# Complications infectieuses des déficits immunitaires

La prévention et le traitement des infections survenant au cours d'un déficit immunitaire doivent être orientés en fonction du type de déficit.

Marie-Olivia Chandesris, Fanny Lanternier, Marc Lecuit, Olivier Lortholary \*

▼infection est la principale complication des états d'immunodépression, parfois aussi la plus redoutable. A chaque type de déficit immunitaire peut être rattaché un profil particulier d'infection, comme en témoigne celui rencontré au stade avancé de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose...], l'une des situations cliniques les plus caricaturales des complications infectieuses induites par un déficit de l'immunité cellulaire.1,2 Pourtant ce profil n'est pas parfaitement transposable à d'autres déficits du même type mais d'une autre origine tels qu'un déficit de l'immunité cellulaire induit par l'utilisation de certains immunosuppresseurs puissants.<sup>3,4</sup> Ce point illustre la difficulté à définir précisément les conséquences infectieuses de chaque type de déficit immunitaire du fait de la multiplicité et de la complexité des facteurs immunologiques impliqués dans la défense anti-infectieuse, et parce que ces facteurs sont altérés de façon variable selon les individus et selon les circonstances causales (déficit immunitaire congénital ou acquis, pathologies associées, déficits combinés) et thérapeutiques. Par souci de clarté et de simplicité, plusieurs grands groupes de déficits immunitaires sont analysés individuellement dans cet article, dans le but de définir des profils particuliers de susceptibilité infectieuse, étant entendu qu'ils peuvent être associés à des degrés variables chez un même individu.

### INFECTIONS ET DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

# Infections et déficits en anticorps/immunoglobulines

Seules les immunoglobulines (Ig) de type IgG, IgA et IgM jouent un rôle dans la défense anti-infectieuse en intervenant principalement à trois niveaux:<sup>5</sup>

- neutralisation des toxines (diphtérie, tétanos);
- bactéricidie vis-à-vis des bactéries à Gram négatif (du genre *Neisseria* surtout, et, à un moindre degré, entérobactéries);
- opsonisation des bactéries pour faciliter leur phagocytose, essentiellement des bactéries à développement extracellulaire rapide: cocci à Gram positif, entérobactéries.

Les IgA, quant à elles, inhiberaient l'adhérence des bactéries aux muqueuses et ainsi l'invasion bactérienne. Elles interviendraient aussi dans la défense antivirale.

La principale conséquence des déficits en anticorps, qu'ils soient congénitaux ou acquis, est la survenue d'infections par des bactéries à multiplication extracellulaire, le plus souvent capsulées, tout particulièrement à *Streptococcus pneumoniæ* et à *Haemophilus influenzæ*. Mais d'autres bactéries du genre *Staphylococcus* ou *Streptococcus* et des entérobactéries sont également impliquées. Ces infections sont récidivantes et touchent principalement la

<sup>\*</sup> Faculté de médecine René-Descartes Paris 5, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Necker-Enfants malades, centre d'infectiologie Necker-Pasteur, 75743 Paris Cedex 15. Courriel : olivier.lortholary@nck.aphp.fr

### CE QUI EST NOUVEAU

- L'augmentation de fréquence des déficits immunitaires iatrogéniques due à l'utilisation croissante de nouvelles molécules antiprolifératives et immunosuppressives et à l'élargissement de leurs indications.
- ·····› L'amélioration de la survie des patients atteints de pathologies malignes, en particulier en hématologie, de maladies inflammatoires chroniques et de déficits immunitaires congénitaux graves a comme corollaire la survenue de complications infectieuses qui n'avaient auparavant pas le temps d'apparaître.
- Des schémas de prise en charge curative et prophylactique des infections opportunistes mieux établis. 14

sphère oto-rhino-laryngée (ORL) et les voies aériennes supérieures et inférieures, conduisant à l'apparition de dilatations des bronches à l'âge adulte puis à une insuffisance respiratoire. Dès lors, une surincidence d'infections à *Staphylococcus* et *Pseudomonas* est aussi notée. Il existe, enfin, une fréquence accrue d'infections digestives à entérobactéries (*Salmonella, Campylobacter, Shigella*) et à

*Giardia intestinalis* (lambliase). Ces infections peuvent mettre en jeu le pronostic vital en cas de dissémination septicémique ou d'atteinte méningée.

Il existe également une susceptibilité, au moins théorique, vis-à-vis des virus neutralisables par les anticorps de type IgA au niveau des muqueuses ou des anticorps sériques. C'est le cas des entérovirus, qui peuvent être la cause de diarrhée chronique et de complications neurologiques à type d'encéphalite. Les infections fungiques ou parasitaires ne sont pas surreprésentées en dehors de *Giardia intestinalis*.

Ces déficits bénéficient d'un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées. 6 Cette substitution assure une réduction significative des épisodes infectieux et de leurs séquelles, en particulier respiratoires, mais doit être maintenue à vie.

Les vaccinations ne sont pas contre-indiquées, mais la réponse humorale vaccinale est soit nulle comme dans la maladie de Bruton, soit faible et imprévisible. Rappelons que dans ce contexte, un contrôle sérologique postvaccinal n'aurait de sens qu'en l'absence de substitution antérieure par immunoglobulines polyvalentes.

### Hypo- et agammaglobulinémies congénitales

Les principales causes sont:5

- l'agammaglobulinémie congénitale ou maladie de Bru-

### Mécanismes immunologiques et complications infectieuses des déficits congénitaux du complément

TYPE DE DÉFICIT	RISQUE INFECTIEUX	CONSÉQUENCES FONCTIONNELLES
■ Voie classique (C1q, r, s, C4, C2)	≈ 20 % Infections à bactéries encapsulées*	Défaut de <i>processing</i> des CI et retard d'activation du C
■ Voie alterne (D, P)	≈ 70 % Infections à <i>Neisseria meningitidis</i>	Défaut d'activation du C en absence d'anticorps spécifique
<b>■</b> C3	≈ 70 % Infections sévères et récurrentes à bactéries encapsulées*	Défaut de <i>processing</i> des CI, d'opsonisation/ phagocytose, de chimiotaxie et bactéricidie
■ Facteurs tardifs (C5, C6, C7, C8, C9)	≈ 60 % Infections disséminées et récidivantes à <i>Neisseria meningitidis ou gonorrhoeæ</i>	Défaut de chimiotaxie et de bactéricidie $\pm$ complet
■ Facteurs H et I	≈ 40 à 100 % Infections à bactéries encapsulées*	Activation non contrôlée de la voie alterne → déficit C3
■ CR3	≈ 100 % Infections à <i>S. aureus</i> et <i>Pseudomonas spp.</i>	Défaut d'adhérence, chimiotaxie, d'opsonisation et phagocytose

