 ans: zona
- Marié, 1 enfant
- Hôtelier

Vous évoquez un déficit commun variable devant?

- Des sinusites répétées
- Une cryptococcose
- Une pneumopathie
- Une diarrhée chronique
- Une cytopénie auto-immunue
- Une splénomégalie

Signes d'alerte déficit immunitaire chez l'adulte

- **>= 4 infections justifiant antibiotiques / an (otite, sinusite, bronchite pneumopathie)**
- **>= 2 infections bactériennes sévères (osteomyélites, méningite, septicémie, cellulite)**
- **Infection récidivante**
- **Infection à localisation ou à germe inhabituel**
- **Déficit immunitaire primitif familial**

Deficit immunitaire commun variable

- **Définition :**
 - Baisse IgG < 2SD pour l'âge
 - Baisse significative des IgA et/ou IgM
 - Absence d'autre cause d'hypogammaglobulinémie
- Etude national française multicentrique prospective
- Avril 2004-2007
- 252 DICV
- Recueil prospectif des données cliniques

Premiers signes cliniques du DICV (%)

Symptom(s) ^a	With first symptom(s)
Bronchitis	38
Sinusitis	36
Pneumonia	20
Bronchiectasis	3
Septicemia and/or endocarditis	4
Meningitis	2
Chronic diarrhea	7
Splenomegaly	6
Autoimmune cytopenia	10
Liver disease	1
Asymptomatic	4

Vous évoquez un déficit commun variable devant?

- **Des sinusites répétées**
- Une cryptococcose
- **Une pneumopathie**
- **Une diarrhée chronique**
- **Une cytopénie auto-immunue**
- **Une splénomégalie**

Antécédents digestifs

- 1974:
 - Atrophie villositaire partielle
 - Giardia
 - Début d'une substitution IM toutes les 2 semaines pendant 1 an
- 1980:
 - Récidive des diarrhées
 - Reprise de la substitution IM puis IV
 - Amélioration de la symptomatologie digestive

- 1996:
 - Diarrhée récidivante
 - Documentation de Giardia
 - Multiples cures de Flagyl
- 98: maladie ulcéreuse duodénale
 - début d'un traitement par IPP
 - Apparition d'un syndrome de malabsorption
 - Diarrhée chronique

Traitement

- IgIV tous les 15 jours
- Inexium 40 mg/j
- Vitamine K
- Orocal, Dedrogyl
- Fumafer
- Smecta, Imodium, Tiorfan

Devant cette symptomatologie vous évoquez?

- Giardiase
- Cryptosporidiose
- Salmonellose
- Campylobacter
- Maladie coeliaque
- Lymphome digestif

Devant cette symptomatologie vous évoquez?

- **Giardiase**
- Cryptosporidiose
- **Salmonellose**
- **Campylobacter**
- **Maladie coeliaque**
- **Lymphome digestif**

Causes de diarrhée dans les DICV

- Pathologie infectieuse
 - Infection à *Giardia duodenalis*: diarrhée aiguë ou chronique, malabsorption, peut être associée à une atrophie villositaire
 - *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*
 - Rotavirus

Causes de diarrhée dans les DICV

- Pathologie maligne
 - Lymphome digestif
 - Adénocarcinome gastrique, associé à une gastrite atrophique, infection à *Helicobacter pylori*
 - Adénocarcinome colique

Causes de diarrhée dans les DICV

- **Atteinte digestive spécifique:**
 - Gastrite atrophique: surveillance endoscopique annuelle
 - Atrophie villositaire: diarrhée chronique et malabsorption
 - Hyperplasie nodulaire lymphoïde diffuse
 - Granulomatose digestive
 - MICI

Infection digestives et DICV

	Oksenhendler CID 2004 N=252	Cunningham-Cundles Clin Immunol 1999 N=248
<i>Giardia</i>	14%	3.2%
<i>Campylobacter</i>	8%	1.2%
<i>Salmonella</i>	8%	1.2%
<i>Clostridium difficile</i>	2%	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1%	-
CMV digestif	-	<1%

Infections plus fréquentes si absence d'IgA (36 vs. 16%)

- FOGD: Coproculture: *Campylobacter jejuni* résistant acide nalidixique
- Traitement par érythromycine pendant 3 semaines

