

# Best of immunodéprimés / immunomodulés



**Dr Valérie Martinez-Pourcher**

Hôpital Antoine Béclère  
INSERM 996  
Clamart



**Infection VIH**



# Faut-il dépister le VIH aux urgences?



- Dépistage non ciblé du VIH promu par les Agences de Santé
- But: évaluation de l'impact de Santé Publique d'un dépistage du VIH non ciblé dans les SAU
- Etude interventionnelle conduite dans 29 SAU entre 05/2009 et 08/2010 (18 à 64 ans)
- Critères de jugement:
  - nombre de patients testés vs population d'IdF
  - proportion de nouveaux diagnostics vs les cas rapportés dans le réseau national de surveillance

- 138 691 visites, 78 411 patients éligibles, **12 754 testés**
- Caractéristiques identiques à la pop générale

**Table 3. Proportion of New HIV Diagnoses in EDs According to Risk Group**

Risk Group	New HIV Diagnoses	
	No.	No. (%) [95% CI]
All	18	12 754 (0.14) [0.08-0.22]
Heterosexuals born in sub-Saharan Africa	10	890 (1.12) [0.54-2.08]
Men	3	444 (0.68) [0.14-1.96]
Women	7	446 (1.57) [0.63-3.20]
Other heterosexuals born abroad	1	1768 (0.06) [0.001-0.31]
French heterosexuals	0	8430
MSM	7	268 (2.61) [1.06-5.31]

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; EDs, emergency departments; MSM, men who have sex with men.

Table 4. Characteristics of Patients With New HIV Diagnoses in EDs or National HIV Case Surveillance

Variable	New HIV Diagnoses <sup>a</sup>	
	In EDs <sup>b</sup> (n=18)	National HIV Case Surveillance <sup>c</sup> (n=3008)
Age, mean [95% CI], y	32.9 [28.4-37.4]	37.3 [36.8-37.7]
Previous HIV test	13 (72.2) [46.5-90.3]	1519 (50.5) [48.7-52.3]
HIV-related symptoms	8 (44.4) [21.5-69.2]	1024 (34.0) [32.3-35.8]
CD4 lymphocyte count		
<200	5 (27.8) [9.7-53.5]	424 (14.1) [12.9-15.4]
200-350	3 (16.7) [3.6-41.4]	284 (9.4) [8.4-10.5]
>350	4 (22.2) [6.4-47.6]	634 (21.1) [19.6-22.6]
Unknown	6 (33.3) [13.3-59.0]	1667 (55.4) [53.6-57.2]
Risk group		
MSM	7 (38.9) [17.3-64.2]	1031 (34.3) [32.6-36.0]
Heterosexual women		
Born abroad	7 (38.9) [17.3-64.2]	885 (29.4) [27.8-31.1]
Born in sub-Saharan Africa	7 (38.9) [17.3-64.2]	811 (26.9) [25.4-28.6]
Heterosexual men		
Born abroad	4 (22.2) [6.4-47.6]	640 (21.3) [19.8-22.8]
Born in sub-Saharan Africa	3 (16.7) [3.6-41.4]	567 (18.8) [17.5-20.3]
Heterosexual men born in France	0	215 (7.1) [6.3-8.1]
Heterosexual women born in France	0	186 (6.2) [5.3-7.1]
Other or unknown	0	21 (0.7) [0.4-1.1]



- 1<sup>ère</sup> étude faite pour évaluer l'impact de Santé Publique du dépistage non ciblé dans les Services d'Urgences
- Dépistage faisable
- Bénéfice du dépistage non ciblé modeste: 18 cas!

Pour gagner en coût/efficacité, **CIBLER les hommes entre 18 et 45 ans et les patients originaires d'Afrique sub-saharienne**

# Après le préservatif, la PrEp... (Partners Pre-Exposure Prophylaxis)

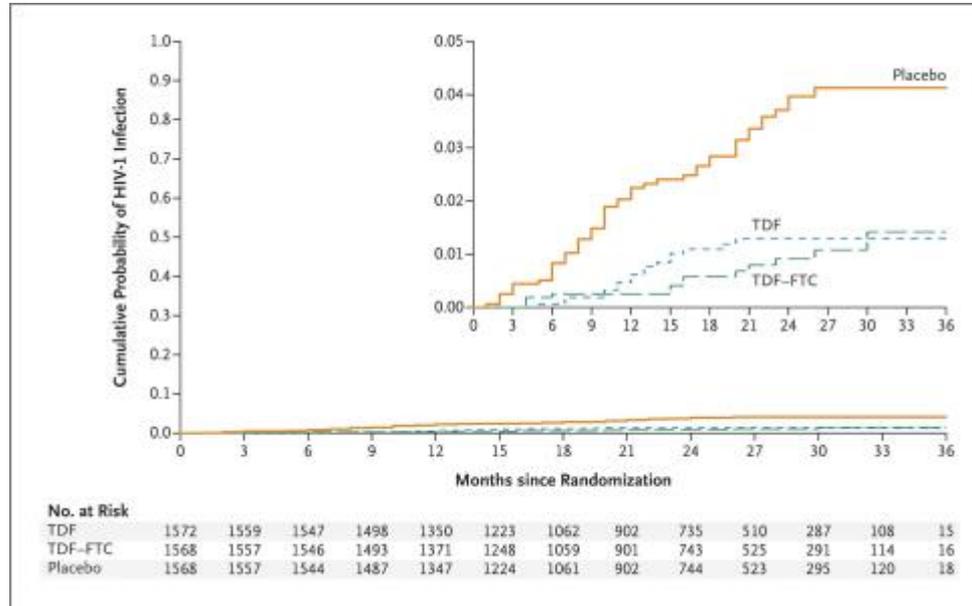


- Etude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle
- dans une stratégie de prophylaxie pré-exposition chez les hétérosexuels hommes et femmes, en Afrique de l'Est dans le cas de couples séro-discordants
- avec 3 groupes (trt quotidien par VO)
  - groupe placebo
  - groupe TDF
  - groupe TDF-FTC

**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Study Group and HIV-1 Serostatus\***

Characteristic	TDF (N=1584 couples)		TDF-FTC (N=1579 couples)		Placebo (N=1584 couples)	
	Seronegative Partner	Seropositive Partner	Seronegative Partner	Seropositive Partner	Seronegative Partner	Seropositive Partner
Male sex — no. (%)	986 (62)	598 (38)	1013 (64)	566 (36)	965 (61)	621 (39)
Age — no. (%)						
18–24 yr	184 (12)	268 (17)	177 (11)	287 (18)	172 (11)	273 (17)
25–34 yr	721 (46)	657 (41)	690 (44)	636 (40)	688 (43)	629 (40)
35–44 yr	480 (30)	474 (30)	498 (32)	460 (29)	513 (32)	506 (32)
≥45 yr	199 (13)	185 (12)	214 (14)	396 (25)	211 (13)	173 (11)
Education — yr						
Median	7	7	7	7	7	7
Range	4–10	4–9	4–10	4–9	4–10	4–9
Any monthly income — no. (%)	1275 (80)	1069 (67)	1236 (78)	1052 (67)	1259 (79)	1079 (68)
Any sex with outside partner in prior month — no. (%)	150 (9)	84 (5)	134 (8)	306 (19)	122 (8)	100 (7)
CD4 cell count — cells/mm <sup>3</sup>						
Median	NA	491	NA	497	NA	499
Range	NA	370–661	NA	380–664	NA	375–663
HIV-1 plasma RNA — log <sub>10</sub> copies/mL						
Median	NA	3.9	NA	3.9	NA	3.9
Range	NA	1.2–4.5	NA	1.1–4.5	NA	1.2–4.5
Circumcised (men only) — no./total no. (%)	533/986 (54)	195/598 (33)	540/1013 (53)	177/566 (31)	509/965 (53)	202/621 (33)
Using contraception (women only) — no./total no. (%)	261/598 (44)	290/986 (29)	275/566 (49)	324/1013 (32)	299/621 (48)	321/621 (52)
Pregnant — no./total no. (%)	0/598	152/986 (15)	0/566	135/1013 (13)	0/621	128/963 (13)
Infection with <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , or <i>Trichomonas vaginalis</i> — no./total no. (%)	86/1551 (6)	117/1510 (8)	93/1557 (6)	122/1525 (8)	126/1550 (8)	137/1534 (9)
Syphilis seropositivity — no./total no. (%)	55/1549 (4)	73/1576 (5)	40/1572 (3)	52/1573 (3)	62/1569 (4)	73/1571 (5)
HSV-2 seropositivity — no./total no. (%)	835/1586 (53)	NA	814/1507 (54)	NA	875/1512 (58)	NA

