

**Prophylaxie anti-infectieuse chez l'immunodéprimé :
Virus de l'Immunodéficience Humaine, splénectomie,
chimiothérapie.**

Marie Trujillo-Garcia, Hervé Dupont

Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU d'Amies-Picardie, 80054 Amiens Cedex, France

Auteur correspondant : Pr Hervé Dupont
Email : dupont.herve@chu-amiens.fr

Aucun conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Le système immunitaire dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative.
- Il existe plusieurs types de déficit immunitaire : primaire ou secondaire ; humoral, cellulaire ou mixte.
- Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne la baisse du taux de lymphocytes T, à l'origine d'un déficit immunitaire secondaire, cellulaire.
- Les patients contaminés par le VIH sont vulnérables à différents germes responsables de maladies opportunistes, en fonction de leur taux de lymphocytes T CD4+ circulants.
- Il existe, chez le sujet VIH, une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et / ou que le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³. Ce qui justifie la recommandation de vaccinations spécifiques.
- Une prévention anti-infectieuse doit être initiée chez le patient VIH principalement pour éviter pneumocystose et toxoplasmose. Certaines règles doivent être suivies en ce qui concerne les autres types d'infections.
- La rate est un organe lymphoïde secondaire qui filtre le sang artériel des agents pathogènes et des antigènes circulants, ce qui lui confère un rôle important dans l'immunité innée et adaptative.
- La prévention à type d'éducation du patient splénectomisé et de vaccination pour les principaux germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae*) doit être réalisée.
- Un traitement anti-infectieux préventif doit être initié après splénectomie.
- Les mécanismes impliqués dans l'immunodépression chez le patient en cours de chimiothérapie sont mixtes : cellulaire, humoral et liés à la neutropénie.
- Une couverture vaccinale spécifique est recommandée chez le patient sous chimiothérapie.
- Il n'existe pas d'attitude univoque en ce qui concerne la mise en place d'une antibioprophylaxie chez le patient neutropénique.

A - INTRODUCTION

Le système immunitaire fait référence à l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre des agents étrangers. Il assure le maintien de l'intégrité biologique d'un individu en éliminant les agents susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. Le système immunitaire joue ainsi un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale. Pour se faire, l'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative (Tableau 1). L'immunité innée, encore appelée immunité naturelle ou naïve, correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène. Les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs capables de reconnaître les différents pathogènes. Elles permettent ainsi de fournir une réponse immédiatement recrutable en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation etc.) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules tueuses naturelles, ou NK (Natural Killer), macrophages, ..). Son activation constitue la réponse inflammatoire. L'immunité adaptative ou acquise est, quant à elle, spécifique de l'antigène. Sa mise en œuvre, plus lente que celle de l'immunité innée, apparaît plus tardivement et est spécifique du pathogène. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B et T. Ils sont respectivement responsables de l'immunité humorale et cellulaire.

Lorsque qu'un des ces systèmes est défaillant, il existe un affaiblissement des défenses de l'organisme : on parle alors de déficit immunitaire ou d'immunodépression. Les déficits immunitaires peuvent être de différents types : primaire (génétique) ou secondaire (acquis) (Tableau 2) ; humoral, cellulaire ou mixte. En fonction de ces différents types d'immunosuppression, l'organisme sera plus vulnérable à certains nombreux pathogènes. (Tableau 3).

Voici quelques définitions des différentes catégories d'immunodépression :

- Neutropénie : déficit immunitaire inné (déficit de la phagocytose et de la présentation d'antigènes). Une altération des barrières muqueuse et cutanée y est souvent associée.

- Déficit de l'immunité humorale : correspond à un déficit de production des anticorps (AC) ou des immunoglobulines produits par les lymphocytes B (LB) du système immunitaire adaptatif.
- Déficit de l'activation du complément : les protéines du complément augmentent l'action des AC en facilitant la phagocytose, le chimiotactisme leucocytaire et en exerçant une action microbicide de contact. Un déficit de son activation diminue l'immunité humorale.
- Déficit de l'immunité cellulaire : correspond à un déficit qualitatif ou quantitatif des LT du système adaptatif.

L'immunodépression possède 3 conséquences principales : l'impossibilité de mettre en place une réponse immunitaire adaptée vis-à-vis d'agents infectieux endo ou exogènes, la possibilité d'une multiplication rapide du ou des agents infectieux en cause et enfin la présence de signes cliniques minorés rendant difficile l'appréciation de la gravité clinique qui peut être sous-estimée. De nombreuses causes sont susceptibles d'engendrer des déficits immunitaires (Tableau 4).

Nous allons donc nous intéresser à quelques situations de déficit immunitaire fréquemment rencontrées en pratique courante : tout d'abord, le cas complexe du patient porteur de VIH, puis nous développerons le cas du patient splénectomisé pour enfin terminer par le cas des patients bénéficiant d'un traitement par chimiothérapie.

B - LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)

Le VIH est une cause possible de déficit immunitaire secondaire. En effet, ce virus entraîne la baisse du taux de lymphocytes T (LT), à l'origine donc d'un déficit immunitaire secondaire, cellulaire. Il rend ainsi l'organisme vulnérable à de multiples infections opportunistes : tuberculose, maladie de Kaposi, herpès, maladies digestives, etc.

I. Mécanismes responsables de l'immunodépression chez le patient contaminé par le VIH.

L'infection à VIH évolue en 3 phases aboutissant au déficit immunitaire [1] :

- La phase 1 ou primo-infection. Elle est caractérisée par la présence de symptômes d'une maladie virale bénigne avec fièvre et douleur musculaire. Il s'agit de la phase durant laquelle la multiplication du virus dans l'organisme est très rapide et importante. On observe une diminution importante des LT CD4+ (LT4) et une production d'anticorps (AC).
- La phase 2 ou phase asymptomatique. La personne contaminée ne présente aucun symptôme. Cette phase est caractérisée par une production importante d'AC anti-VIH et par la mise en place dans le sang de LT cytotoxiques (LTc) dirigés contre les cellules infectées. Lors de cette phase, le système immunitaire semble contenir le virus, malgré une baisse régulière des LT4. La fin de cette phase est marquée par une diminution importante des LT4.
- La phase 3 ou phase symptomatique, c'est à dire le stade de SIDA (Syndrome d'Immuno Déficience Acquise) déclaré. Cette phase est caractérisée par la baisse très importante des LT4 qui deviennent <200 cellules /mm³, la diminution des AC anti-VIH et des LTc et l'augmentation de la charge virale.