 Ibleau 1
 C: complément ; CI: complexes immuns. \* Pneumocoque, méningocoque et Haemophilus influenzæ D'après les réf. 7 et 8

ton, affection récessive liée à l'X, est due à une mutation du gène *BTK* responsable de l'absence de lymphocytes B et de plasmocytes;

- le syndrome d'hyper-IgM résulte d'un défaut de la commutation isotypique ou *switch* des immunoglobulines secondaire, dans la majorité des cas, à un déficit en CD40 ligand. Cela permet dans ce cas précis, de rendre compte du déficit T CD4 associé, responsable d'infections à *Cryptosporidium, Toxoplasma* et *Pneumocystis*;
- le syndrome de Good associant agammaglobulinémie et thymome, mais aussi une neutropénie et un déficit cellulaire T responsable d'infections opportunistes comme pour le syndrome d'hyper-IgM;
- les déficits immunitaires communs variables, survenant habituellement dans la 2° ou 3° décennie de la vie, constituent une famille de déficits immunitaires hétérogènes et encore incomplètement démembrés sur le plan physiopathologique, mais dont l'expression immunologique est un défaut de production d'anticorps. Leur physiopathologie correspond, au moins pour une partie de ces déficits, à un trouble de maturation des lymphocytes B. Les complications infectieuses ORL, pulmonaires et digestives sont au premier plan;
- les déficits sélectifs en IgA (fréquents mais le plus souvent asymptomatiques) et en IgG2 prédisposent à des infections respiratoires récidivantes et digestives pour le déficit en IgA.

### Hypogammaglobulinémies acquises

L'hypogammaglobulinémie est souvent moins profonde, potentiellement réversible avec le traitement de la pathologie sous-jacente, mais expose aux mêmes risques infectieux:

- hémopathies lymphoïdes (myélome multiple, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non hodgkiniens);
- allogreffe de moelle osseuse par défaut, retard de reconstitution du répertoire B;
- déperdition et hypercatabolisme des immunoglobulines: syndrome néphrotique, brûlures étendues, entéropathies exsudatives;
- infection par le VIH, malgré la reconstitution immunitaire cellulaire induite par les stratégies antirétrovirales actuelles.

### Infections et déficits en complément

Le système du complément (C) est un effecteur majeur de l'immunité innée. <sup>5, 7, 8</sup> Il intervient dans la défense de l'hôte, notamment par le biais de la réponse immunitaire anticorps dépendante, du traitement et de la clairance des complexes immuns, du chimiotactisme des cellules phagocytaires (C5a), de l'opsonisation des micro-organismes (C3b) et la formation du complexe d'attaque membra-

# Principaux agents infectieux et étiologies des déficits quantitatifs et/ou fonctionnels des neutrophiles et monocytes macrophages

MÉCANISMES	CAUSES	SITES INFECTIEUX	PATHOGÈNES HABITUELS
■ Neutropénies <sup>12, 24</sup>	<ul> <li>Leucémies</li> <li>Chimiothérapies antitumorales</li> <li>Radiothérapie</li> <li>Neutropénies congénitales:         neutropénies cycliques         syndrome de Shwachman-Diamond</li> <li>Neutropénies d'origine immunologique</li> </ul>	<ul> <li>Peau et muqueuses</li> <li>Cavité buccale</li> <li>Pharynx</li> <li>Poumons</li> <li>Œsophage</li> <li>Intestin grêle</li> <li>Côlon</li> </ul>	■ Gram négatifs: Entérobactéries: Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Morganella, Serratia BGN aérobies stricts: Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas, Acinetobacter
■ Anomalies fonctionnelles : PNN, monocytes, macrophages ™	<ul> <li>Corticothérapie</li> <li>Chimiothérapies antitumorales</li> <li>Radiothérapie</li> <li>Syndromes myélodysplasiques</li> <li>« Leucocytes paresseux »</li> <li>Granulomatose septique chronique</li> <li>Maladie de Chediak-Higashi</li> <li>Déficit en myéloperoxydase</li> <li>Déficit en G6PD</li> <li>Syndrome hyper-IgE ou de Job-Buckley</li> <li>Déficit des voies IFNy et IL-12</li> <li>Granulomatoses chroniques</li> <li>Trisomie 21</li> </ul>	<ul> <li>◆ Périnée</li> </ul>	■ Gram positifs: Staphylococcus aureus ou à coagulase négative, Streptococcus, Enterococus, Corynebacterium ■ Agents fongiques*: Candida, Aspergillus, Mucorales ■ Autres: Mycobacterium Listeria Salmonella Anaérobies: Clostridium, Bacteroïdes

Tableau 2 PNN: polynucléaires neutrophiles; IFN: interféron; IL: interleukine; BGN: bactéries à Gram négatif; lg: immunoglobuline.

\*Le risque d'infection invasive fongique justifie de proscrire au voisinage du patient les fleurs et toutes autres plantes en pot, que ce soit au domicile ou en milieu hospitalier. D'après la réf. 12.

naire. C'est donc un élément essentiel de la microbicidie. La fréquence et le type d'infection sont variables selon qu'il s'agit d'un déficit congénital ou acquis, et selon la fraction déficiente du C. L'infection à méningocoque est celle qui est la plus fréquemment associée à un déficit du système du C.

#### Déficits congénitaux du complément

Leur prévalence est faible (0,03 % de la population générale). Les déficits en C3 sont les plus graves du fait du rôle carrefour du C3 dans les deux voies d'activation du complément. Des déficits des protéines assurant le contrôle de l'activation du complément (facteurs H et L CR3) sont aussi associés à une susceptibilité infectieuse (tableau 1).

Une vaccination antiméningocoque, anti-pneumocoque et anti-*Haemophilus* doit être proposée de façon systématique selon le type de déficit, ainsi qu'une antibioprophylaxie en cas d'épidémie de méningite à méningocoque.

#### Déficits acquis du complément

Ils sont plus fréquents mais généralement réversibles avec le traitement de la pathologie responsable. Leur rôle exact dans la susceptibilité aux infections (essentiellement bactéries encapsulées) reste mal précisé. Plusieurs mécanismes sont possibles: excès de consommation (maladie à complexes immuns, vascularite, lupus érythémateux disséminé, brûlures étendues), défaut de production (insuffisance hépatique), hypercatabolisme (entéropathie exsudative, syndrome néphrotique).