# Analyse de Kaplan-Meier en ITT



Réduction du risque de 67% (TDF) et 75% (TDF-FTC)

Subgroup	TDF no. of events/total no. (rate per 100 person-yr)	TDF-FTC	Placebo	Hazard Ratio (95% CI), TDF vs. Placebo	P Value	Hazard Ratio (95% CI), TDF-FTC vs. Placebo	P Value
Overall	17/1579 (0.65)	13/1376 (0.50)	52/1578 (1.99)	0.33 (0.19-0.56)	<0.001	0.25 (0.13-0.43)	<0.001
Modified intention-to-treat population	17/1584 (0.84)	16/1579 (0.61)	58/1584 (2.22)	0.38 (0.23-0.62)	<0.001	0.27 (0.16-0.48)	<0.001
Intention-to-treat population					0.65		0.24
Sex of HIV-1-seronegative partner							
Male	9/984 (0.56)	4/1010 (0.24)	24/959 (1.49)	0.37 (0.17-0.80)		0.16 (0.06-0.46)	
Female	8/595 (0.81)	9/566 (0.95)	28/619 (2.81)	0.29 (0.13-0.63)		0.34 (0.16-0.72)	
Age of HIV-1-seronegative partner					0.79		0.06
<25 yr	3/184 (1.07)	6/177 (2.34)	10/170 (4.04)	0.28 (0.08-1.01)		0.59 (0.21-1.61)	
≥25 yr	14/1395 (0.60)	7/1399 (0.30)	42/1408 (1.78)	0.34 (0.18-0.61)		0.17 (0.07-0.37)	
Unprotected sex with study partner during past mo					0.05		0.77
No	14/1138 (0.72)	8/1161 (0.40)	30/1170 (1.50)	0.47 (0.25-0.89)		0.27 (0.12-0.58)	
Yes	3/441 (0.46)	5/415 (0.78)	22/408 (3.60)	0.13 (0.04-0.44)		0.22 (0.08-0.58)	
Country					0.94		0.46
Kenya	7/699 (0.61)	7/697 (0.60)	22/694 (1.90)	0.32 (0.14-0.74)		0.31 (0.13-0.74)	
Uganda	10/880 (0.69)	6/879 (0.41)	30/884 (2.07)	0.33 (0.16-0.68)		0.20 (0.08-0.48)	
Circumcision status of HIV-1-seronegative men					0.54		0.42
Circumcised	6/542 (0.70)	3/543 (0.34)	13/512 (1.52)	0.46 (0.17-1.20)		0.22 (0.06-0.79)	
Uncircumcised	3/440 (0.40)	1/467 (0.12)	11/447 (1.45)	0.28 (0.08-1.00)		0.09 (0.01-0.68)	
Plasma HIV-1 RNA level of HIV-1-seropositive partner					0.39		0.79
<50,000 copies/ml	13/1277 (0.61)	9/1279 (0.42)	32/1263 (1.51)	0.40 (0.21-0.76)		0.28 (0.13-0.58)	
≥50,000 copies/ml	4/269 (0.90)	4/271 (0.90)	18/289 (3.93)	0.23 (0.06-0.69)		0.23 (0.08-0.68)	
CD4 count of HIV-1-seropositive partner					0.03		0.39
250-349 cells/mm <sup>3</sup>	8/312 (1.56)	4/297 (0.78)	10/299 (1.95)	0.79 (0.31-2.01)		0.39 (0.12-1.26)	
≥350 cells/mm <sup>3</sup>	9/1267 (0.43)	9/1279 (0.43)	42/1279 (2.01)	0.21 (0.10-0.44)		0.21 (0.10-0.44)	

Hazard Ratio d'infection par le VIH en analyse globale ou sous-groupes

# Cryptocoque : quand traiter le VIH?

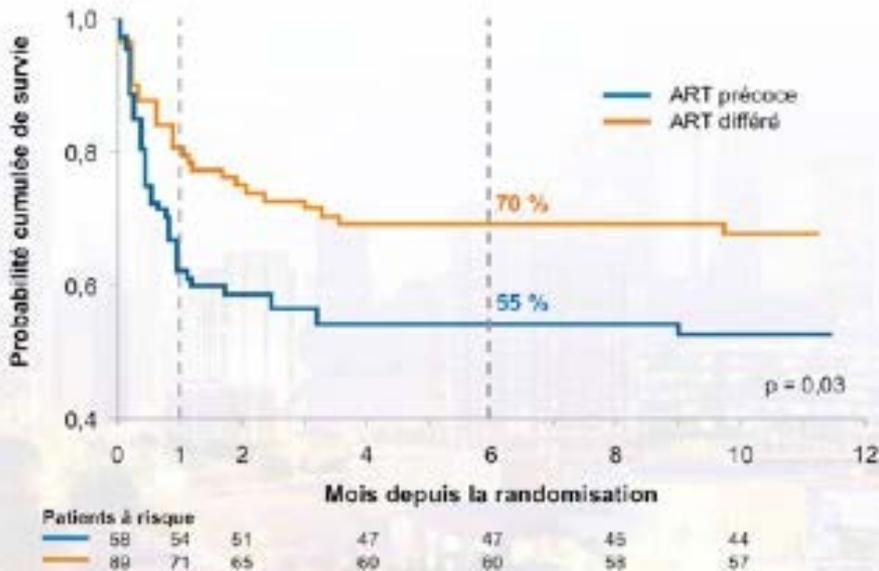


- Méningites à cryptocoque: 25% de la mortalité liée au SIDA en Afrique
- Délai optimal d'introduction des ART dans cette indication reste débattu
- Hypothèse des bénéfices du traitement précoce sur la survie

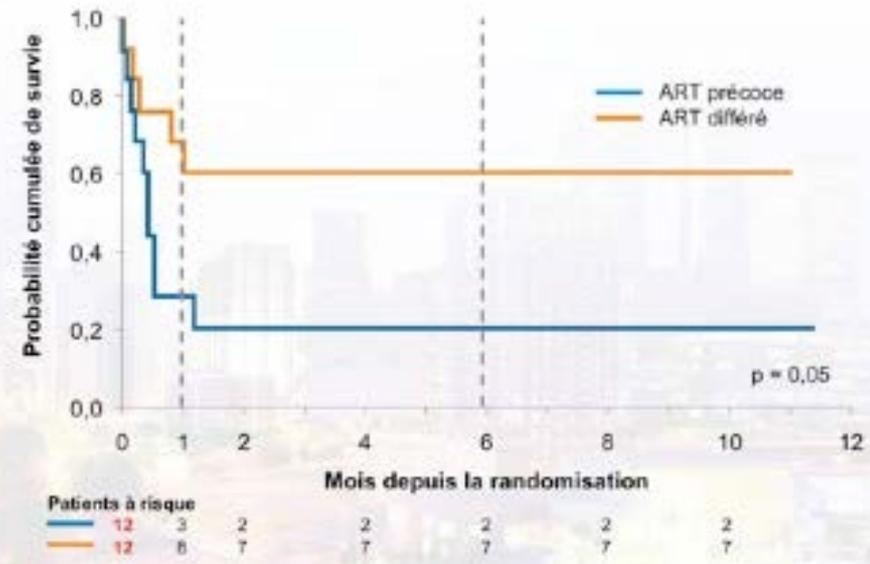
**500 prévus  
n=177, randomisés 1:1  
150 en Uganda et 27 en Afrique du Sud  
avant l'arrêt prématuré de l'étude sur la demande du DSMB**

- Etude COAT (Cryptococcal Optimal ART Timing) : patients randomisés, médiane de survie à 26 semaines (1-2 semaines avant la demande de l'hôpital) versus trt différé (à la demande du diagnostic) en terme de survie à 26 semaines
- Traitement classique : amphotéricine B+fluconazole 800 mg/j 14 jours puis fluconazole (800 mg jusqu'à S3, 400 mg jusqu'à S8 puis 200 mg en prophylaxie secondaire) avec une médiane de 3 PL