II. Type d'infection et germes impliqués.

C'est dans ce contexte de déficit immunitaire cellulaire acquis, que l'organisme devient vulnérable à de nombreux germes responsables de maladies opportunistes. La vulnérabilité de l'organisme à ces maladies est fonction du taux de LT CD4 (Tableau 5).

III. Mesures de prévention des infections opportunistes.

1) La Vaccination [1, 2]:

Les personnes immunodéprimées sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante. La vaccination joue un rôle essentiel dans la prévention des infections. Cependant, celle ci présente quelques particularités dans ce contexte d'immunodépression due au VIH, qui justifient des recommandations spécifiques [2]. En effet, le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ; cependant ils peuvent être envisagés dans certaines

situations détaillées plus bas. Ensuite, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et / ou que le taux de CD4 est $< 500/\text{mm}^3$ et a fortiori $< 200/\text{mm}^3$. Enfin, le risque accru pour certaines infections justifie des recommandations spécifiques. Ainsi, dans ce contexte de VIH, la vaccination doit être réalisée, de préférence, lorsque la charge virale du VIH est indétectable et, si possible, lorsque les CD4 sont strictement supérieurs à $200/\text{mm}^3$. Cependant, il existe des particularités selon les vaccins. Le BCG est lui contre-indiqué et ce, quel que soit le statut immunitaire de ces patients. Tous les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués si le taux de CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$.

Le schéma de vaccination du patient ayant contracté le VIH [2] est donc le suivant (Tableau 6):

- *La vaccination antitétanique* : elle doit être réalisée chez tous les patients selon le calendrier vaccinal habituel. Ce vaccin est bien toléré mais les réponses aux anatoxines tétaniques sont inférieures à celles de la population générale [3, 4, 5]. Une injection de rappel est conseillée tous les dix ans.
- *Le BCG* : il est strictement contre-indiqué chez l'adulte infecté par le VIH en raison du risque de bécégite locorégionale ou généralisée.
- *Le vaccin ROR (rougeole-oreillons-rubéole)* : depuis 2008, on constate la survenue d'épidémies de rougeole en France nécessitant d'augmenter la couverture vaccinale. Cependant, ce vaccin contre la rougeole est un vaccin vivant atténué. Son immunogénicité est diminuée chez les patients infectés par le VIH [6]. Les adultes infectés par le VIH doivent dans un premier temps bénéficier d'une sérologie de la rougeole. En cas de sérologie négative, deux injections de vaccin ROR sont recommandées chez les patients ayant des CD4 $> 200/\text{mm}^3$.
- *La vaccination anti-hépatite B* : elle doit être effectuée chez tous les patients sans marqueur sérologique d'infection par le VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse au schéma vaccinal standard (3 doses IM) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, un schéma vaccinal renforcé (3 injections doubles doses IM administrées à intervalle d'un mois, suivies éventuellement d'une 4^{ème} dose, 6 mois après la première) peut être proposé en particulier chez les patients ayant des facteurs de mauvaise

réponse (sexe masculin, âge > 40 ans, fumeurs, charge virale VIH détectable) [7]. Il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale pour administrer des injections supplémentaires (jusqu'à 3) si nécessaire. Un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de titre d'Ac anti-HBs < 10 mUI/mL.

- *La vaccination anti-hépatite A* : elle intéresse quant à elle les patients à risque d'exposition au VHA c'est à dire les voyageurs en zone endémique, les cas de coïnfection par VHB et/ou VHC, ainsi que les patients atteints d'hépatopathie chronique, les homosexuels masculins et les toxicomanes intraveineux. Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm³, ce qui nécessite l'administration d'au moins deux doses de vaccin et le contrôle de la séroconversion après vaccination [8].
- *La vaccination anti-pneumococcique* : l'incidence chez les patients infectés par le VIH des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est nettement supérieure à celle de la population générale. Les principaux facteurs de risque sont la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique et/ou alcoolique, le stade SIDA ou encore un taux de lymphocytes CD4 < 500/mm³ [10, 11]. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué d'environ 40%, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les autres infections opportunistes. Le schéma vaccinal est donc le suivant : une dose de vaccin conjugué 13-valent incluant les principaux sérotypes résistants à la pénicilline (Prevenar 13®) suivie, au moins 2 mois plus tard, d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23®). L'efficacité du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH a été montrée chez des adultes infectés par le VIH [12]. Dans cette étude, une vaccination anti-pneumococcique antérieure et le traitement antirétroviral étaient significativement associés à la réduction du risque de survenue d'une infection à pneumocoque même chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³.
- *La vaccination annuelle contre la grippe saisonnière* : elle doit être réalisée chez tous les patients, quel que soit le taux de CD4. Il faut savoir que la grippe

saisonnaire n'est pas plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH. Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité [13, 14]. L'immunogénicité de la primo-vaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³ ou une charge virale élevée [15]. L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4 [16].

- *La vaccination anti-amarile (fièvre jaune)* : elle doit être réalisée chez les patients voyageant en zone d'endémie, si le taux des LT4 est supérieur à 200/mm³ et s'il représente au moins 15 % des lymphocytes. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, contre-indiqué si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³. Son immunogénicité est diminuée chez les patients infectés par le VIH et un contrôle de la sérologie post-vaccinale est recommandé [17]. Le risque d'encéphalite post-vaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les sujets ayant un taux de CD4 < 200/mm³ [18]. Dans cette situation, un certificat de contre-indication peut être établi. Il n'est pas accepté par certains pays, et expose le voyageur soit à une vaccination immédiate sur place, soit au refoulement.

