

Risque infectieux et prévention

L'exemple du Lupus Systémique

Aurélie HUMMEL

Service de Néphrologie
Hôpital Necker Enfants-Malades
Paris

Actualités Néphrologiques Jean Hamburger 2025



Causes de mortalité dans le lupus

Cohorte multicentrique de 9547 patients

	Cause of death (ICD-9 code)	Observed
	All deaths	1,255
1	Disease of the circulatory system†	
	All disease (390–459)	313
	Heart disease (390–429)‡	126
	Stroke (430–459)‡	21
	Malignancy†	
2	All neoplasms (140–239)	114
	All hematologic cancer (200–208)‡	15
	NHL (200, 201)‡	8
	Lung cancer (162)‡	44
3	Infections†	
	Infections (001–139)	45
	Pneumonia (480–486)‡	19
	Other†	
	Respiratory, excluding pneumonia (460–479, 487–519)	14
	Renal (580–589)	34

USA, Canada, UK, Suède, Corée
23 centres spécialisés
Cohorte prospective
Suivi moyen de 8,1 ans

Causes de mortalité dans le lupus

Série Française de 1593 décès chez des patients lupiques

Entre 2000 et 2009

Underlying cause of death	Men (n = 222)	Women (n = 734)	Total (n = 956)
Infectious disease	21 (9.5)	77 (10.5)	98 (10.3)
Pneumonia	8 (3.6)	24 (3.3)	32 (3.3)
Other infections	13 (5.9)	53 (7.2)	66 (6.9)
Cardiovascular disease	73 (32.9)	268 (36.5)	341 (35.7)
Ischemic heart disease	31 (14.0)	61 (8.3)	92 (9.6)
Cerebrovascular disease	8 (3.6)	64 (8.7)	72 (7.5)
Other	34 (15.3)	143 (19.5)	177 (18.5)
Neoplasm	43 (19.4)	90 (12.3)	133 (13.9)
Solid malignant neoplasm	35 (15.8)	69 (9.4)	104 (10.9)
Hematologic malignancy	8 (3.6)	21 (2.9)	29 (3.0)
Respiratory disease	10 (4.5)	24 (3.3)	34 (3.6)
Renal disease	6 (2.7)	23 (3.1)	29 (3.0)
Other	69 (31.1)	252 (34.3)	321 (33.6)