## Survie globale



## Survie globale des patients avec un glasgow < 15



- **Traitement différé meilleur** surtout Glasgow < 15 et cellules LCR < 5
- RR IRIS = 1,7 (IC95% 0,65-4,54) avec traitement précoce

## Les auteurs recommandent

- traitement précoce et optimal de la méningite
  - LCR à J15
  - diminuer le fluconazole à 400 mg
  - introduire les ARV à partir de S4





# Hématologie et allogreffe de MO



# A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Mohamed A Kharfan-Dabaja, Michael Boeckh, Marissa B Wilck, Amelia A Langston, Alice H Chu, Mary K Wloch, Don F Guterwill, Larry R Smith, Alain P Rolland, Richard T Kenney

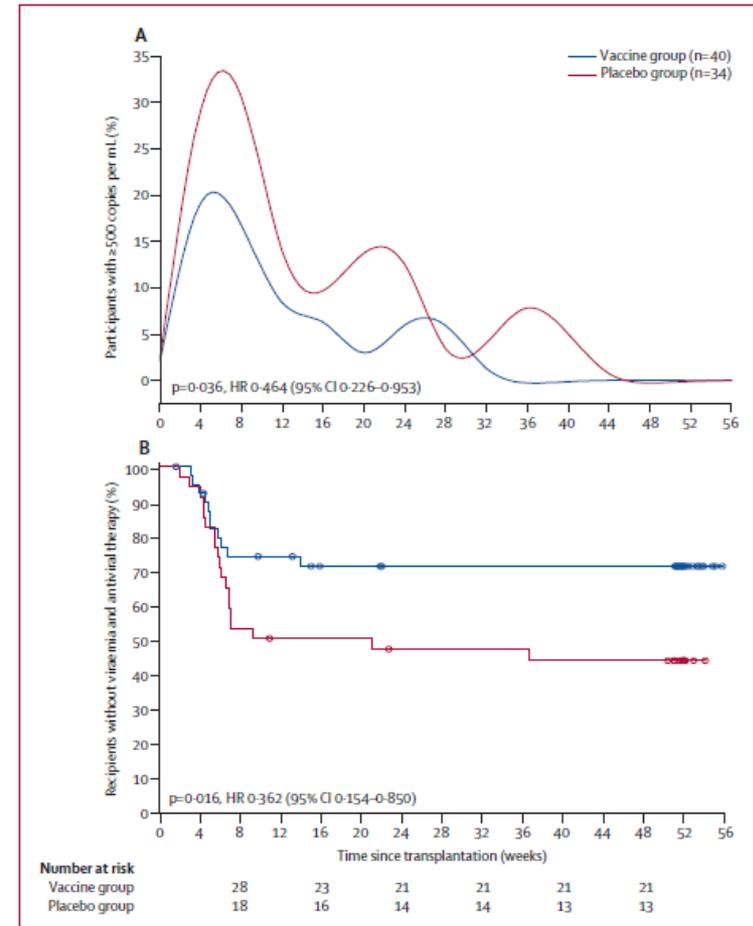
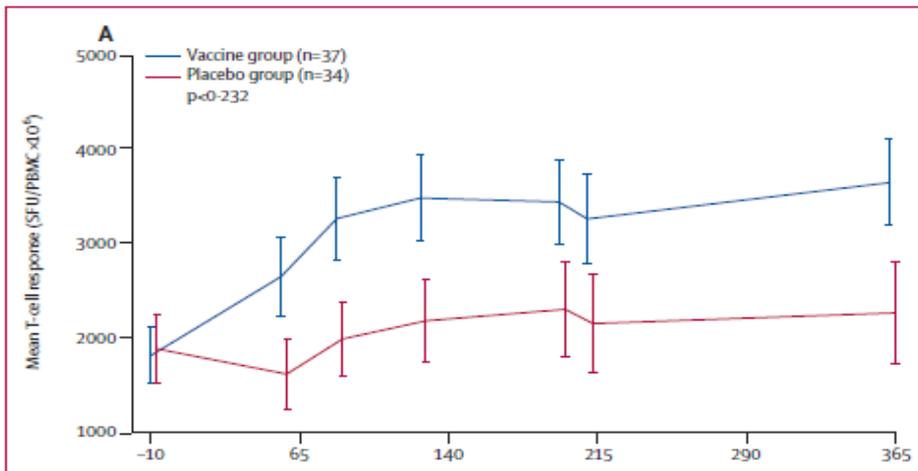


- 50-80% d'infection ou de réactivation CMV après transplantation: prophylaxie limitée
- Etude randomisée double bras, placebo, de phase II, 16 centres USA, 06/06-12/09, 18/65 ans, HLA matched ou non
- Vaccin plasmidique encodant gp B et pp65
- Schéma vaccinal/placebo
  - Donneur: 3 x avant don (2-21 j avant recueil de CSH)
  - Receveur: 1 x avant (J-5/J-3) et 3 x après entre J21 et J42 selon plaquettes, J84 et J196.
- Suivi à J56, 84, 126, 196, 210 et 365 j après allogreffe
- **Critère primaire de jugement:** Tolérance du vaccin, virémie CMV (> 500 copies/ml) avec trt
- **Critère secondaire de jugement :** immunogénicité du vaccin (Elispot et Elisa)

	Vaccine group	Placebo group
<b>Haemopoietic stem-cell transplant recipients</b>		
n	48	46
Age (years)	49.8 (9.8, 25-63)	48.5 (13.6, 23-72)
Sex (male)	22 (46%)	27 (59%)
Primary diagnosis		
Acute myelogenous leukaemia	18 (38%)	12 (26%)
Non-Hodgkin lymphoma	9 (19%)	8 (17%)
Acute lymphoblastic leukaemia	5 (10%)	8 (17%)
Myelodysplastic syndrome	6 (13%)	6 (13%)
Chronic myelogenous leukaemia	3 (6%)	2 (4%)
Hodgkin's lymphoma	1 (2%)	2 (4%)
Other	6 (13%)	8 (17%)
Karnofsky performance score	88.8 (9.4, 70-100)	86.0 (14.0, 40-100)
Donor cytomegalovirus status		
Seropositive	26 (54%)	27 (59%)
Seronegative	22 (46%)	19 (41%)
Donor transplant source		
Matched-related donor	29 (60%)	23 (50%)
Matched-unrelated donor	15 (31%)	21 (46%)
Mismatched donor (related or unrelated)	4 (8%)	2 (4%)
CD34 cell dose (x10 <sup>6</sup> cells per kg)	8.4 (4.6, 2-22)*	7.1 (3.4, 1-16)†
Stem cell source		
Peripheral blood	47 (98%)	44 (96%)
Bone marrow	1 (2%)	2 (4%)
Conditioning regimen		
Myeloablative	36 (75%)	35 (76%)
Reduced intensity or non-myeloablative	12 (25%)	11 (24%)
Anti-thymocyte globulin in conditioning regimen		
Yes	4 (8%)	5 (11%)
No	44 (92%)	41 (89%)
<b>Donors</b>		
n	6	8
Age (years)	55.2 (9.1, 45-66)	43.9 (13.9, 23-65)
Sex (male)	1 (17%)	2 (25%)
Cytomegalovirus serostatus		
Seropositive	6 (100%)	6 (75%)
Seronegative	0	2 (25%)



- Taux de virémie CVM < dans le groupe vaccin (p=0,008)
- Temps jusqu'au 1<sup>er</sup> épisode de virémie CVM plus élevé dans le groupe vaccin et durée de virémie inférieure
- Tolérance : tous les receveurs ont eu au moins un E<sup>2</sup> durant le trt, grade <2
- Pas de différence en terme de prise de greffe, DC à 1 an, ou infection secondaire



**Figure 3:** (A) Prevalence of cytomegalovirus viraemia at 4 week intervals<sup>29</sup> and (B) Kaplan-Meier analysis of time to the composite endpoint of viraemia and cytomegalovirus-specific antiviral therapy (circles are censored events)  
HR=hazard ratio.