2) La prophylaxie médicamenteuse [9]:

- La grippe : En dehors des classiques recommandations comportementales et d'hygiène, il est recommandé que les patients infectés par le VIH, non vaccinés vis-à-vis des virus grippaux, présentant au moins une caractéristique de vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm³, comorbidités dont l'obésité, tabagisme, précarité) et ayant eu des contacts étroits (personnes vivant sous le même toit ou relations intimes) avec des personnes grippées reçoivent le plus tôt possible une prophylaxie par oseltamivir (Tamiflu®) ou zanamivir (Relenza®) selon les mêmes modalités que le traitement curatif.
- La pneumocystose et la toxoplasmose [9] : Les différentes modalités de la

prophylaxie primaire sont rapportées dans le Tableau 7. En effet, la prévention primaire de la pneumocystose est justifiée, chez l'adulte, lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou un régime comprenant de l'atovaquone constitue une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires. La prévention de la toxoplasmose est justifiée en présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* et si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à $100/\text{mm}^3$; en l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés ($\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$). La prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose) comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant 3 prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament. L'arrêt et la reprise de la prophylaxie sont très codifiés. En effet, lorsque la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$, vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) peuvent être interrompus [19-21]. Il faut toutefois impérativement rediscuter la prévention en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux, avant que le déficit immunitaire ($< 200/\text{mm}^3$) ne réapparaisse.

- La tuberculose : Deux types de mesures préventives peuvent être envisagées en ce qui concerne la tuberculose : la prévention de l'exposition et la chimioprophylaxie. La prévention de l'exposition passe par l'application des mesures d'isolement respiratoire des patients présentant une tuberculose pulmonaire confirmée, pendant au moins les 15 premiers jours de traitement et la surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l'IDR et tests interféron). Les mesures d'isolement seront levées si la recherche de BAAR à l'examen direct dans l'expectoration est négative, après au minimum 15 jours

de traitement bien conduit. En ce qui concerne la chimioprophylaxie, plusieurs études menées dans les pays de forte endémie tuberculeuse ont montré le bénéfice d'une chimioprophylaxie en termes de moindre développement d'une tuberculose-maladie chez des patients porteurs du VIH avec une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration). La France n'entrant pas dans les critères de forte endémie tuberculeuse, aucune prophylaxie anti-infectieuse n'est, à ce jour, recommandée. Une prévention de la tuberculose est en revanche clairement recommandée pour toute personne atteinte par le VIH au contact d'un sujet bacillifère, quels que soient le résultat de l'IDR, le degré du déficit immunitaire et les antécédents ou non de BCG. La chimioprophylaxie de la tuberculose est alors envisagée après vérification par l'examen clinique, radiologique et microbiologique que le patient est indemne d'une tuberculose active. Cette prophylaxie anti infectieuse repose alors sur l'isoniazide (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B6 (50 mg/j). L'association isoniazide (300 mg/j)-rifampicine (600 mg/j) pendant 3 mois offrirait une efficacité équivalente en un temps plus court, mais pose le problème des interactions avec une trithérapie antirétrovirale. L'association rifampicine-pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace mais son hépatotoxicité est telle qu'il est raisonnable de la réserver s'il s'agit d'un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

- Infection à cytomegalovirus (CMV) : Les personnes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-CMV au début de leur prise en charge. Si cette recherche est négative, la séroconversion doit être recherchée annuellement chez les patients dont le niveau de CD4 est inférieur à 200/mm³. En cas d'indication transfusionnelle non urgente, les patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang de donneur séro-négatif pour le CMV. La meilleure prévention de la maladie à CMV est le traitement antirétroviral et le maintien d'une immunité correcte. La prophylaxie primaire par traitement anti-CMV n'est pas recommandée.
- Infection à Mycobacterium avium : Une antibioprophylaxie est recommandée si les LT CD4 sont < 50/mm³ en absence d'infection clinique documentée. Celle ci repose sur une prise d'azithromycine 1200 mg per os, une fois par semaine
- La cryptococcose : En France, il n'est pas recommandé de réaliser de

prophylaxie primaire, quelle qu'elle soit.

- L'infection à *Candida* : Il n'est pas recommandé de prévenir l'infection à *Candida*.
- L'infection à *Herpes Simplex Virus (HSV)* : Aucune mesure de prévention anti-infectieuse n'est recommandée.
- L'infection à *Varicelle Zona Virus (VZV)* : Chez les sujets sans antécédent de varicelle, qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, trois stratégies peuvent se discuter en fonction de l'état d'immunodépression et du type d'exposition : i) l'administration préventive de valaciclovir à la posologie curative habituelle pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ; ii) la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle (ou de zona) et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication sont réunis ; iii) enfin l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect®, disponible en ATU nominative) dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

C - SPLÉNECTOMIE

Chaque année, 6000 à 9000 nouveaux patients sont splénectomisés en France quelque soit l'indication (pathologie sous jacente, iatrogénie, traumatisme ou chirurgie à visée diagnostique) dont 50 % d'adultes, permettant d'estimer à environ 250 000 le nombre de patients splénectomisés en France [22].

De nombreuses complications survenant à plus ou moins long terme après une splénectomie ont été rapportées, les plus fréquentes étant les complications infectieuses et thromboemboliques [23]. Différentes techniques chirurgicales de préservation splénique se sont donc récemment développées afin de limiter la survenue de complications. La splénectomie expose les patients à un risque infectieux non négligeable, avec une incidence de 3,2 % et une mortalité de l'ordre de 1,4 %, le

syndrome septique post-splénectomie étant la pathologie infectieuse la plus redoutée avec une mortalité de 50 à 70 % en 48 h [24, 25]. Le risque infectieux en termes de morbi-mortalité est plus élevé chez l'enfant asplénique et en cas d'hémoglobinopathies constitutionnelles [32]. Il est plus faible chez les patients splénectomisés pour traumatisme [33, 34]. L'incidence annuelle des infections chez les patients splénectomisés est de 1 à 10 % soit 50 à 100 fois plus élevée que dans la population générale. Ce risque est particulièrement important durant les deux à trois années suivant la splénectomie, mais il persiste toute la vie. L'incidence de la mortalité par septicémie serait multipliée par 50 après splénectomie pour traumatisme et par 350 après splénectomie pour hémoglobinopathie [35-36].