Campylobacter sensibilité

Résistance aux antibiotiques des Campylobacters isolés chez l'homme, France, 2009

	Total (% résistance)		<i>C. jejuni</i> (% résistance)		<i>C. coli</i> (% résistance)		<i>C. fetus</i> ^a (% résistance)	
	LABM	LH	LABM	LH	LABM	LH	LABM	LH
Erythromycine	2,3	2,4	0,8	0,8	9,6	9,6	0	9,6
Doxycycline	35,5	37,7	35,6	35,6	66,1	66,1	8,9	18,9
Ampicilline	22,7	26,0	28,2	28,2	19,1	19,1	0	1,4
Acide nalidixique	48,1	52,1	44,2	44,2	65,3	68,7	-	-
Ciprofloxacine	45,7	45,1	44,2	44,2	65,2	67,8	10,7	20,3
Gentamicine	0,2	0,0	0,2	0	0	0	0	0
Amoxicilline/acide clavulanique	0,1	0,2	0,1	0	0	0	0	0

LABM : Laboratoires d'analyses de biologie médicale ; LH : Laboratoires hospitaliers ; ^a résistance naturelle à l'acide nalidixique.

- Récidives fréquentes avec documentation de *Campylobacter jejuni* résistant à la ciprofloxacine et à l'érythromycine

Émergence de *Campylobacter jejuni* résistant

- 3 patients VIH
- 2 Infections récidivantes à *Campylobacter jejuni*
- Acquisition progressive de résistance aux macrolides et aux quinolones

- Récidive de la diarrhée avec apparition de *Campylobacter coli*
- Traitement par ciprofloxacinine et azithromycine 6 semaines
- Entocort
- Tt d'entretien par azithromycine
- Evolution favorable

Infection et DICV ?

Infections et DICV

Symptom	No. (%) of patients (n = 252)
Respiratory tract infection	212 (84)
Bronchitis	175 (69)
Sinusitis	160 (63)
Bronchiectasis	92 (37)
Pneumonia	147 (58)
Due to <i>Streptococcus pneumoniae</i>	46 (18)
Due to <i>Haemophilus influenzae</i>	17 (7)
Gastrointestinal tract infection, pathogen	67 (27)
<i>Giardia intestinalis</i>	35 (14)
<i>Salmonella</i> species	19 (8)
<i>Campylobacter</i> species	19 (8)
<i>Clostridium difficile</i>	5 (2)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2 (1)

DICV et infections

Meningitis, pathogen	20 (8)
<i>S. pneumonia</i>	8 (3)
<i>Neisseria meningitidis</i>	2 (1)
<i>H. influenzae</i>	3 (1)
<i>Lymphocytic meningitis</i>	5 (2)
Septicemia	33 (13)
<i>Staphylococcus aureus</i> skin abscess	4 (2)
Recurrent herpes zoster	27 (11)

Infections et DICV

TABLE 4
Infections

	Number of patients	%
Recurrent bronchitis, sinusitis, otitis	243	98
Pneumonia	190	76.6
Viral hepatitis	16	6.5
History of severe <i>Herpes zoster</i>	9	3.6
Giardia enteritis	8	3.2
<i>Pneumocystis carinii</i> infections	7	2.8
Mycoplasma pneumonia	6	2.4
Chronic mucocutaneous candidiasis	3	1.2
Salmonella diarrhea	3	1.2
Sepsis (<i>Pseudomonas</i> , pneumococcus, <i>H. influenzae</i> , Listeria)	3	1.2
Campylobacter enteritis	3	1.2
Meningitis (<i>H. influenzae</i> , pneumococcus, and pseudomonas)	2	<1
Osteomyelitis	2	<1
Septic arthritis	2	<1
Recurrent parotitis	1	<1
Pyoderma gangrenosum	1	<1
Nocardia brain abscess	1	<1
Anaerobic leg infection leading to amputation	1	<1
HIV infection	1	<1
Cryptococcal lung abscess	1	<1
Viral myocarditis	1	<1
Cytomegalovirus, intestinal infection	1	<1
<i>Microbacterium avium</i> , lung	1	<1
Fatal measles encephalitis	1	<1
Mycoplasma joint infection	1	<1
Psoas abscess (<i>Escherichia coli</i> and Bacteriodes)	1	<1
Pelvic abscess after appendectomy, unknown organism	1	<1