# Pro-adrénomédulline: une version moderne de la CRP chez les patients fébriles en hématologie!



- Diagnostic différentiel entre fièvre liée aux infections et autres causes difficile
- PCT: biomarqueur prédictif de sepsis
- Pro-ADM: 1 étude comme facteur pronostique chez les patients critiques avec sepsis
- **Première étude comparant pro-ADM et PCT pour la prédiction et le diagnostic d'infection chez les patients fébriles avec hémopathie**
- Etude monocentrique de 06/09 à 12/10, n=340
  - Mesure H24 de la fièvre et entre 4-7 j après
  - Comparaison sepsis, SIRS, bactériémie, infection bactérienne localisée et absence d'infection
- Limite de détection
  - Pro-ADM <0,05 nmol/l
  - PCT <0,06 ng/ml

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Hematologic Malignancy (N = 340)**

Characteristic	Patients
Median age, y (range)	59 (4–92)
Male sex	190 (56)
Race	
White	241 (71)
Black	31 (9)
Hispanic	51 (15)
Asian	11 (3)
Others	6 (2)
Underlying cancer	
Acute myeloid leukemia	142 (42)
Lymphoma	71 (21)
Acute lymphoid leukemia	29 (9)
Multiple myeloma	26 (8)
Chronic lymphoid leukemia	24 (7)
Chronic myeloid leukemia	10 (3)
Stem cell transplant	91 (27)
Median WBC at onset of fever, (range)	1.0 (0–133.3)
Median ANC at onset of fever, (range)	0.76 (0–36.3)
Median platelet count at onset of fever (range)	29.0 (1.0–458.0)
Median creatinine level at onset of fever (range)	0.8 (0.3–5.0)
Neutropenia at onset of fever (<500/ $\mu$ L)	197 (58)
Neutropenia during the enrollment period (<500/ $\mu$ L)	232 (68)
Sepsis	262 (77)
Definite sepsis	103 (30)
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	159 (47)
Documented infection	143 (42)
Bloodstream infection (BSI)	54 (16)
Bacteremia	52 (15)
Fungemia <sup>a</sup>	4 (1)
Localized infection	89 (26)
Bacterial	81 (24)
Fungal <sup>b</sup>	15 (4)
Viral <sup>c</sup>	2 (0.6)
Median total duration of antimicrobial therapy, days (range)	16 (0–96)
Response to antimicrobial therapy within 96 h	
Eradication of bacteremia	242 (71)
Defervescence	293 (86)
Overall mortality	36 (11)

<sup>a</sup>Values are No. (%) unless otherwise indicated.

- Médiane PCT

- > si sepsis, SIRS qu'en l'absence de sepsis
- < en cas d'infection non documentée
- Pas de différence entre infection



**Pro-ADM**

bio-marqueur pronostique et diagnostique d'infection  
 prédicteur d'infection localisée  
 Différencie sepsis et SIRS

**PCT**

mieux si infection à BGN ou prédiction de l'absence de sepsis

**Pro-ADM et PCT**

indicateurs de réponse au traitement

- Pro-

- > SI
- > pa

- Si ne signi infection

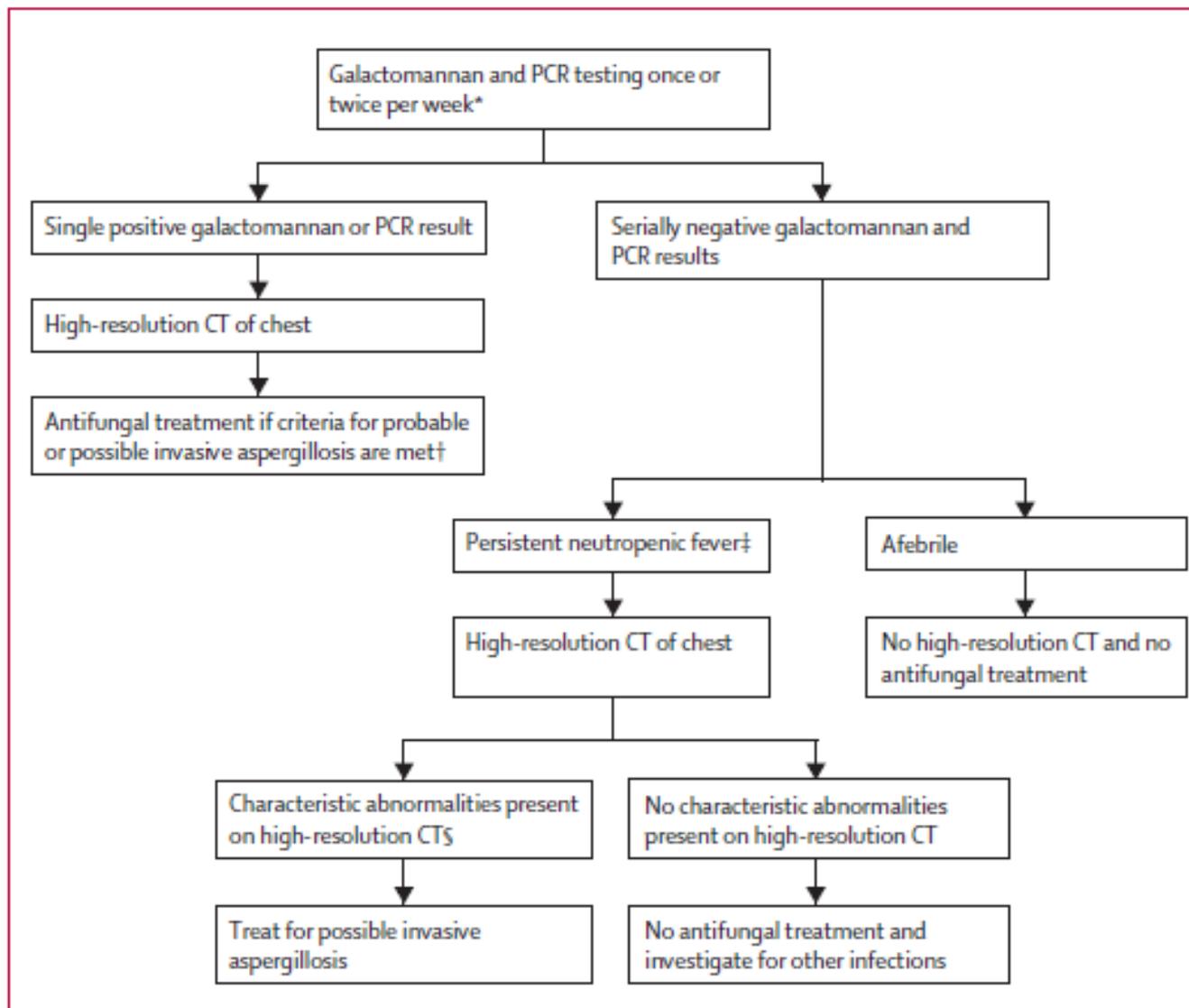
- Suivi à 4-7 j, PCT et pro-ADM diminuent en cas de réponse

Definite sepsis    SIRS    Non-sepsis    BSI    Localized bacterial infection    Non-infection

# Aspergillose: comment faire mieux??



- Aspergillose invasive : délai diagnostique, décision de traitement antifongique, risque de DC
- Etude randomisée, contrôlée ouverte, comparant efficacité et tolérance de 2 stratégies chez les patients hématologiques à haut risque:
  - Biomarqueurs : PCR-galactomannane
  - Standard : histologie et culture
- Inclusion : >18 ans, allogreffe de moelle ou chimiothérapie intensive de consolidation/induction pour LAL ou LAM
- 7 centres Australiens entre le 30 Septembre 2005 et 19 Novembre 2009
- **Critère primaire de jugement** : proportion de patient recevant au moins un traitement antifongique empirique durant les 26 semaines après la randomisation.
- Critère de jugement secondaire : mortalité, incidence d'une aspergillose invasive possible, probable ou prouvée, fréquence des E<sup>2</sup> hépatiques et néphrologiques et nombre de traitement antifongique empirique
  - N= 122 diagnostic standard
  - N= 118 biomarqueur



**Figure 1: Diagnostic and treatment algorithm for the biomarker-based diagnostic strategy**

\*Frequency of testing depended on whether the patient was treated as an inpatient or an outpatient. †Irrespective of persistent neutropenic fever. ‡Despite use of broad-spectrum antibiotics and with no other cause identified. §Defined as dense, well-circumscribed lesion or lesions (larger than 1 cm diameter) with or without a halo sign, air-crescent sign, or cavity.<sup>16</sup>

- Nbre total de trt empirique significativement plus important dans le groupe standard sans différence d'incidence d'aspergillose invasive prouvée.