I. Mécanisme responsable de l'immunodépression du patient splénectomisé

La rate est un organe lymphoïde secondaire qui filtre le sang artériel des agents pathogènes et des antigènes circulants. Elle possède un rôle important dans l'immunité innée et adaptative. En effet, elle est composée de trois zones anatomiques qui sont impliquées dans la lutte contre les agents pathogènes :

- La pulpe rouge où a lieu l'épuration bactérienne par les macrophages (par reconnaissance directe de la bactérie).
- La zone marginale, quant à elle, contient les lymphocytes B à mémoire.
- La pulpe blanche permet la production des anticorps spécifiques suites à l'interaction entre les lymphocytes B à mémoire de la zone marginale et l'agent pathogène.

Généralement, les bactéries opsonisées sont éliminées efficacement dans la rate et le foie, excepté les bactéries encapsulées qui ne le sont quasiment que dans la rate, car faiblement opsonisées. Ainsi, les patients splénectomisés sont particulièrement exposés aux infections à germes encapsulés car la fonction splénique permettant l'initiation de la réponse immunitaire fait défaut [26].

Les mécanismes responsables de l'immunodépression en cas d'asplénie sont donc :

- Un défaut de l'immunité innée par défaut d'opsonisation, par défaut d'activation du complément et par diminution de la capacité de bactéricidie des macrophages péritonéaux [27] et des macrophages alvéolaires [28].
- Un défaut de l'immunité adaptative par atteinte quantitative et qualitative des

cellules B mémoire [29].

- Un défaut éventuel global de l'immunité par modification de la réponse inflammatoire à une agression bactérienne [30].

II. Type d'infection et germes impliqués

Ainsi, comme expliqué ci-dessus, les agents pathogènes encapsulés sont, dans environ 70 % des cas, responsables des infections des patients splénectomisés avec comme chef de ligne *Streptococcus pneumoniae* [24 ; 27]. En effet, il est impliqué dans 50 à 90 % des cas [38-37]. Ensuite, par ordre décroissant de fréquence, les agents responsables retrouvés étaient *Haemophilus influenzae* (6%), *Neisseria meningitidis* (4%), *Escherichia coli*, les autres streptocoques (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,5 %), les staphylocoques (2 %), d'autres bacilles à Gram négatif (2 %), les infections fongiques (5 %) et enfin, dans 14 % des cas, aucun micro-organisme n'était identifié [31].

III. Mesures de prévention du risque infectieux.

Une des principales mesures de prévention réside dans les indications de splénectomies. Ainsi, nous avons vu apparaître ces dernières années les techniques de chirurgie conservatrice avec notamment une place prépondérante de l'embolisation ou de chirurgie partielle en cas de traumatisme splénique, drépanocytose et de thalassémie. Toutefois, même si le recours aux splénectomies partielles a permis la diminution des complications infectieuses chez certains types de patients, aucune recommandation n'a clairement été établie sur les mesures de préventions à prendre. Il est évident que les patients ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice ne sont pas concernés par les mesures de prévention.

1) L'éducation :

L'éducation des patients splénectomisés reste une des mesures préventives les plus

importantes pour réduire l'incidence des infections. Malgré des recommandations établies, de nombreux patients ne bénéficient ni des vaccinations recommandées ni des mesures d'antibioprophylaxie [39]. Ceci est en partie dû à l'absence d'éducation réalisée auprès d'eux. Nombre d'entre eux n'ont pas connaissance des risques associés à leur splénectomie. L'éducation doit aussi permettre aux patients d'archiver l'historique de leurs vaccins et rappels, afin de pouvoir les présenter à différents intervenants de soins.

2) La vaccination [1-2-40]:

Les personnes splénectomisées sont immunodéprimées et donc exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante. La vaccination joue un rôle essentiel dans la prévention des infections. Il existe également des particularités chez les patients aspléniques en général qui justifient des recommandations spécifiques [2]. Le schéma de vaccination du patient splénectomisé [2] concerne essentiellement les germes encapsulés ; il possède les spécificités suivantes (Tableau 6) :

- *Vaccination anti-pneumococcique* : La vaccination anti-pneumococcique doit être réalisée et a permis une diminution de l'incidence des infections post-splénectomie [51]. Une variabilité interindividuelle de la réponse vaccinale existe dans cette population ; outre le facteur génétique, une moins bonne réponse a été constatée chez l'enfant, le sujet âgé ainsi qu'en cas d'hémopathie maligne [52, 53]. Cette réponse vaccinale peut-être évaluée par la quantification du taux d'anticorps anti-pneumococciques spécifiques par méthode ELISA, 4 à 6 semaines après la vaccination, pour les sérotypes les plus fréquents. Deux types de vaccins existent, le polysidique non conjugué (Pneumo 23®), indiqué chez les patients de plus de 5 ans, et le conjugué (Prévenar13®) pour les moins de 5 ans. Plusieurs études ont évalué l'efficacité et l'immunogénicité de la vaccination par le vaccin polysidique non conjugué associé ou non au vaccin conjugué chez l'adulte [41, 42, 43-50]. Ces études montrent une efficacité du vaccin non conjugué chez les sujets splénectomisés [33] avec une diminution du risque de bactériémie. Le vaccin non conjugué est immunogène chez les patients splénectomisés [42,44] avec cependant une moins bonne réponse chez les patients ayant été splénectomisés pour une tumeur, 61 à 67 % *versus* 90 % [50].

La vaccination par vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prévenar13®) est obligatoire chez l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2018. Elle est effectuée selon le schéma suivant : deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. Pour les adultes splénectomisés, le schéma vaccinal est différent et suit les recommandations du tableau 8 [2].