### Infections et splénectomie/asplénie fonctionnelle

La rate, en tant qu'organe lymphoïde directement branché sur la circulation sanguine, a une double fonction de clairance vasculaire des bactéries circulantes et de synthèse précoce et rapide d'anticorps dirigés contre les antigènes bactériens de surface tels que ceux de la capsule du pneumocoque.

L'asplénie est associée à un risque d'infection gravissime, d'installation suraiguë, de type septicémie avec état de choc pouvant conduire au décès en quelques heures. Les principaux micro-organismes responsables sont Streptococcus pneumoniæ, Haemophilus influenzæ et Neisseria meningitidis. Le risque est plus important dans les deux années suivant la splénectomie, puis s'estompe sans jamais disparaître. Il est également plus grand chez les très jeunes enfants (moins de 2 ans), si l'indication concernait une maladie hématologique et en cas d'hépatopathie asso-

Le risque d'infections sévères nécessite des mesures préventives (vaccinations antipneumococcique et anti-Haemophilus systématiques, de préférence 15 jours avant la splénectomie si elle est programmée, et/ou une antibio-

### Facteurs immunologiques favorisant les infections au cours des traitements immunosuppresseurs

DÉFICIT IMMUNITAIRE	TYPE DE TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR		
■ Déficit immunitaire B	<ul> <li>Cyclophosphamide</li> <li>Inhibiteurs du métabolisme des bases puriques et pyrimidiques*</li> <li>Sulfasalazine</li> </ul>	<ul> <li>Anticorps polyclonaux antilymphocytaires (SAL, ATG)</li> <li>Alemtuzumab</li> <li>Inhibiteurs de mTOR**</li> </ul>	
■ Déficit immunitaire T	<ul> <li>Corticothérapie</li> <li>Inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines*</li> <li>Inhibiteurs de calcineurine***</li> </ul>	<ul> <li>Anticorps polyclonaux antilymphocytaires (SAL, ATG)</li> <li>Inhibiteurs de mTOR**</li> <li>Alemtuzumab</li> </ul>	
■ Neutropénie	■ Chimiothérapies aplasiantes ■ IFN α	■ Inhibiteurs du métabolisme des purines et pyrimidines*	
■ Déficit des fonctions monocytaires-macrophagiques	■ Anti-TNF α ■ Corticothérapie	Alemtuzumab	

**Tableau 3** SAL : sérum antilymphocytaire, ATG : anti-thymoglobulines ; alemtuzumab = Ac lpha CD52.

\* Fludarabine, pentostatine, 2CDA, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, azathioprine, mycophénolate mofétil; \*\* sirolimus, éverolimus; \*\*\* ciclosporine, tacrolimus.

**Remarque:** le rituximab, anticorps monoclonal  $\alpha$  CD20, très largement utilisé pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens B et diverses pathologies auto-immunes, est responsable d'une déplétion lymphocytaire B rapide et profonde. Les complications infectieuses, en particulier bactériennes, sont pourtant très rares probablement du fait de l'absence de retentissement habituel sur le taux de yglobulines. En revanche, des cas de réactivations virales B catastrophiques ont été décrits chez des patients non traités pour leur hépatite. D'après les réf. 3 et 4.

prophylaxie par pénicilline V [Oracilline] maintenue en général pendant 2 ans), 9,10 mais surtout la mise en route d'une antibiothérapie antipneumococcique immédiate en cas d'hyperthermie, sans attendre les résultats des prélèvements bactériologiques. Il faut cependant garder à l'esprit que la vaccination antipneumococcique à 7 ou 23 valences ne protège pas contre tous les sérotypes.

En dehors de la splénectomie et de l'asplénie congénitale, un certain nombre de pathologies sont associées à une asplénie fonctionnelle: drépanocytose, maladies inflammatoires du tube digestif (maladie cœliaque), hypertension portale, pathologies auto-immunes (lupus), pathologies de la rate (amylose, sarcoïdose, tumorales, infarctus...), infection par le VIH.

### INFECTIONS ET DÉFICITS PORTANT SUR LES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES ET/OU LES PHAGOCYTES MONONUCLÉÉS

Une fonction essentielle des polynucléaires neutrophiles est la défense anti-infectieuse qui se déroule en plusieurs étapes: chimiotaxie (surtout médiée par le C3a), phagocytose favorisée par l'opsonisation des micro-organismes et microbicidie résultant du *burst* oxydatif (ou explosion oxydative) et de l'activité myéloperoxydase des granules.<sup>7</sup>

Les cellules monocytaires macrophagiques cumulent les fonctions de dégradation et de présentation des antigènes aux lymphocytes T dans l'induction de la réponse immunitaire, de cytotoxicité, de phagocytose et de bactéricidie grâce à la production de dérivés activés de l'oxygène. En outre, les macrophages sont des effecteurs essentiels de la réaction d'hypersensibilité retardée en intervenant dans la constitution des granulomes.

Les déficits quantitatifs et/ou fonctionnels en neutrophiles et/ou monocytes macrophages sont associés à un risque infectieux bactérien et fungique. Ces données sont résumées dans le tableau 2.

### Neutropénie

Le risque infectieux est directement corrélé à la profondeur de la neutropénie (< 500 /mm³ risque majeur; < 100/mm³ risque inéluctable) et à sa durée (au-delà de 10 jours le risque est majeur).<sup>11</sup>

À la phase initiale d'une neutropénie, la plupart des infections ont une source « endogène » à partir des entérobactéries commensales. Plus tard, elles peuvent être d'origine exogène, en particulier nosocomiale (personnel hospitalier, nourriture, cathéters centraux). Les antibiotiques prescrits initialement peuvent aussi contribuer à sélectionner des bactéries plus résistantes (*Pseudomonas aeruginosa*) et des champignons (levures ou champignons filamenteux dont *Aspergillus spp.* dans 90 % des cas).

L'absence relative de réaction inflammatoire explique le caractère extensif et souvent paucisymptomatique des foyers infectieux, la clinique se résumant très souvent à une fièvre isolée. En conséquence, toute fièvre supérieure à 38 °C chez un patient neutropénique est une urgence diagnostique (hémocultures systématiques sur veine périphérique et sur cathéter ou site implantable le cas échéant) et thérapeutique du fait du risque de choc septique. Une antibiothérapie empirique couvrant les bacilles à Gram négatif (Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas) et les cocci à Gram positif (Streptococcus spp. et éventuellement Staphylococcus spp. s'il existe un point d'appel clinique, en particulier la présence d'un cathéter veineux central ou d'une mucite) doit être instaurée en urgence, en règle général en milieu hospitalier, en associant une bêtalactamine à spectre élargi et un aminoside ou une fluoroquinolone. Des facteurs de croissance des granuleux sont parfois préconisés pour réduire l'incidence et/ou la durée des neutropénies fébriles.