- 55% des formes probables ou possibles dans le groupe bioM. absence de fièvre

- Aucun patient avec d'aspergillose

- En stan

- 26% ... empirique aurait ... diagnostiqués 4 j plus tôt (IQI ...-9)

- 83% de ceux décédés d'aspergillose invasive avec une médiane de 7 jours (6-35)

**BioM: efficace pour réduire l'utilisation de traitement antifongique**  
**52% sans erreur de diagnostic d'aspergillose invasive**

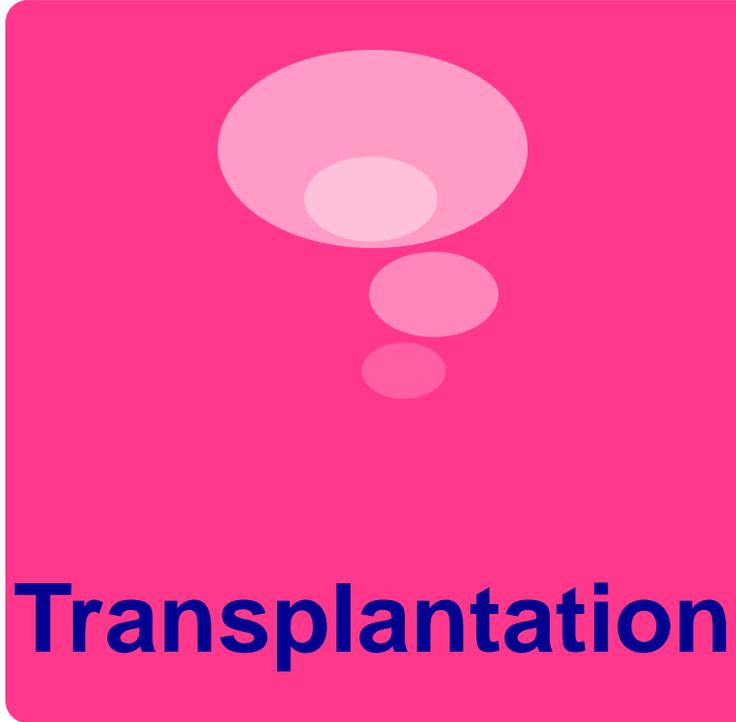


	Standard	BioM	Incidence	p value
Incidence of other invasive fungal disease†				
Proven	4 (3%)	5 (4%)	..	0.75
Probable	0	1 (1%)	..	0.49
Disseminated mucormycosis	0	2 (2%)	..	0.24
Disseminated candidiasis	0	2 (2%)	..	0.24
Disseminated aspergillosis	1 (1%)	1 (1%)	..	1.0
Other invasive fungal disease	0	16 (14%)	-14% (-20 to -7)	<0.0001
Possible	0	6 (5%)	-5% (-9 to -1)	0.013
Probable	6 (5%)	3 (3%)	2% (-2.5 to 7.3)	0.5
Proven	12 (10%)	5 (-4 to 14)	5% (-4 to 14)	0.31
Total	18 (15%)	14 (12%)	2% (-4 to 6)	0.002

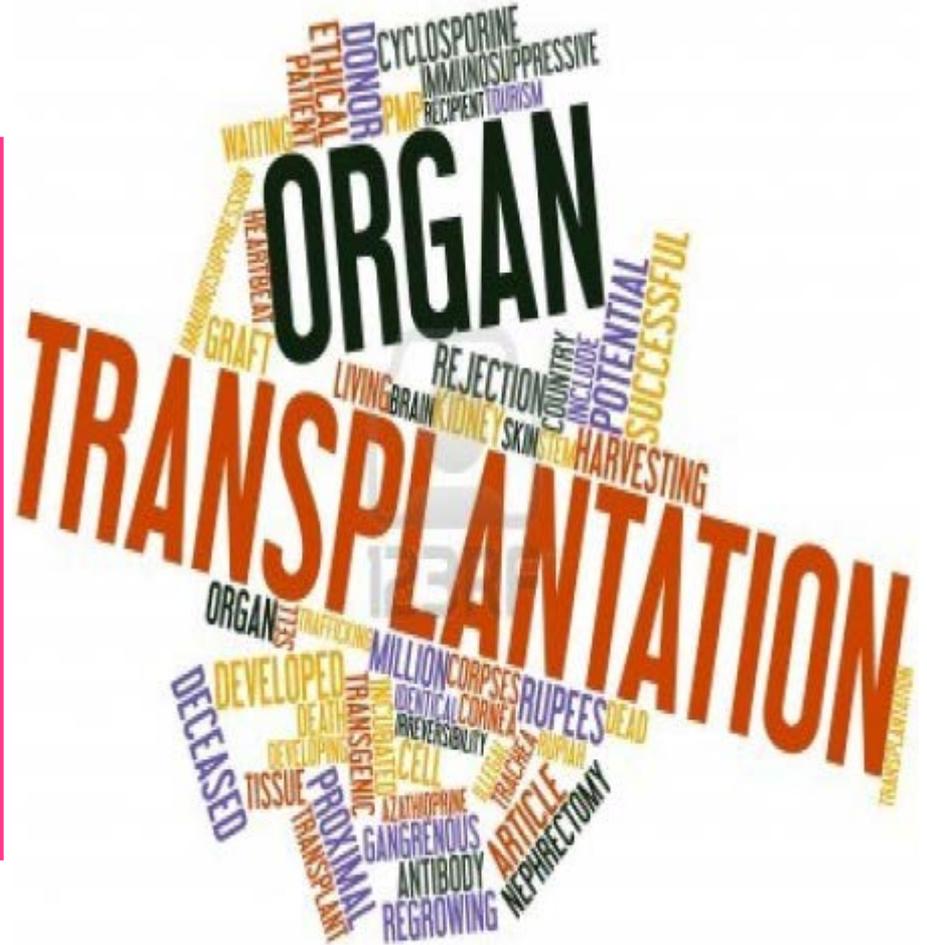
Data are n (%). Results for possible other invasive fungal disease are not shown because cases were not individually identified by microscopic or culture methods. \**Scedosporium prolificans* fungaemia (n=1), disseminated mucormycosis (*Rhizopus* sp; n=1). †*Candida guilliermondii* (n=1), *Candida glabrata* (n=3), *Candida krusei* (n=1), *Candida parapsilosis* (n=1), *Rhizopus* sp (n=1), *Rhizopus microsporus* (n=1), *S prolificans* (n=1), *Exserohilum* sp (n=1).

**Table 2: Empirical treatment with antifungal drugs, mortality, and incidence of invasive fungal infections through 26 weeks of follow-up**

64% dans le groupe diagnostic standard traités de manière empirique ont eu des dosages répétés négatifs de bioM



# Transplantation



# Après le Quantiféron-TB, le Quantiféron-CMV....



- Maladie CMV: 25%-35% des D+/R- dans la première année
- Objectif : déterminer l'utilité du suivi des réponses CMV pour prédire le risque de CMV après arrêt de la prophylaxie sur une cohorte D+/R-, 04/08-03/11
- Quantiféron-CMV : réponses à de nb épitopes de protéines de pp65, pp50, gp B et IE-1 à 3 points
  - arrêt prophylaxie
  - 3-6 m post-transplantation
  - 1 et 2 m après
- Suivi: 12 m