- *Vaccination antiméningocoque* : Les sérotypes les plus répandus dans les infections invasives à méningocoque (IIM) sont les sérogroupes A, B, C, Y et W135. En France le séro groupe B est prédominant avec, en 2009, 72 % des cas d'infection [54]. Il n'existe pas actuellement de données d'immunogénicité du vaccin contre le méningocoque du groupe B dans la population spécifique des patients aspléniques. Cependant, compte tenu du risque d'IIM chez ces patients, ce vaccin est recommandé dans cette population. Deux types de vaccins sont disponibles : les vaccins méningococciques non conjugués (bivalent A+C et tétravalent A, C, Y, W135) et les conjugués (C et tétravalent A, C, Y, W135). La vaccination est recommandée soit par un vaccin tétravalent non conjugué ACYM à raison d'une dose à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou à partir de l'âge de 2 ans (Menveo®) soit par un vaccin contre les IIM de séro groupe B (2 doses espacées d'un mois à partir de l'âge de 11 ans). Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans.
- *Vaccination anti-Haemophilus influenzae* de type B (HiB): Seules les souches capsulées d'HiB sont responsables des infections invasives. Le vaccin est conjugué pour permettre une réponse thymo-dépendante et un meilleur pouvoir immunitaire dès les premiers mois de vie. Il fait partie du calendrier vaccinal chez l'enfant depuis 1992 et est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018, en association avec les vaccins DTCP (Diphtérie Tétanos Coqueluche Poliomyélite). Chez l'adulte asplénique, la vaccination est conseillée en raison du risque théorique d'infection ; une seule vaccination semble suffisante [54]. Au-delà de 2 ans, la vaccination doit être réalisée quel que soit les vaccinations préalables [52]. Il se présente sous forme isolée (Act-Hib®) ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires Infanrix Quinta® et Pentavac® et dans le vaccin acellulaire Infanrix Hexa®.
- *Vaccination antigrippale*: Le risque essentiel de la grippe hivernale est la

surinfection bactérienne. Ainsi, il est recommandé de vacciner les patients aspléniques par le vaccin antigrippal, lors des campagnes vaccinales annuelles.

En pratique : deux cas de figure se présentent :

- La splénectomie est programmée : la vaccination anti-pneumococcique, anti-HiB et anti-méningococcique est recommandée et doit être réalisée de 15 jours à 6 semaines avant l'intervention afin de permettre une réponse optimale [52; 54].
- La splénectomie est imprévue (chirurgie majeure, traumatisme): une vaccination 2 semaines après la splénectomie est maintenant recommandée [52; 55 ; 56].

3) L'antibioprophylaxie :

Elle repose sur l'utilisation d'une molécule couvrant les bactéries encapsulées.

L'efficacité de cette antibioprophylaxie ne repose que sur une seule étude randomisée, réalisée chez 215 enfants drépanocytaires vaccinés, qui a montré une diminution du portage des pneumocoques et de l'incidence des complications infectieuses de plus de 80% chez les enfants traités par une pénicilline V : la phénoxyéthylpénicilline (Oracilline) [57].

La durée de cette antibioprophylaxie reste très controversée et souvent variable d'une recommandation à l'autre, allant de 2 années à un traitement à vie [52 ; 58]. Là aussi, une seule étude randomisée en double aveugle s'est intéressée à l'incidence des infections sévères chez 400 enfants drépanocytaires de plus de 5 ans prenant une antibioprophylaxie ou un placebo ; aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes [59].

Chez l'adulte, le niveau de preuve de son efficacité est faible, mais puisque le risque de sepsis est élevé pendant les 2 premières années post-splénectomie et qu'une bonne observance le divise par 4, l'antibioprophylaxie reste recommandée pendant une durée d'au moins 2 ans [60]. La poursuite du traitement dépend ensuite des facteurs de risque d'infection invasive à pneumocoque qui sont un âge de plus de 50 ans, une splénectomie pour une hémopathie maligne, une immunodépression, une réponse vaccinale pneumococcique insuffisante documentée et un antécédent d'infection invasive à pneumocoque [52].

En pratique, l'antibioprophylaxie doit être débutée en peropératoire puis continuée en post-opératoire immédiat par de l'amoxicilline (Clamoxyl® : 500 mg, 2 fois/j) avec un relais *per os* secondaire par phénoxyméthylpénicilline (Oracilline®: 1 million d'unités, 2 fois/j) pendant les 2 années post-splénectomie. En cas d'allergie, l'érythromycine peut être utilisée à la posologie de 500 mg/jour.

D - LE PATIENT SOUS CHIMIOThÉRAPIE.

Les infections bactériennes et fongiques sont une menace constante dans le contexte d'immunodépression induite par la chimiothérapie. Les complications infectieuses post-chimiothérapie sont associées à une mise en jeu du pronostic vital. Les patients sous chimiothérapie ont un risque dix fois plus élevé de présenter un sepsis que la population générale [66]. Ainsi, il est nécessaire de recourir à des stratégies de prophylaxie pour améliorer le pronostic et diminuer la morbidité et la mortalité post chimiothérapie. Ces stratégies semblent souvent dépendantes de l'écologie microbienne locale et par conséquent divergentes d'un service à l'autre.

I. Mécanismes responsables de l'immunodépression du patient sous chimiothérapie et germes impliqués.

Il existe de nombreux déficits secondaires de l'immunité. En effet, en fonction de la néoplasie sous jacente mais également du traitement instauré, les mécanismes responsables de l'immuno dépression ne sont pas les mêmes : neutropénie, déficit de l'immunité humorale ou cellulaire [62]. Les germes impliqués sont le plus souvent liés au type d'immunodépression (Tableau 3). La neutropénie est un déficit quantitatif et/ou qualitatif de production et de fonction des polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle est définie par une chute de PNN inférieure à $1500/\text{mm}^3$. On parle d'agranulocytose quand ce seuil est inférieur à $500/\text{mm}^3$. Ce mécanisme est fréquent : en effet, 50 % des patients recevant un traitement myélosupresseurs présentent une neutropénie [67]. Il en résulte un déficit des fonctions de phagocytose essentiellement, associé donc à un risque majeur d'infections bactériennes et fongiques. Le risque est principalement bactérien les 7 à 10

premiers jours (cocci gram positifs et bacilles gram négatifs) puis fongique au delà (*Candida* et *Aspergillus*) [62].

Le déficit de l'immunité humorale (touchant les lymphocytes B) est défini par l'absence de réponse anticorps à une stimulation antigénique et/ou par une diminution d'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines. [62] Le patient est ainsi vulnérable aux infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) mais également à certains virus (VZV, HSV). Le risque infectieux est d'autant plus important que le déficit est profond et prolongé. Le déficit de l'immunité cellulaire est défini par une lymphopénie T. Cette lymphopénie T porte surtout sur les CD4, dont le taux est inférieur à 200/mm³ pendant 3 à 18 mois après le traitement. Le risque infectieux repose dans ce cas, sur la survenue d'infections à germes opportunistes (pneumocystose pulmonaire, toxoplasmose, infection à CMV).