# Déficits fonctionnels des neutrophiles et des phagocytes mononucléés

Il s'agit principalement d'anomalies de la bactéricidie intracellulaire et/ou, plus rarement, d'anomalies de la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles. Nous avons choisi d'illustrer deux exemples et de résumer les autres causes au sein du tableau 2.12

L'une des formes les plus graves est la granulomatose septique familiale ou *chronic granulomatous disease*, <sup>5,12</sup> affection récessive liée à l'X. Elle correspond à une anomalie du complexe enzymatique NADPH-oxydase, responsable du *burst* oxydatif des polynucléaires neutrophiles et des phagocytes mononucléés, et se traduit par l'absence de production des dérivés actifs de l'oxygène (radicaux libres). Il en résulte un défaut de bactéricidie des micro-organismes phagocytés. Cliniquement, elle se traduit par une atteinte granulomateuse pseudotuberculeuse multiviscérale. Les infections sont imprévisibles, récidivantes, traînantes et peuvent siéger dans tous les organes. Outre les dysfonctions d'organe consécutives à l'atteinte granulomateuse, une amylose AA (secondaire) peut aussi survenir.

Les micro-organismes concernés sont catalase positive: staphylocoques, bacilles à Gram négatif, notamment entérobactéries (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniæ, Proteus vulgaris, Burkholderia cepacia, Serratia marcescens*), salmonelles non typhiques, champignons type *Candida* et *Aspergillus*. À l'inverse, les germes catalase négative (streptocoques) sont normalement détruits et il n'y a pas de réceptivité particulière vis-à-vis des virus, parasites et bactéries à développement intracellulaire.

Le traitement n'est que symptomatique à base d'antibiotiques à bonne pénétration et activité intracellulaire, et il doit être long. Une prophylaxie à vie par cotrimoxazole et itraconazole est ensuite recommandée car elle réduit de façon significative la fréquence des infections bactériennes et fongiques.

# Principales complications infectieuses rencontrées au cours des déficits de l'immunité cellulaire

MICRO-ORGANISMES	PARTICULARITÉS CLINIQUES AUX DIC	PATHOLOGIES SOUS-JACENTE LES PLUS COURANTES	S TRAITEMENT	PROPHYLAXIE
BACTÉRIES				
Salmonelles (non typhiques)	<ul> <li>Entérocolite</li> <li>Septicémie avec localisations septiques à distance (os, SNC, splénique)</li> </ul>	Hémopathies (Tricho), CTC, déficits congénitaux, Ma Sys	■ Fluoroquinolone ou C3G	0
■ Listériose (L. monocytogènes)	■ Septicémie ± localisations viscérales ■ SNC : méningite, rhombencéphalite	Hémopathies (LA, LNH, LLC), TO, IMSU, âge, cirrhose, Ma Sy	Amoxicilline + aminoside s	Règles d'hygiène alimentaire
■ Infections à <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i>	■ Formes extrapulmonaires : hépatosplénique, ggaire, hématopoïétique ■ Fièvre au long cours isolée possible	Hémopathie (LA, LNH, MM, Tricho), K, IMSU, αTNF, CTC, VIH, IR, âge, OH, dénutrition, Ma Sys	Quadrithérapie antituberculeuse 9 à 12 mois	Rifampicine + rimifon 3 mois
Mycobactéries atypiques (M. avium +++)	■ Formes sévères disséminées et multiviscérales : ganglionnaire, hépatique, splénique, pulmonaire, digestive, sanguine	VIH, IMSU, hémopathies (LA, LNH, MM, Tricho), allog, déficit IFNγ/IL-12	■ Clarithromycine + rifabutine + éthambutol	Azithromycine si CD4 < 50/mm³
■ Nocardiose	<ul> <li>Pneumopathie avec abcès pulmonaires</li> <li>Méningo-encéphalite</li> <li>abcès cérébraux</li> <li>Abcès sous-cutanés</li> </ul>	TO, CTC, IMSU, hémopathies (MM, LLC), K, IR, VIH, IResp, Ma Sys	■ Imipenem, aminoside cotrimoxazole	0
Legionellose (L. pneumophila)	■ Pneumopathie + signes neurologiques + IR + hépatite	K, allog, CTC, TO, hémopathie (Tricho, LLC), déficit IFNγ /II-12, Ma Sys	■ Fluoroquinolone ou macrolide	Désinfection de l'eau (filtration, choc thermique
VIRUS				
■ HSV 1/2	<ul> <li>Atteinte cutanéo-muqueuse sévère</li> <li>Atteinte viscérale : encéphalite, hépatite, digestive</li> </ul>	Hémopathies, TO, VIH, déficits congénitaux, Ma Sys	■ Aciclovir ou foscavir ■ Entretien par valaciclovir	Valaciclovir
■ VZV	<ul> <li>Zona disséminé</li> <li>Atteinte viscérale : encéphalite, hépatite, pneumopathie</li> </ul>	TO, CTC, hémopathies (LLC, MDH, MM), Ma Sys	■ Aciclovir ou foscavir ■ Entretien par valaciclovir	Valaciclovir
= CMV	<ul> <li>Atteintes viscérales isolées ou associées : entérocolite, rétinite, hépatite, pneumopathie, méningo-radiculite, atteinte hématopoïétique</li> </ul>	VIH, allog, αCD52, TO (risque majeur si greffon CMV+ chez un receveur séronégatif)	■ Ganciclovir ou foscavir ■ Entretien : valganciclovir	Prophylaxie = 0 Ttt préemptif : ganciclovir ou foscavir
= EBV	= PTLD = MDH	TO, VIH, allog, syndrome de Purtillo (MNI mortelle)	■ SIMSU, α CD20 ■ Chimio	Ttt préemptif : ► IMSU ± α CD20
= HHV8	■ Sarcome de Kaposi ■ Maladie de Castleman, PEL	VIH, TO, LLC	■ > IMSU, chimio, rétinoïdes, RT	Lutte contre la surimmuno suppression ; -mTOR?
■ Adénovirose	■ Hépatite, pneumopathie, gastro-entérite, cystite hémorragique, encéphalite	Allog, α CD52, déficits congénitaux	■ Cidofovir	Prophylaxie de la transmission IH