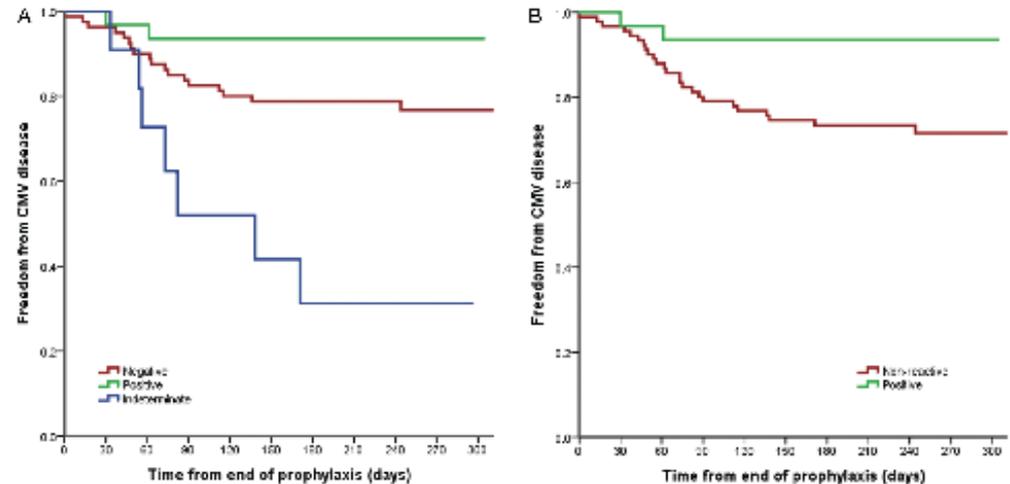
	Total (N= 127)	CMV Disease (n= 28)	No CMV Disease (n= 99)	P Value
Age, y, mean (SD)	50.0 (12.8)	51.4 (13.8)	49.6 (12.8)	.66
Sex, M/F, No.	87/40	18/10	69/30	.58
Type of transplant				.08
Kidney	66 (53.5%)	11 (39.3%)	55 (57.6%)	
Kidney-pancreas	10 (7.9%)	2 (7.1%)	8 (8.1%)	
Liver	27 (21.2%)	7 (25.0%)	20 (20.2%)	
Lung	14 (11.0%)	5 (17.9%)	9 (9.1%)	
Heart	4 (3.1%)	1 (3.6%)	3 (3.0%)	
Other <sup>a</sup>	4 (3.1%)	2 (7.1%)	2 (2.0%)	
Antiviral prophylaxis <sup>b</sup>				
Intravenous ganciclovir	17 (13.4%)	3 (10.7%)	14 (14.1%)	.57
Valganciclovir	122 (96.1%)	28 (100%)	94 (94.9%)	.22
Oral ganciclovir	9 (7.1%)	2 (7.1%)	7 (7.1%)	.99
Duration of prophylaxis, d, median (SD)	98 (92-178)	124 (98-162)	99 (91-178)	.2
Induction therapy				.37
None	17 (13.4%)	4 (14.3%)	13 (13.1%)	
Basiliximab	80 (62.2%)	10 (35.7%)	50 (50.5%)	
Thymoglobulin	47 (37.0%)	14 (50.0%)	33 (33.3%)	
Abatazumab	3 (2.4%)	0 (0%)	3 (3.0%)	
Maintenance				
Statins	101 (79.6%)	23 (82.1%)	78 (78.6%)	.7
Tacrolimus	113 (89.0%)	24 (85.7%)	89 (90.0%)	.53
Cyclosporin	9 (7.1%)	4 (14.3%)	5 (5.0%)	.1
MV/MPA	103 (81.1%)	22 (78.6%)	81 (82.0%)	.7
Azathioprine	7 (5.5%)	1 (3.6%)	6 (6.1%)	.57
mTOR inhibitors	8 (6.3%)	3 (10.7%)	5 (5.0%)	.3
Other	3 (2.4%)	1 (3.6%)	2 (2.0%)	.63

Data are No. (%) unless otherwise specified.  
 Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; IQR, interquartile range; MPA, mycophenolic acid; mTOR, mammalian target of rapamycin.  
<sup>a</sup> Two small bowel and 2 kidney and liver transplant recipients.  
<sup>b</sup> Seventeen patients received initial intravenous ganciclovir prophylaxis, 4 patients received both valganciclovir and oral ganciclovir.

- 50/127 (39,3%) virémie CMV
- 28/127 (22%) maladie CMV
- Délai: 181 et 209 j post-transplant
  - Pas de CMV sous prophylaxie
- Pas de ≠: type greffe, IMSU, trt antiviral



- ✓ Incidence CMV selon Quantiféron :
  - ✓ 6,4% si Q+
  - ✓ 22.2% si Q-
  - ✓ 58.3% si Q+/- ( $p < 0,001$ )
  - ✓ 26,8% si pool Q- et +/-
- ✓ Virémie CMV et Quantiféron :
  - ✓ 36% si Q+
  - ✓ 31,7% si Q-
  - ✓ 72,7% si Q+/- ( $p=0,013$ )



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves of the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease according to the result of the Quantiferon-CMV assay. A, Positive vs negative vs indeterminate result of the assay (log-rank test,  $P < .001$ ). B, Positive vs nonreactive result of the assay (log-rank test,  $P = .024$ ). Abbreviation: CMV, cytomegalovirus.

- ✓ Effet des IMSU
  - ✓ plus de Q+/- sous thymoglobuline
  - ✓ moins de Q+/- sous corticothérapie

**Le Quantiféron CMV permet de guider la durée de la prophylaxie ou discuter le trt IMSU**



**Biothérapie**



# Association Between Vaccination for Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster Infection Among Older Patients With Selected Immune-Mediated Diseases



- Risque de zona x1,5-2
- Vaccin VZV contre-indiqué si IMSU
- Cohorte rétrospective, Medicare, >60 ans, avec PR, SPA, psoriasis, rhumatisme pso ou MICI, 1/06-12/09
- **Objectifs:** évaluer l'association entre vaccin VZV et risque de zona (42 premiers j et jusqu'à 3,5 ans de suivi)
- n=463 541
  - 4026 SPA
  - 66 751 MICI
  - 11 030 rhum pso
  - 89 565 pso
  - 292 169 PR

**Table 1.** Distribution of Person-Years of Follow-up by Herpes Zoster Vaccination Status and Patient Characteristics Among Medicare Beneficiaries

Patient Characteristics	Person-Years, No.	Vaccination Status, %	
		Vaccinated (10 868 Person-Years)	Unvaccinated (854 609 Person-Years)
Age, y			
60-69	292 723	27.7	33.9
70-79	371 315	51.0	42.8
≥80	201 439	21.3	23.3
Sex			
Women	637 704	72.3	73.7
Men	227 773	27.7	26.3
Race			
Black	65 102	1.4	7.6
White	749 442	93.9	86.5
Other	50 933	4.7	5.9
Type of immune-mediated disease			
Rheumatoid arthritis	557 751	52.2	64.6
Psoriatic arthritis	21 680	2.9	2.5
Psoriasis	161 816	26.3	18.6
Inflammatory bowel diseases	117 263	17.4	13.5
Ankylosing spondylitis	6967	1.2	0.8

- 18 683 vaccinés

# Taux d'incidence selon les trt chez les patients non vaccinés: corticothérapie RR 1,2-2 fois +



**Table 2.** Herpes Zoster Incidence Rate While Unvaccinated by Medication Exposure

Medications, Mutually Exclusive Groups <sup>a</sup>	Without Oral Glucocorticoids		With Oral Glucocorticoids		IR Ratio (95% CI)
	HZ Cases, No.	HZ IR (95% CI)	HZ Cases, No.	HZ IR (95% CI)	
Any anti-TNF <sup>b</sup>	741	12.6 (11.8-13.6)	627	23.0 (21.3-24.9)	1.8 (1.6-2.0)
Adalimumab	100	12.1 (9.9-14.7)	96	21.7 (17.7-26.5)	1.8 (1.4-2.4)
Etanercept	151	11.5 (9.8-13.5)	122	21.5 (18.0-25.6)	1.9 (1.5-2.4)
Infliximab	490	13.2 (12.1-14.4)	406	23.8 (21.6-26.2)	1.8 (1.6-2.1)
Other anti-TNFs	<11	15.5 (7.8-31.1)	<11	31.3 (14.1-69.6)	2.0 (0.7-5.8)
Any non-TNF biologics <sup>b</sup>	107	14.0 (11.6-16.9)	119	18.7 (15.6-22.3)	1.3 (1.0-1.7)
Abatacept	53	12.1 (9.2-15.8)	62	17.1 (13.3-22.0)	1.4 (1.0-2.0)
Fituximab	46	17.1 (12.6-22.4)	52	20.2 (15.4-26.5)	1.2 (0.8-1.8)
Nonbiologic DMARDs without biologics	1184	10.8 (10.2-11.4)	1179	18.6 (17.6-19.7)	1.7 (1.6-1.8)
Methotrexate <sup>c</sup>	744	10.2 (9.5-10.9)	766	18.3 (17.0-19.6)	1.8 (1.6-2.0)
All other non-methotrexate DMARDs <sup>d</sup>	440	11.9 (10.8-13.1)	413	19.2 (17.5-21.2)	1.6 (1.4-1.8)

Abbreviations: DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; HZ, herpes zoster; IR, incidence rate per 1000 person-years; IR ratio, crude incidence rate ratio comparing glucocorticoid exposed to unexposed in each medication group; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>Classified using the following hierarchy: anti-TNF biologics with or without nonbiologic DMARDs; non-TNF biologics with or without nonbiologic DMARDs; nonbiologic DMARDs without biologics.  
<sup>b</sup>Regardless of use of nonbiologic DMARDs.  
<sup>c</sup>Regardless of use of other nonbiologic DMARDs.  
<sup>d</sup>Alone or in combination.