II. Mesures de prophylaxie anti-infectieuse.

Dans ce contexte d'immunodépression avec majoration du risque infectieux et de ses conséquences, des stratégies de prévention basées sur la vaccination et l'antibioprophylaxie, peuvent être proposées.

1) La vaccination [2]:

La vaccination dans ce contexte suit le schéma du calendrier vaccinal de 2018 [2].

- *Les vaccins contre-indiqués.* Tout d'abord, il faut savoir qu'il existe une contre-indication à la réalisation du BCG. De même, la réalisation du vaccin anti-amarile (fièvre jaune) est contre indiquée en cours de chimiothérapie et dans les 6 mois suivant. Il en est de même pour le ROR, contre-indiqué au cours de la chimiothérapie et de 3 mois après l'arrêt du traitement (pour une tumeur solide) et jusqu'à 6 mois (pour une hémopathie maligne). Le vaccin contre la varicelle est lui contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à un an post cure.
- *Vaccin DTCP (Diphtérie, Tétanos, Cocqueluche, Poliomyélite).* Il n'y a pas d'indication à la vaccination en cours de chimiothérapie sauf cas particulier.

Cependant, une injection combiné DTCP acellulaire sera administrée systématiquement 3 mois (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie.

- *Vaccin antigrippal*. Il est recommandé lors de la campagne de vaccination : 1 dose annuelle. Si le sujet est en cours de traitement, il faudra réaliser une revaccination : 1 dose à un mois, si la vaccination à eu lieu en début de saison.
- *Vaccination contre l'hépatite A*. Les recommandations sont les mêmes que dans la population générale.
- *Vaccin contre l'hépatite B*. En cours de chimiothérapie, il faudra vacciner les sujets à risque d'exposition au VHB avec contrôle du titre des anticorps 4 semaines après la dernière injection. A distance de la chimiothérapie, une injection de rappel sera à réalisé chez les patients à risque, 6 mois après la chimiothérapie.
- *Vaccination contre Haemophilus influenzae B*. Il n'y a pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie.
- *Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C*. Il n'y a pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie. Il est recommandé de réaliser une dose de vaccin 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour les patients de 1 à 24 ans quelque soient les antécédents vaccinaux.
- *Vaccination anti pneumococcique*. En cours de chimiothérapie, il est recommandé de réaliser une injection de vaccin 13 valent suivi après 2 mois d'une dose de vaccin 23 valent.

2) L'antibioprophylaxie

Le type d'antibioprophylaxie est lié au mécanisme responsable du déficit immunitaire.

- *En cas de lymphopénie T* : La lymphopénie T porte surtout sur les CD4 qui sont fréquemment inférieurs à 200/mm³. Une antibiothérapie prophylactique est donc indispensable. Elle doit associer cotrimoxazole et trimétoprime (Bactrim Fort®), 1 à 2 comprimés, 3 fois par semaine et Valaciclovir (Zelitrex®), 1 comprimé 2 fois par jour. Il n'y a cependant pas de recommandation officielle sur la durée du traitement. En pratique courante, il est débuté dès la première

cure et poursuivie au moins 6 mois ou jusqu'à ce que le taux de CD4 soit supérieur à 200/mm³ [63-64].

- *En cas de neutropénie.* L'antibioprophylaxie en cas de neutropénie prévisible ou avérée n'est pas habituelle. Elle n'est pas recommandée dans les guides de bonnes pratiques pour la prise en charge des neutropénies par le groupe de travail des maladies infectieuses de l'EORTC (European Organisation for the Treatment and arch of Cancer) [65]. L'éducation stricte des patients à la surveillance de leur température est un principe de base. Il faut avoir à l'esprit que toute neutropénie fébrile, même en absence de point d'appel infectieux, doit faire consulter et hospitaliser le patient en urgence. Lorsque la neutropénie est profonde (PNN<100/mm³) et prolongée (plus de 7 jours), l'administration orale d'une bétalactamine ou d'une fluoroquinolone peut être justifiée en prévention des infections à bacille à gram négatif [68-69]. Il n'y a cependant pas de recommandation établie en raison du risque non négligeable d'émergence de résistance, surtout liée à l'utilisation de fluoroquinolone en monothérapie. De même, dans ce contexte, il est recommandé de réaliser une prévention anti fongique par une échinocandine ou un antifongique triazolé. Il est difficile donc de définir une conduite thérapeutique univoque. La prophylaxie anti infectieuse doit donc reposer sur l'appréciation de la profondeur de la neutropénie, la fragilité du terrain et le risqué microbiologique environnemental.

E – CONCLUSION

Devant un patient porteur de déficit immunitaire, il doit être mis en place une stratégie préventive de l'infection. Cette prophylaxie anti-infectieuse passe par la vaccination et l'antibioprophylaxie de ces populations à risque. Cette attitude permettrait de réduire les complications infectieuses, souvent gravissimes voir létales, et probablement la morbimortalité.

RÉFÉRENCES :

- [1] Pilly 2018 – 5^{ème} édition. Maladies infectieuses et tropicales. Infection à VIH.
- [2] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018, Haut conseil de santé publique (HCSP).
- [3] Bonetti TC, Succi RC, Weckx LY et al. Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine*, 2004, 22 : 3707-3712.
- [4] Dieye TN, Sow PS, Simonart T et al. Immunologic and virologic response after tetanus toxoid booster among HIV-1 and HIV-2-infected Senegalese individuals. *Vaccine*, 2001, 20 : 905-913.
- [5] Andrade RM, Andrade AF, Lazaro MA et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to *Clostridium tetani* vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54 (1) : 10-17.
- [6] Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM et al. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 2009 ; 27 (50) : 7059-64.
- [7] Launay O, Van der Vliet D, Rosenberg A et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of 4 intramuscular double doses or 4 intradermal low doses with 3 intramuscular standard doses of hepatitis b vaccine in HIV-infected adults : results of the ANRS HB03 VIH-VAC-B Trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, February 16-19, 2010.
- [8] Launay O, Grabar S, Gordien E et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected Adults : HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 49 : 272-275.
- [9] Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDSinfo* 2018
- [10] Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons : incidence, risks factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 : 794-800.
- [11] Barry PM, Zetola N, Keruly JC et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults : incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS*, 2006, 20 : 437-444.
- [12] Enaranda M, Falco V, Payeras A et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients : a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : e82-87.
- [13] Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus : an outbreak of infection at a residential facility in New York city. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 : 1784-1791.
- [14] Klein MB, Lu Y, DelBalso L et al. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 234-240.
- [15] Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations : a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*,