# Principales complications infectieuses rencontrées au cours des déficits de l'immunité cellulaire (suite)

MICRO-ORGANISMES	PARTICULARITÉS CLINIQUES AUX DIC	PATHOLOGIES SOUS-JACENTE LES PLUS COURANTES	S TRAITEMENT	PROPHYLAXIE
■ Papovavirus JC virus et BK virus	■ LEMP (JC virus) ■ Pyélonéphrite, encéphalite, rétinite (BK)	VIH, TO (rein et BK virus: risque perte greffon), allog	■ <b>~</b> IMSU	Lutte contre la surimmuno- suppression
■ CHAMPIGNONS				
■ Candidose C. albicans +++	■ Forme muqueuse (bouche/œsophage) ■ Forme disséminée (sepsis et abcès à distance)	VIH, CTC, hémopathies (LA, LNH, MM), allog, déficits congénitaux	Azolé ou polyène ou échinocandine	0
■ Cryptococcose (C. neoformans)	<ul> <li>Méningo-encéphalite</li> <li>Atteintes extraneurologiques : fongémie, pneumopathie, atteinte cutanée, adénite</li> </ul>	VIH, TO, CTC, hémopathies (LNH, LLC), déficits congénitaux (DICS)	■ Ampho B + 5FC (15 j) puis fluconazole en entretien ■ Discuter ➤ IMSU	0
■ Histoplasmose (H. capsulatum)	■ Forme disséminée (cutanée, ggaire, SNC, digestive, pulmonaire, hématopoïétique)	VIH, hémopathies (LAL, LNH), allog, IMSU, CTC, déficits congénitaux (DICS), Ma Sys	■ Azolé ou polyène	0
■ Pneumocystose (P. jiroveci)	■ Pneumopathie hypoxémiante ■ Forme disséminée	VIH, allog, α CD52, LLC, déficits congénitaux, Ma Sys	Cotrimoxazole ou pentamidine ou atovaquone	Cotrimoxazole ou aérosol de pentamidine si CD4 < 200/mm³
■ Toxoplasmose ( <i>T. gondii</i> )	<ul> <li>Abcès cérébraux, rétinite, pneumopathie</li> <li>Forme disséminée</li> </ul>	VIH, hémopathie (MDH), allog, TO	■ Pyriméthamine + sulfadiazine ■ Entretien 1/2 dose	Cotrimoxazole si CD4 < 200/mm³
<ul><li>1. Cryptosporidiose,</li><li>2. Microsporidiose,</li><li>3. Isosporose</li></ul>	<ul> <li>Diarrhée profuse (1+2+3)</li> <li>Cholangite (1)</li> <li>Atteinte urinaire et sinusienne (2)</li> </ul>	VIH, TO, HIGM	<ul><li>1. Nitazoxamide</li><li>2. Fumagilline, albendazole</li><li>3. Cotrimoxazole</li></ul>	Lutte contre la surimmuno- suppression
Lambliose (Giardia intestinalis)	■ Diarrhée, syndrome ulcéreux, syndrome de malabsorption	VIH, DICV	■ Métronidazole	0
■ Anguillulose (Strongyloïdes stercoralis)	■ Diarrhée, malabsorption, dénutrition ■ Forme maligne extradigestive	CTC, IMSU, allog, TO, infectés par HTLV1, VIH, Ma Sys	■ Ivermectine ou albendazole	Prophylaxie systématique (ivermectine)

Tableau 4 allog: allogreffe de moelle osseuse ou de cellules hématopoïétiques; ampho B: amphotéricine B; α CD20: rituximab; α CD52: alemtuzumab; chimio: chimiothérapie antinéoplasique; C3G: céphalosporine de 3e génération; CTC: corticothérapie; DICS: déficit immunitaire combiné sévère; dist: distance; 5FC: 5 fluoro-cytosine; ggaire: ganglionnaire; HIGM: syndrome d'hyper-IgM; HTLV1: human T lymphotrophic virus 1; IH: interhumaine; IL: interleukine; IMSU: immunosuppresseurs/immunosuppression; IR: insuffisance rénale; IResp: insuffisance respiratoire chronique; K: cancer; LA: leucémie aiguë; LAL: leucémie aiguë lymphoblastique; LEMP: leuco-encéphalite multifocale progressive; Ma Sys: maladies systémiques (lupus, vascularites nécrosantes...); MNI: mononucléose infectieuse; LNH: lymphome non hodgkinien; -mTOR: inhibiteurs de mTOR; LLC: leucémie lymphoïde chronique; MM: myélome multiple; OH: alcoolisme chronique; PEL: pleural effusion lymphoma ou lymphome des séreuses associé au virus HHV8; PTLD: post-transplant lymphoproliferative disease (lymphome non hodgkinien B post-transplant); RT: radiothérapie; SNC: système nerveux central; TO: transplantation d'organe; Tricho: leucémie à tricholeucocytes; Ttt: traitement; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; D'après les réf. 1-4, 13, 15, 16 et 22.

À part, les anomalies de l'axe interféron gamma (IFNγ)/interleukine 12 (IL-12). 12 L'IFNγ et l'IL-12 ont un rôle critique dans la défense contre les bactéries intracellulaires, en particulier les mycobactéries. Les bactéries induisent la sécrétion d'IL-12 par les macrophages, lesquels en réponse induisent la sécrétion d'IFNy par les lymphocytes T et les cellules *natural killer* (NK). L'IFNy active les macrophages qui produisent du tumour necrosis factor α (TNFα) et activent la NADPH-oxydase, permettant la destruction des bactéries par les radicaux libres produits. Différentes anomalies génétiques des récepteurs et ligands de cette voie sont désormais décrites. Elles sont associées à des infections disséminées à mycobactéries notamment atypiques (Mycobacterium avium, M. chelonæ, M. fortuitum, M. smegmatis) ou à d'autres bactéries intracellulaires (Salmonella spp. et Listeria spp.).

### DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE: DÉFICITS DES LYMPHOCYTES T

Les déficits de l'immunité cellulaire T entraînent des infections sévères potentiellement mortelles principalement à des virus (virus Herpes simplex [HSV], virus varicelle-zona [VZV], cytomégalovirus [CMV], papovavirus...) et des parasites (Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii...) à développement intracellulaire. Des infections fongiques et infections à bactéries intracellulaires sont aussi impliquées (tableau 4).