J0-J42

N=7 780 avec données

- 11 cas zona soit 7,8 cas/100 pers-an
- n=633 sous biologiques dont 551 anti-TNF: 0 cas de VZV
- 1 seul cas de varicelle mais pas d'exposition IMSU

■ >J42: 138 zona soit 6,7 cas/100 pers-an

**Table 3.** Herpes Zoster Incidence Rate for Unvaccinated and After Vaccination<sup>a</sup>

	>42 Days Since Vaccination	Unvaccinated
--	----------------------------	--------------

Overall  
 Medications, mutually exclusive groups<sup>b</sup>  
 Biologics, regardless of concomitant DMARDs  
 Anti-TNF therapies  
 DMARDs, without biologics but regardless of concomitant DMARDs  
 Oral glucocorticoids alone

Abbreviation: DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs.  
<sup>a</sup>More than 42 days after vaccination.  
<sup>b</sup>Classified using the following hierarchy: biologics with or without DMARDs; DMARDs only.

## Vaccin VZV et biothérapie

pas de majoration du risque de varicelle ou zona au cours terme  
 Diminution du risque au cours du suivi (médiane 2 ans)  
 Nécessite études randomisés pour efficacité et tolérance

**Table 4.** Adjusted Hazard Ratios for Herpes Zoster Incidence

Patient Characteristics	Definition of HZ Case			
	ICD-9-CM Diagnosis Code + Pharmacy Claim <sup>a</sup>		ICD-9-CM Diagnosis Code Only	
	No. of Cases/Person-Years	HR (95% CI)	No. of Cases/Person-Years	HR (95% CI)
HZ vaccination				
No	9960/855 226	1 [Reference]	16 486/860 907	1 [Reference]
Yes	145/21 436	0.61 (0.52-0.71)	259/21 674	0.67 (0.59-0.75)
Sex				
Female		1 [Reference]		1.21 (1.17-1.26)
Male		1 [Reference]		0.69 (0.64-0.74)
				0.89 (0.83-0.95)
Age				
<65		1 [Reference]		1.02 (0.97-1.07)
65-74		0.94 (0.77-1.13)		1.02 (0.97-1.07)
75-84		1.02 (0.83-1.22)		0.92 (0.83-1.02)
≥85		0.97 (0.93-1.02)		0.97 (0.93-1.02)
DMARDs, exclusive groups <sup>b</sup>				
None		1 [Reference]		1 [Reference]
Nonbiologic DMARDs		1.00 (0.95-1.05)		1.25 (1.20-1.29)
Anti-TNF biologics		1.04 (1.04-1.04)		1.04 (1.04-1.04)
Non-TNF biologics		1 [Reference]		1 [Reference]
None		1.15 (1.08-1.23)		1.10 (1.04-1.16)
None		0.99 (0.86-1.13)		1.05 (0.94-1.16)
None		0.84 (0.80-0.88)		0.86 (0.82-0.89)
Oral glucocorticoid use				
No		1 [Reference]		1 [Reference]
Yes		1 [Reference]		1 [Reference]

Abbreviations: DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; HZ, herpes zoster; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>For acyclovir, famciclovir, and valacyclovir.  
<sup>b</sup>Incremental effect compared with none.  
<sup>c</sup>Classified using the following hierarchy: biologics with or without DMARDs; DMARDs only.

**Hazard ratio associé à la vaccination 0,61 (IC95% 0,52-0,71)**

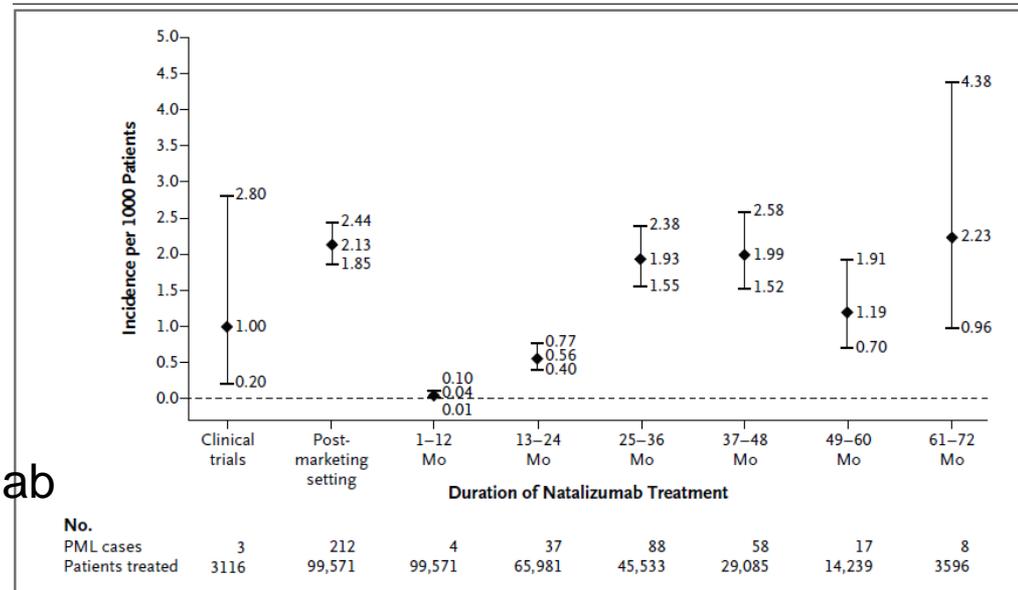
## ORIGINAL ARTICLE

## Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Gary Bloomgren, M.D., Sandra Richman, M.D., Christophe Hotermans, M.D.,  
Meena Subramanyam, Ph.D., Susan Goelz, Ph.D., Amy Natarajan, M.S.,  
Sophia Lee, Ph.D., Tatiana Plavina, Ph.D., James V. Scanlon, Pharm.D.,  
Alfred Sandrock, M.D., and Carmen Bozic, M.D.



- Natalizumab: anticorps anti-4-intégrine humanisé
- Indication: SEP, Crohn
- Retiré en 2005 pour 3 LEMP (1 cas/1000)
- Réintroduit en 2006
- Objectif: estimation du risque de LEMP au cours de la SEP selon 3 FR
  - Sérologie JC
  - Trt IMSU concomittant
  - Durée natalizumab (1-24 et 25-48 m)
- n= 212 cas
- Risque de LEMP
  - Augmentation avec l'exposition
  - Lié au trt IMSU avant natalizumab (34,5 vs 20,3%, pas effet dose ou durée)



**Figure 1.** Incidence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Therapy, According to Duration of Treatment in 12-Month Intervals.