- 2009, 9 (8) : 493-504.
- [16] Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol*, 2003, 26 : 307-315.
- [17] Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (5) : 659-666.
- [18] Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 : 131-134
- [19] Furrer H, Opravil M, Rossi M et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. *AIDS*, 2001, 15 : 501-7.
- [20] Lederberger B, Mocroft A, Reiss P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : Eight European Study Groups. *N Engl J Med*, 2001, 344 : 168-74.
- [21] Furrer H, Opravil M, Bernasconi E et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. *Lancet*, 2000, 355 : 2217-8.
- [22] Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, Lebuffe G, Vallet B. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 807-13.
- [23]. Holdsworth RJ et al. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate : actual versus perceived risks. *Br J Sug* 1991 ; 78 : 1301-8.
- [24] Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001 ; 43 : 182-186.
- [25] Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults- a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol*. 2008 ; 14 : 176-179.
- [26] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011 ; 378 : 86-97.
- [27] McCarthy et al. *J Immunol* 1995;155;387-96
- [28] Lau et al. *J Surg Res* 1983;34:568-71
- [29] Kruetzmann et al. *J Exp Med* 2003;197:939-45
- [30] Kang et al. *Cytokine* 2004;28;101-8
- [31] Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 1031-1038.
- [32] Biharat N. Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43(3): 182-86.
- [33] Ram S, Lewis LA, Rice P. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4): 740-80.
- [34] Dionne B et al. The asplenic patient : post-insult immunocompetence, infection and vaccination. *Surg Infect*. 2017 ; 18 (5) : 536-544.
- [35] Comité des maladies infectieuses et d'immunisation, Paediatrics and child health 1999 ; 4(6) : 427-31 /Révision 2005
- [36] Price VE, Dutta S, Blanchette VS, *et al*. The prevention aund treatment of bacterial infections in children with asplenia or Hyposplenia :Practice Considerations at the

- hospital for sick children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(5): 597-603.
- [37] Chanet V, Lesens O, Laurichesse H, Beytout J. Prevention and infection in adults patients with hyposplenism. *Med Mal Infect* 2004; 34(11): 493-98.
- [38] Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. *Réanimation* 2002; 11: 317-25.
- [39] Carrico RM et al. Postsplenectomy vaccination guideline adherence : opportunities for improvement. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017 ; 29 : 612-617.
- [40] Bonanni P et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 ; 13(2) : 359-368.
- [41] Ejstrud P, Kristensen B, Hansen JB, *et al*. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(5): 521-25.
- [42] Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, *et al*. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma* 2002; 53(6): 1037-42.
- [43] Mourtouzoukou E.G., Pappas G., Peppas G., Falagas M.E. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 2008; 95: 273-80.
- [44] Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, *et al*. The effect of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in immunological priming induce by 7 valent conjugate vaccine in asplenic subjects with beta thalassemia. *Vaccine* 2009; 27(3): 350- 54.
- [45] Stanford E, Print F, Falconer M, *et al*. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Human Vaccin* 2009; 5(2): 85-91.
- [46] Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, *et al*. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24(1): 75-81.
- [47] Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, *et al*. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J. Intern Med* 2004; 255(6): 664-73.
- [48] Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, *et al*. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998; 44(5): 760-65; discussion 765-66.
- [49] Petrasch S, Kühnemund O, Reinacher A, *et al*. Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4(6): 635-38.
- [50] Lindblad R, Kaijser B, Magnusson B, *et al*. Pneumococcal vaccination in splenectomized patients with hematological disorders. *Acta Med Scand* 1988; 224(5): 467-71.
- [51] Ejstrud P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and pattern of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000 ; 32 : 521-5.
- [52] Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maqqqs PH; British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the british committee for standards in haematology by a working party

- of the haemato-oncology task force. *Br J Haematol* 2011 ; 155 : 308-17.
- [53] Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006 ; 24 : 75-81.
- [54] Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations. Edition 2012*. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : 488 p.
- [55] Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero-Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998 ; 44 : 760-5.
- [56] Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma* 2002 ; 53 : 1037-42.
- [57] Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1593-9.
- [58] Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, Lawrence R, Roberts S, Torda A, Watson DA, Woolley I, Anderson T, Street A ; Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J* 2008 ; 38 : 349-56.
- [59] Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV, Miller ST, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic penicillin study II. *J Pediatr.* 1995 ; 127 : 685-90.
- [60] El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol. J* 2004 ; 5 : 77-80.
- [61] C. Dahyot-Fizelier, O. Mimoz. Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. Conférence d'actualisation. SFAR 2012.
- [62] Mise au point. Prise en charge des déficits secondaires de l'immunité en hématologie adulte.
- [63] Keating MJ et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4079-88
- [64] O'Brien S et al. A randomized trial of valacyclovir versus valganciclovir to prevent CMV reaction in patients with CLL receiving alemtuzumab. *American Society of Hematology*, 2005.
- [65] Aapro MS et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumor. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 2433-53.
- [66] *Angus Crit Care Med* 2001 ; *Taccone Crit Care* 2009.
- [67] *Caggiano Cancer* 2005 ; *Flowers. J Clin oncol.* 2003.
- [68] Michael Cullen et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *NEJM* 2005 353 ; 10
- [69] M.Cullen, S. Baijal. Prevention of febrile neutropenia : use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer.* 2009 ; 1001.

Tableau 1 : Différence entre immunité innée et adaptative.

Immunitaire	Naturelle = innée Non spécifique	Adaptative Spécifique
<i>Délai action</i>	Immédiate	Quelques jours Plus efficace lors de contacts répétés Mémoire primaire Base des vaccinations
<i>Agents de l'immunité humorale</i>	Substances bactéricides pH Equilibre de la flore Interférons Complément	Lymphocytes B Anticorps
<i>Agents de l'immunité cellulaire</i>	Phagocytes (PN, mono/macrophage) Cellules Natural Killer (NK) Cellules Dendritiques	Lymphocytes T
<i>Propriétés</i>	Immédiate et rapide Non spécifique Sans mémoire immunologique Coopère avec l'immunité adaptative Régule l'immunité adaptative	Retardée Spécifique Mémoire immunologique

PN=polynucléaires neutrophiles

Tableau 2 : Les différents types de déficit immunitaire.