#### Déficits congénitaux de l'immunité cellulaire

Ils peuvent être purs (déficits immunitaires T prédominants: déficits primitifs en CD4 ou CD7, en cytokines telles que l'IL-2, déficit de transduction du signal) ou accompagnés (assez souvent) d'anomalies des lymphocytes B et d'un déficit en anticorps. Il s'agit alors de déficits immunitaires combinés. Les déficits immunitaires combinés sévères sont un groupe hétérogène d'anomalies du développement portant sur les cellules souches lymphoïdes ou les stades très précoces de la différenciation des cellules T et B. Plusieurs anomalies moléculaires ont été décrites, dont la mutation de la chaîne y du récepteur de l'IL-2, la plus fréquente. Il y a beaucoup d'autres déficits immunitaires combinés et/ou complexes: le syndrome d'hyper-IgM, le déficit d'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich et d'autres encore. Les accidents infectieux peuvent survenir de façon extrêmement précoce dans la vie, ils sont fréquemment gravissimes, voire mortels. La prévention des infections est donc fondamentale. Le seul traitement curatif de ces affections est l'allogreffe de moelle osseuse et/ou la thérapie génique. Enfin, dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire, les vaccins vivants atténués sont formellement contre-indiqués.

### Déficits acquis de l'immunité cellulaire

Ils ont une physiopathologie complexe et peuvent résulter de circonstances très variées. Ils sont exceptionnellement purs et isolés et s'intriquent le plus souvent avec des altérations des autres facteurs de la défense anti-infectieuse. En outre, nombre de pathologies (maladies de systèmes et hémopathies) s'accompagnent d'un déficit de l'immunité cellulaire qui est constamment aggravé par les traitements nécessaires à leur contrôle.

# Points particuliers à certaines hémopathies malignes

- Maladie de Hodgkin: le déficit de l'immunité cellulaire est précoce et évolue parallèlement à l'hémopathie, avec un excès notable d'infections à VZV en particulier en territoire irradié.
- Leucémie lymphoïde chronique : déficit immunitaire humoral et déficit de l'immunité cellulaire sont intriqués. Le traitement aggrave constamment le déficit de l'immunité cellulaire, tout particulièrement l'alemtuzumab (anticorps anti-panlymphocytaire  $\alpha$  CD52) et la fludarabine justifiant, au moins dans ces deux circonstances, une prophylaxie systématique par cotrimoxazole et valaciclovir.
- Leucémie à tricholeucocytes: le déficit immunitaire est mixte et complexe (lymphocytaire T, monocytaire-macrophagique, en neutrophiles, avec ou sans splénectomie) constamment aggravé par le traitement (IFNo, leustatine, alemtuzumab). Les infections sont fréquentes avec une incidence particulière des mycobactéries et légionelles. Une prophylaxie par cotrimoxazole et valaciclovir est, là aussi, systématique.
- Myélome multiple: une prophylaxie par pénicilline V est courante en prévention des infections à pneumocoque favorisées par la profondeur de l'hypogammaglobulinémie, et par valaciclovir en cas de traitement corticoïde à fortes doses.

### Les transplantations d'organes

Leur fréquence s'est accrue de façon considérable et les complications infectieuses qui leur sont associées résultent principalement des traitements immunosuppresseurs (fig. 1). 13, 14 Cependant, l'évolution actuelle des modalités de greffe peut aussi expliquer en partie l'épidémiologie infectieuse des transplantés d'organe: patients plus âgés, plus fragiles, atteints d'infections virales chroniques (VIH, virus des hépatites C et B), retransplantations (rein, cœur) plus fréquentes responsables de poly-immunisations, protocoles de traitement antirejet plus performants mais aussi potentiellement plus toxiques et plus immunosuppresseurs. Une vigilance accrue doit aussi être apportée aux patients originaires de zones d'endémies particulières (tuberculose, *Histoplasma, Cryptosporidium, Echinococcus...*).

## L'allogreffe de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques

Elle expose en fait à des complications infectieuses à n'importe quel pathogène. 14-17 La fréquence des infections dépend de la pathologie ayant justifié la greffe, du type de conditionnement utilisé pour la greffe, de la qualité du greffon et de la prise de greffe, de la survenue ou non et de l'intensité d'une éventuelle réaction du greffon contre l'hôte, du contrôle de l'hémopathie sous-jacente. Les infections sont fréquentes et potentiellement très graves. Elles sont une cause majeure de mortalité chez ces patients. La séquence dans le temps de tel ou tel type de déficit immunitaire rend compte de la chronologie particulière de ces infections (fig. 2). Le premier mois, les infections bactériennes et fongiques prédominent. Ensuite, l'infection à CMV constitue une préoccupation majeure car elle favorise la réaction du greffon contre l'hôte et entrave la

reconstitution hématologique (myélotoxicité combinée du CMV et des antiviraux). Un traitement préemptif est systématiquement effectué, c'est-à-dire dès que la virémie CMV se positive avant l'apparition d'atteintes viscérales symptomatiques. La fréquence des infections à herpès virus et à Pneumocystis est diminuée par la prescription d'une prophylaxie primaire systématique. Les infections à germes encapsulés sont au mieux prévenues par une substitution en immunoglobulines par voie intraveineuse et par pénicilline V, et ce d'autant plus qu'il existe une asplénie fonctionnelle secondaire au conditionnement si celui-ci incluait une irradiation corporelle totale. Même à distance de la procédure, en situation de contrôle de la pathologie sous-jacente et en absence de réaction du greffon contre l'hôte, il peut persister un déficit immunitaire « fonctionnel » lymphocytaire, et même phagocytaire (neutropathie) très prolongé justifiant une prise en charge urgente, rigoureuse et spécialisée de toute fièvre.

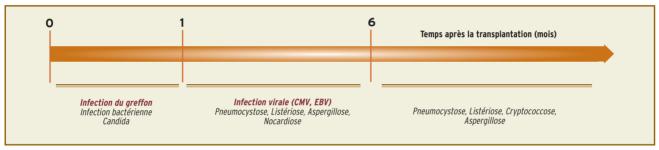


Figure 1 Types et délais de survenue des infections après transplantation d'organe solide. CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr. D'après les réf. 13 et 14.

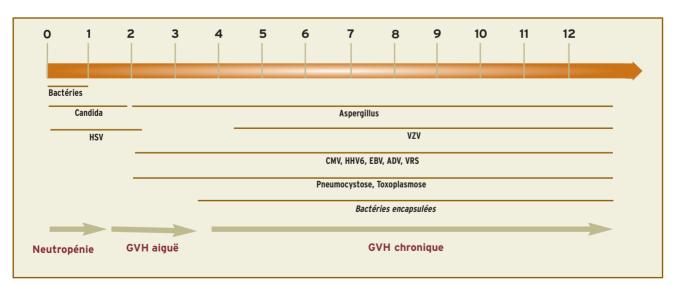


Figure 2 Types et délais de survenue des infections après une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques (mois)

CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epestein-Barr; HSV: virus Herpes simplex; VZV: virus varicelle-zona; HHV6: human herpes virus 6; ADV: adénovirus; VRS: virus respiratoire syncitial; GVH: réaction du greffon contre l'hôte. D'après les réf. 14 et 16.