- **Prévalence AC anti-JC** augmente avec âge et < chez la femme: 54,9% (IC95% 53,7-56,2) en pop générale avec SEP

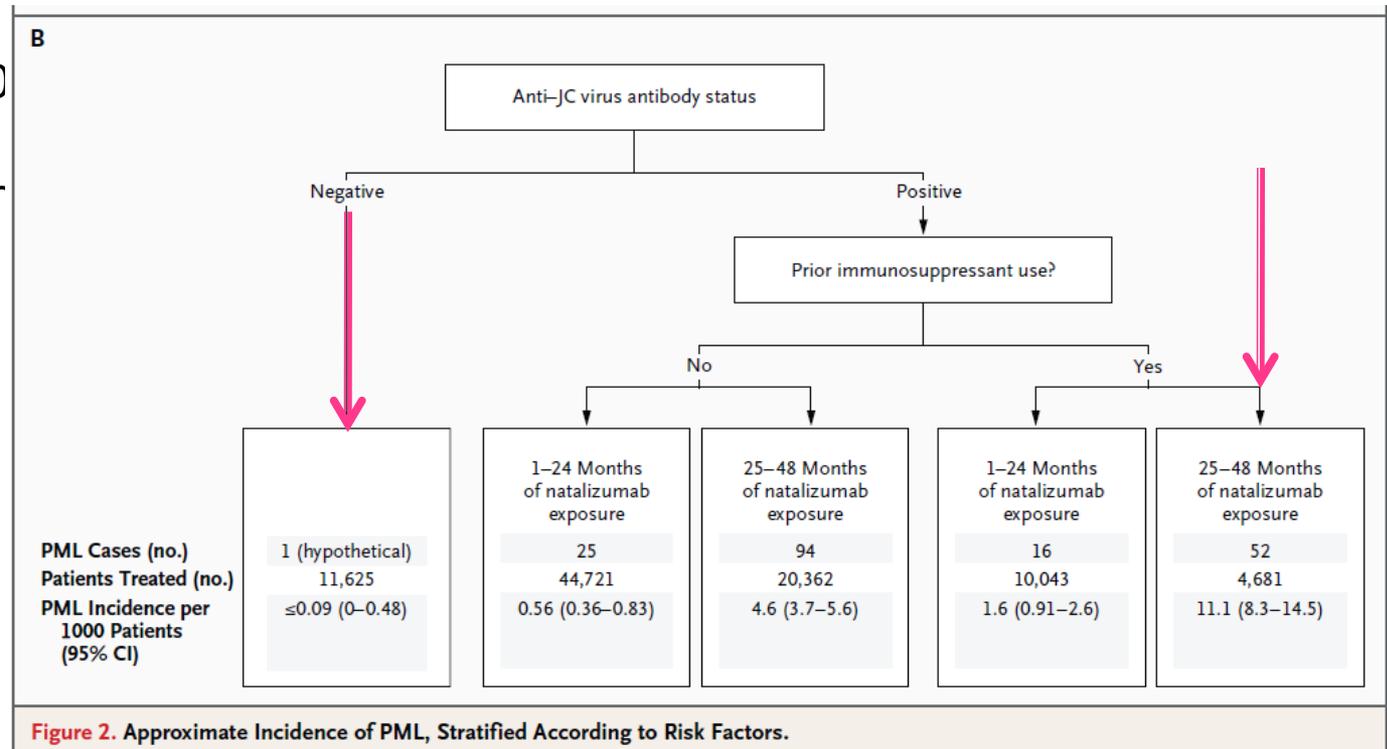


- **SEP + natalizumab + LEMP**= 100% AC JC+ (p<0,001)

- **Incidence estimée de LEMP**

**5 sous-groupes à risque de LEMP**

- 3,87 cas/1000 patients traités avec AC JC+ (IC95% 2,91-5,05)
- <0,09 cas/1000 patients (IC95% 0,32-0,32)
- Réduction d'ur



Algorithme: identification de patients « aptes » à recevoir du natalizumab pour réduire l'incidence des LEMP



## Déficits immunitaires



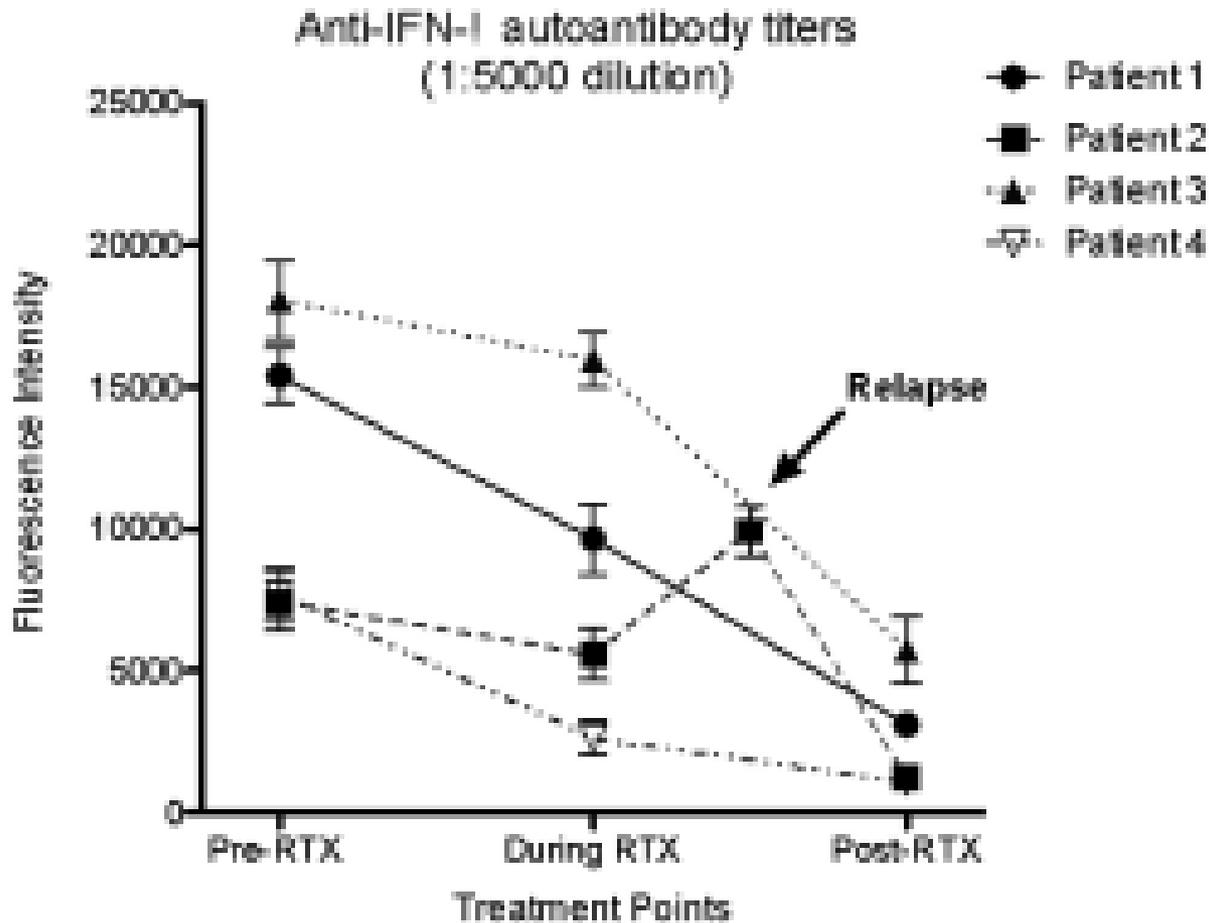
# Anticorps anti-CD20: nouveau trt des mycobactéries atypiques!!!



- Axe IFN- $\gamma$  et IL-12 essentiel pour le contrôle des mycoB
- % élevé d'AC anti-IFN- $\gamma$ : infections à mycoB atypiques et autres IO, sévères et progressives malgré ATB
- + chez 88% des adultes asiatiques(NEJM, 2012)
- Rituximab: 2 indications FDA



**Utilisation du rituximab chez 4 patients réfractaires  
au trt ATB et avec % AC anti-IFN- $\gamma$  élevé**



range
108
259
336
158
424
505
100

Patient 4
60F/Vietnamese
1
Amikacin
Azithromycin
Clarithromycin
Ethambutol
Isoniazid
Levofloxacin
Moxifloxacin
Pyrazinamide
Rifampin
9 over 2 y
2
<i>M. indicus pranii</i>
Bone, muscle, skin

Figure 2. Anti-IFN- $\gamma$  autoantibody titers in relation to treatment with rituximab. (A) IFN- $\gamma$  labeled beads were incubated with subject plasma at 4°C. Fluorescence

## Amélioration

- Clinique avec reprise de pds
  - IgG diminué
  - clairance mycobactérie
  - amélioration radiologique
  - Tolérance

**Vaccinations  
des personnes  
immunodéprimées  
ou aspléniques  
Recommandations**

Collection  
*Avis et Rapports*

- Date du document:  
12/07/2012
- Date de mise en ligne:  
24/04/2013



Prise en charge pratique des patients sous rituximab



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes et virales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

# Merci