Déficit primaire de l'immunité		Déficit secondaire de l'immunité (acquise)
<i>Atteinte cellulaire</i>	Lymphocyte B (déficit humoral)	Hémopathies Tumeurs solides Pathologies Auto-immunes (LED)
	Lymphocyte T (déficit cellulaire)	Troubles métaboliques (diabète, syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, IRC, dénutrition)
<i>Déficit cellulaire phagocytaire</i>		Causes iatrogènes (Radiothérapie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseurs, corticothérapie au long cours)
		Causes infectieuses (VIH, SIDA)
		Autres (vieillesse, stress, tabac, grossesse)

LED=lupus erythémateux disséminé ; IRC=insuffisance rénale chronique

Tableau 3 : Les principaux pathogènes « opportunistes » en fonction du type d'immunodépression.

Mécanisme	Bactéries	Champignons	Virus	Parasites
- Neutropénie, - Anomalies fonctionnelles : PNN, macrophages.	BGN (<i>P.aeruginosa</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp</i>) CGP (<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>Corynebacterium spp</i>)	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>	HSV	
- Atteinte des LT (déficit cellulaire)	Pyogènes <i>Listeria</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Mycobacterium spp</i> <i>Legionella spp</i> <i>Rhodococcus spp</i>	<i>Candida spp</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>	HSV CMV VRS EBV Adénovirus	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Hypo gamma-globulinémie, atteinte des LB (déficit humoral)	Pneumocoque <i>H.influenzae</i> <i>N.meningitidis</i> <i>Salmonella spp</i>			
Déficit du complément	<i>N.meningitidis</i>			
Asplénie	Pneumocoque <i>H.influenzae</i> <i>N.meningitidis</i>			

PNN = polynucléaires neutrophiles ; BGN = bacilles à gram négatif ; CGP = cocci à gram positif ; HSV = herpes simplex virus ; LT = lymphocytes T ; LB = lymphocytes B ; CMV = cytomégalovirus ; VRS = virus respiratoire syncytial ; EBV = Epstein Barr virus

Tableau 4 : les différents types de déficit immunitaire en fonction des causes.

Causes	Type de déficit prédominant
Cancers et hémopathies <ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs solides - Maladie de Hodgkin - Leucémie Lymphoïde chronique - Myélome 	Variable Cellulaire Mixte Humorale
Toxiques et Médicaments <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie - Radiothérapie - Corticoïdes 	Mixte Mixte Cellulaire
Fuites <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome néphrotique - Brûlures étendues 	Humoral Mixte
Infectieuse <ul style="list-style-type: none"> - Virus - Champignons - Parasite 	Mixte ou Humoral Cellulaire (sélectif) Variable
Splénectomie	Humoral

Tableau 5 : Principales pathologies opportunistes selon le taux de Lymphocytes T CD4+

Taux de lymphocytes T CD4 (/mm3)	Manifestations possibles
De 500 à 200	<ul style="list-style-type: none"> - Candidose orale - Tuberculose - Maladie de Kaposi - Lymphome
De 200 à 100	<ul style="list-style-type: none"> - Les affections sus citées plus : - Candidose oesophagienne - Pneumocystose - Toxoplasmose cérébrale
Moins de 100	<ul style="list-style-type: none"> - Les affections sus citées plus : - Infection à cytomégalovirus - Cryptococcose neuro-méningée - Infections à mycobactéries atypiques - Leuco-encéphalopathie multifocale progressive à JC virus.

Tableau 6 : Recommandations vaccinales chez les patients immunodéprimés d'après le calendrier vaccinal de 2018.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés dans la population générale
<i>Patients infectés par le VIH</i>	BCG Fièvre jaune ^{1,2} Grippe (vivant atténué) ¹ ROR ¹ Varicelle ¹	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) Hépatite A ² (co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, homosexuels masculins, zone d'endémie) Hépatite B ³ Pneumocoque	Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche Haemophilus influenzae b Méningocoque C Papillomavirus
<i>Patients sous chimiothérapie</i>	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) Pneumocoque	Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche Haemophilus influenzae b Méningocoque C Hépatite B Papillomavirus
<i>Asplénie</i>	Pas de contre-indication	Grippe saisonnière Haemophilus influenzae b Méningocoque C ou ACYW135 (selon l'âge) Pneumocoque	Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche Hépatite B Papillomavirus ROR

¹Envisageable si lymphocytes CD4 > 25 % (si enfant de moins de 12 mois), >20 % (entre 12 et 35 mois) si > 15 % (enfant âgé de 36 à 59 mois) ou CD4 > 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes), et si infection non symptomatique.

²Pour les patients non immuns.

³Recommandé pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB avec contrôle des anticorps anti-HBs au moins 1 à 2 mois après la dernière injection puis chaque année. Injection de rappel si les anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10mUI/ml.

Tableau 7 : prophylaxie primaire pneumocystose / toxoplasmose.

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
<i>Choix préférentiel</i>	Cotrimoxazole (80/400mg/j ou 160/800 mg/j)	Cotrimoxazole (80/400mg/j ou 160/800 mg/j)
<i>Alternatives</i>	Dapsone (50mg/j) + Pyriméthamine (50mg/semaine)+ Acide folinique (25mg/semaine)	Aérosol mensuel de pentamidine (300mg) ou atovaquone (1500 mg/j) ou dapsone (50 à 100mg/j)

Tableau 8 : Vaccination contre les infections à pneumocoque

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adulte à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8S), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC13 VPP23 à l'âge de 24 mois	Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (> 8 S) Vacciné antérieurement : - avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 - depuis plus d'un an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23
Prématurés et nourrissons à risque d'IP : une dose de vaccin conjugué 13-valent à l'âge de 2 mois (8S), 3 mois et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.	Si non antérieurement vacciné : deux doses de VPC13 (S0, S8) puis VPP23 (S16)	

IP = Infection pneumocoque ; VPC13 = vaccin pneumococcique conjugué 13-valent ; VPP23 = vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent ; S = semaine.