1661

## Les maladies systémiques: l'exemple du lupus érythémateux systémique

Les infections sont l'une des principales causes de mortalité des patients atteints de lupus. 18-20 Les plus courantes sont cutanées, urinaires, articulaires, pulmonaires. La plupart sont d'origine bactérienne à Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniæ, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. Une augmentation d'incidence d'infections à Salmonella, Listeria, Mycobacterium tuberculosis et Nocardia a également été rapportée.<sup>21</sup> Une pneumocystose peut survenir en cas de traitement par de fortes doses de corticoïdes et cyclophosphamide. Enfin, la tuberculose est une cause majeure de morbidité et de mortalité pour les patients vivant en zone endémique. Une infection peut mimer une poussée évolutive de la maladie, ce qui justifie des explorations suffisamment exhaustives avant la reprise des traitements immunosuppresseurs en raison, notamment, du risque de choc septique.

# Les déficits de l'immunité cellulaire d'origine iatrogénique: deux exemples (tableau 3)

Les corticoïdes<sup>4,22</sup> favorisent les infections en inhibant l'activation, la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules, notamment les lymphocytes T. Ils entraînent des troubles de la phagocytose des macrophages,

### Infections opportunistes en fonction du nombre de lymphocytes CD4 chez le sujet infecté par le VIH.

	-
TAUX DE CD4 Par mm³	COMPLICATIONS INFECTIEUSES
> 500	■ Candidose vaginale
200-500	■ Pneumopathies à pneumocoques et autres germes (Haemophilus) ■ Tuberculose (pulmonaire) ■ Zona ■ Candidose oropharyngée et œsophagienne
< 200	<ul> <li>Pneumocystose pulmonaire</li> <li>Infection chronique disséminée à herpes simplex</li> <li>Toxoplasmose</li> <li>Cryptococcose</li> <li>Histoplasmose et coccidioïdomycose disséminées</li> <li>Cryptosporidiose (chronique)</li> <li>Microsporidiose</li> <li>Tuberculose (pulmonaire et extrapulmonaire)</li> </ul>
< 50	■ Infection disséminée à CMV ■ Infection disséminée à <i>Mycobacterium avium</i>

Tableau 5 CMV: cytomégalovirus. VIH: virus de l'immunodéficience humaine. D'après les réf. 1 et 2.

diminuent le chimiotactisme et la migration tissulaire. Il n'existe pas de dose seuil permettant d'apprécier le risque infectieux, même s'il semble faible en dessous de 10 mg par jour d'équivalent prednisone. En revanche, les bolus, tels que ceux utilisés dans les maladies systémiques, l'augmentent considérablement, tout particulièrement en cas d'association au cyclophosphamide. 19,23 Parmi les multiples agents infectieux en cause (tableau 4), il faut souligner la fréquence particulière de la tuberculose, qui doit être suspectée systématiquement, favorisée par l'effet d'inhibition des corticoïdes sur la réaction d'hypersensibilité retardée. Il faut également prendre soin de traiter systématiquement par ivermectine tous les patients ayant vécu en zone d'endémie pour l'anguillulose, du fait du risque, sous corticoïdes, de forme disséminée maligne. Les infections ont de plus une présentation pouvant mimer une poussée évolutive éventuelle de la maladie de fond (polyarthrite rhumatoïde, lupus), et il faut souvent utiliser des méthodes diagnostiques invasives. Enfin, il est important de souligner que l'effet puissamment anti-inflammatoire des corticoïdes peut masquer les symptômes d'infection à pyogènes tels que la fièvre, les douleurs et les autres signes fonctionnels d'orientation (urinaires, respiratoires...).

L'alemtuzumab, <sup>3</sup> anticorps monoclonal α CD52, induit une lymphopénie globale profonde (T, B et NK) et une déplétion monocytaire rapide du sang et de la moelle. Il est associé à un très haut risque d'infections à CMV et *P. jiroveci* et à un risque accru d'infections à *Cryptococcus neoformans*.

### Le syndrome d'immunodéficience acquise (sida)

Le déficit immunitaire est en fait complexe, bien qu'essentiellement cellulaire du fait du tropisme particulier du VIH pour les lymphocytes CD4 et les monocytes-macrophages.<sup>1,2,7</sup> Il a été démontré que le nombre de lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup> et le rapport CD4/CD8 sont de bons marqueurs de la profondeur du déficit immunitaire et permettent d'évaluer le risque de survenue d'infections opportunistes. Ce risque est majeur quand le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur ou égal à 200/mm<sup>3</sup>, d'où l'initiation de prophylaxies primaires vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose (tableaux 4 et 5). Il existe aussi un déficit immunitaire humoral pouvant être responsable d'infections à bactéries extracellulaires essentiellement pulmonaires, à Streptococcus pneumoniæ ou à Haemophilus influenzæ. Certains patients plus immunodéprimés et dénutris peuvent développer une pneumopathie à Pseudomonas aeruginosa. Un autre virus lymphotrope, le human T-cell *lymphotropic virus type* I(HTLV1) se complique de leucémies, de lymphomes non hodgkiniens et d'infections par déficit de l'immunité cellulaire, tout particulièrement pneumocystose et anguillulose maligne (car les patients infectés sont souvent originaires de zones d'endémie et le HTLV semble jouer un rôle potentialisant) justifiant une prophylaxie systématique par cotrimoxazole et ivermectine.

### POUR LA PRATIQUE

- ----> Les déficits en anticorps :
  - doivent être évoqués en cas d'infections respiratoires et/ou sinusiennes répétées;
  - sont à risque d'infections sévères à bactéries encapsulées : pneumocoque, Haemophilus influenzæ;
  - bénéficient d'un traitement substitutif par immunoglobulines.<sup>6</sup>
- Les déficits en complément doivent être recherchés en cas d'infection à méningocoque.
- En cas de neutropénie, une fièvre, même isolée, témoigne d'une infection et est une urgence thérapeutique du fait du risque de choc septique, les principaux germes à traiter de façon probabiliste étant les bacilles à Gram négatif, streptocoques et staphylocoques.
- ···· L'asplénie :
  - est associée à un risque d'infections sévères à germes encapsulés;
  - impose une vaccination antipneumococcique et anti-Haemophilus ± une antibioprophylaxie. 9,10
- L'infection par le VIH est associée à un risque majeur d'infections opportunistes lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³. Dans ce cas, une prophylaxie contre la pneumocystose et la toxoplasmose est assurée par du cotrimoxazole.
- En cas de corticothérapie, il faut penser au dépistage et au traitement de la tuberculose et de l'anguillulose. 21

### **CONCLUSION**

Les circonstances associées à un déficit immunitaire, et en conséquence à une susceptibilité infectieuse particulière, sont de plus en plus fréquentes et de complexité croissante. Le développement constant des transplantations d'organes solides et des allogreffes de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques17, 18 a favorisé l'émergence de nombreuses infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques dont le risque et la gravité varient selon le type de conditionnement et l'ancienneté de la greffe.<sup>14</sup> Certaines infections n'étaient d'ailleurs pas décrites auparavant, telles les mycoses émergentes, du fait de l'évolution rapidement mortelle de certaines hémopathies. Les chimiothérapies anticancéreuses<sup>24</sup> améliorent aussi la survie des patients mais sont responsables de neutropénies aiguës, d'anomalies associées de l'immunité cellulaire et/ou humorale, et d'altération des barrières muqueuses (mucite), en particulier digestives, favorisant les sepsis par translocation microbienne. Outre les corticoïdes, très largement prescrits et dont l'effet immunosuppresseur s'ajoute à celui de la maladie de fond, 4 de très nombreuses molécules immuno « modulatrices » et/ou « suppressives » se développent constamment avec des profils de complications infectieuses nouveaux. Point commun à toutes ces situations, le terrain, bien plus que la virulence des micro-organismes, détermine le type et la gravité des manifestations cliniques. Une préoccupation essentielle doit donc être de réduire au maximum l'immunosuppression, et le challenge dans les situations à très haut risque infectieux est de prévenir au mieux les accidents infectieux par une prophylaxie (cotrimoxazole et valaciclovir si lymphocytes CD4 < 200/mm³) et/ou une surveillance adaptée (monitoring de la virémie du CMV chez un allogreffé de moelle) pour assurer un traitement le plus précoce possible (traitement préemptif). 14,15

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### SUMMARY Infectious complications of immune deficiencies

Infections constitute the most common and severe complication of immune deficiencies. The pattern of infections is strikingly dependent on the type of immune defect. Antibody deficiencies usually manifest with recurrent capsulated bacteria relatedinfections of the respiratory tract, due to pneumoccoci and Haemophilus influenzæ. The same bacteria are implicated in asplenic patients with frequent sensis of devastating consequences. Complement deficiencies must be looked for in case of meningococcal infections. Neutropenia and defects in phagocytic cell functions favour bacteraemia and invasive fungal infections. Importantly, neutropenia can rapidly lead to septic shock, Cellular immune deficiencies are associated with opportunistic infections including viral infections due to Herpes viridæ, fungal and parasitic infections (Pneumocystis iiroveci, Toxoplasma gondii) and mycobacterial infections. Most of the time, immune defects are combined, accounting for the variety and the complexity of clinical presentations and microbial investigations.

Rev Prat 2007; 57: 1653-64

### RÉSUMÉ Complications infectieuses des déficits immunitaires

L'infection est l'une des conséquences les plus fréquentes et les plus redoutables des états d'immunodépression, dont les causes sont multiples. Différents types d'infections sont observés selon le type de déficit immunitaire. Les déficits humoraux sont dominés par les infections pulmonaires et sinusiennes à bactéries encapsulées : Streptococcus pneumoniæ et Haemophilus influenzæ. Les mêmes bactéries sont impliquées dans les situations d'asplénie, mais sans tropisme d'organe et avec un risque de sepsis grave. Un déficit dans la voie du complément est évoqué en cas d'infection à méningocoque. Les neutropénies et autres déficits de la phagocytose sont associés à un risque infectieux bactérien et fungique avec la possibilité de choc septique chez les patients neutropéniques. Les déficits de l'immunité cellulaire sont responsables d'infections virales sévères (Herpes viridæ), fongiques et parasitaires (Pneumocystis iiroyeci. Toxoplasma gondii) et à bactéries intracellulaires (mycobactéries). Les déficits immunitaires sont en fait rarement « purs », ce qui explique la grande complexité des situations cliniques et microbiologiques rencontrées en pratique clinique.

#### RÉFÉRENCES

- Bartlett JG, Gallant JE. 2000-2001 medical management of HIV infection. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine, 2000.
- 2. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH.3 Paris: Doin, 2004.
- Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disease. Clin Infect Dis 2006:43:16-24.
- Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. J Rheumatol 2005;32:1473-80.
- Fleers A. Cellular and humoral defence mechanisms against bacteria. Paediatr Respir Rev 2000:1:235-40.
- Orange JS, Hossny EM, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006;117:5525-53

- 7. Bach JF, Chatenoud L. Immunologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2002.
- Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991;4:359-95.
- Kaplinsky C, Spirer Z. Postsplenectomy antibiotic prophylaxisunfinished story: to treat or not to treat? Pediatr Blood Cancer 2006:47:740-1.
- Shatz DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. Expert Rev Vaccines 2005:4:27-34.
- Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Prognosis factors for febrile neutropenia. Bull Cancer 2006;93:501-6.
- Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 2000;343:1703-14.
- 13. **Patel R, Paya CV.** Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.
- Marty FM, Rubin RH. The prevention of infection posttransplant: the role of prophylaxis,

- preemptive and empiric therapy. Transpl Int 2006;19:2-11.
- Hebart H, Einsele H. Specific infectious complications after stem cell transplantation. Support Care Cancer 2004;12:80-5.
- 16. Einsele H, Bertz H, Beyer J, et al. Infectious complications after allogenic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies-guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82:S175-85.
- 17. Meijer E, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK, Verdonck LF. Low incidence of infectious complications after nonmyeloablative compared with myeloablative allogenic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 2004:6:171-8.
- Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:281-91.
- 19. Noël V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic

- influence of infections in a monocentric cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2001;60:1141-4.
- 20. Lortholary O, Généreau T,
  Jarrousse B, Guillevin L. Maladies
  systémiques et infections:
  questions actuelles. Presse Med
  1996:25:370-8
- Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr Opin Rheumatol 2003:15:528-34.
- 22. **Stuck AE, Minder CE, Frey FJ.**Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989;11:954-63.
- 23. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996:39:1475-82.
- 24. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences and new directions for its management. Cancer 2004;100: 228-37