3

1

2

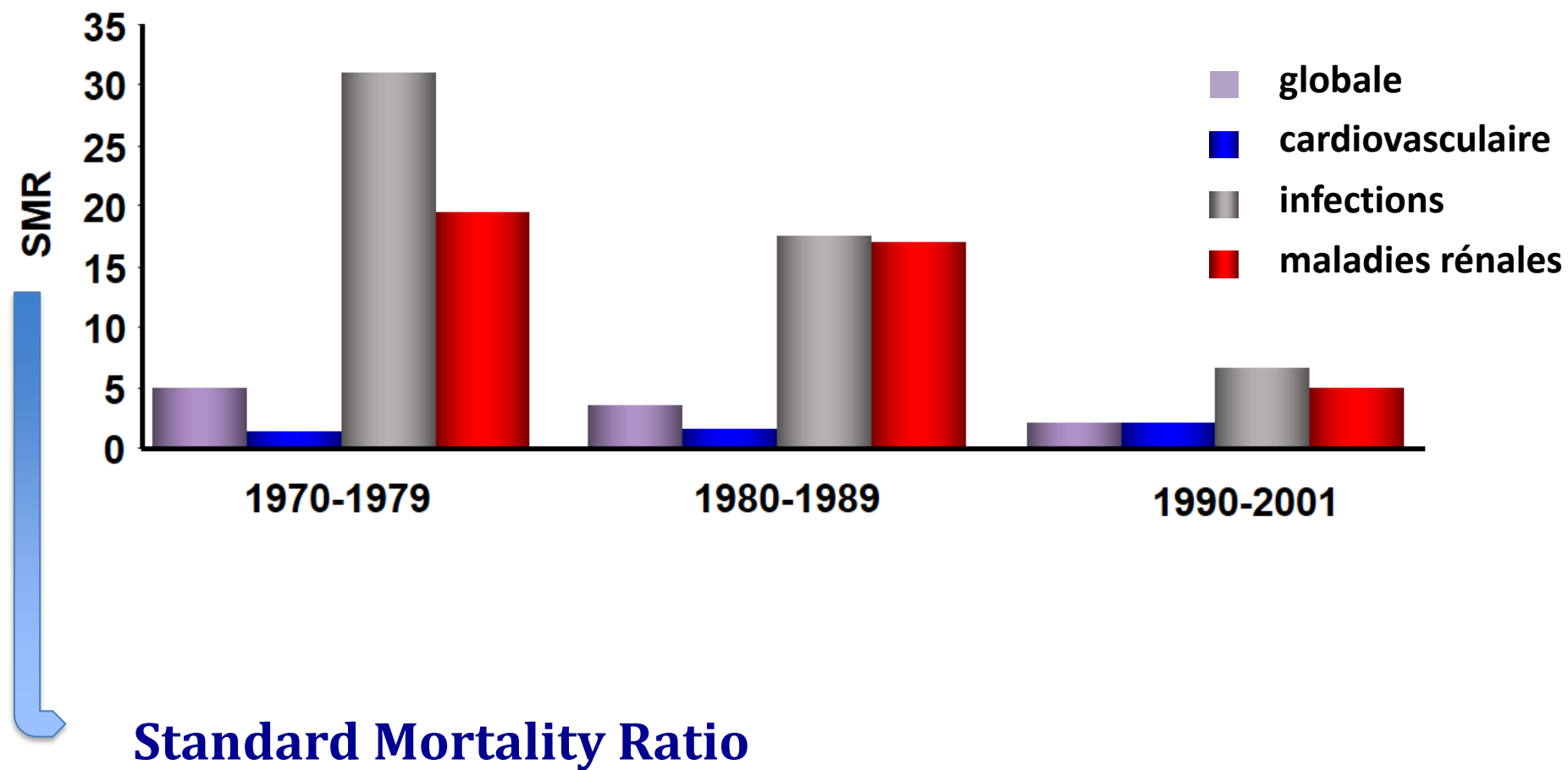
Evolution de la mortalité dans le lupus

Augmentation progressive de la survie entre les années 50 et 90

Plateau depuis 20 ans : 95% à 5 ans, 89% à 10 ans, 82% à 15 ans

Années	Nbre d'études	Nbre de décès	Causes de décès (%)				
			Lupus systémique	Infections	Maladies cardiovasculaires	Cancers	Autres
< 1980	28	1244	42%	24%	17%	5%	12%
1980-1990	15	287	31%	24%	22%	5%	19%
1990-1999	13	353	18%	23%	21%	8%	30%
≥ 2000	2	246	12%	15%	11%	8%	54%

Evolution de la mortalité dans le lupus



Poids des infections

Cause of death (ICD-9 code)	Observed	Expected	SMR (95% CI)
All deaths	1,255	526	2.4 (2.3–2.5)
Disease of the circulatory system†			
All disease (390–459)	313	184.3	1.7 (1.5–1.9)
Heart disease (390–429)‡	126	73.8	1.7 (1.4–2.0)
Stroke (430–459)‡	21	19.3	1.1 (0.7–1.7)
Malignancy†			
All neoplasms (140–239)	114	138	0.8 (0.6–1.0)
All hematologic cancer (200–208)‡	15	7.2	2.1 (1.2–3.4)
NHL (200, 201)‡	8	2.8	2.8 (1.2–5.6)
Lung cancer (162)‡	44	19.4	2.3 (1.6–3.0)
Infections†			
Infections (001–139)	45	9.0	5.0 (3.7–6.7)
Pneumonia (480–486)‡	19	7.2	2.6 (1.6–4.1)
Other†			
Respiratory, excluding pneumonia (460–479, 487–519)	14	10.4	1.3 (0.8–1.6)
Renal (580–589)	34	4.3	7.9 (5.5–11.0)

Sur-risque le + important = infectieux

Poids des infections

UCD	Total	
	O:E (95% CI)	P
Infectious disease	2.96 (2.41–3.61)	<0.001
Pneumonia	2.29 (1.57–3.24)	<0.001
Other infections	3.42 (2.64–4.35)	<0.001
Cardiovascular disease	1.58 (1.42–1.76)	<0.001
Ischemic heart disease	1.67 (1.35–2.05)	<0.001
Cerebrovascular disease	1.34 (1.05–1.69)	0.0165
Other	1.65 (1.42–1.91)	<0.001
Neoplasm	0.40 (0.34–0.48)	<0.001
Solid malignant neoplasm	0.34 (0.28–0.42)	<0.001
Hematologic malignancy	1.08 (0.73–1.56)	0.63
Respiratory disease	1.13 (0.78–1.58)	0.46
Renal disease	3.29 (2.21–4.73)	<0.001

* For each death certificate that lists (D) during the 2000–2009 time period, the underlying causes of death (UCD) the expected number of deaths (O:E ratio) was calculated. 95% CI = 95

Cause de morbidité dans le lupus

Cohorte européenne prospective de 1000 patients lupiques

TABLE 3. Associated Medical Problems That Appeared in the Total Cohort During the 10-year Prospective Study (1990–2000)

Associated Medical Problem	1990–2000 (n = 1,000) No. (%)	1990–1995 (n = 1,000) No. (%)	1995–2000 (n = 840)* No. (%)	p Value [†]
Infection	360 (36)	270 (27)	161 (19.2)	<0.001
Urinary	169 (16.9)	113 (11.3)	84 (10)	0.01
Cutaneous	102 (10.2)	76 (7.6)	39 (4.6)	
Respiratory	117 (11.7)	74 (7.4)	60 (7.1)	
Abdominal	43 (4.3)	34 (3.4)	17 (2)	
Central nervous system	7 (0.7)	5 (0.5)	3 (0.4)	0.002
Sepsis	26 (2.6)	25 (2.5)	5 (0.6)	
Other		62 (6.2)	31 (3.7)	0.019
Hypertension	169 (16.9)	113 (11.3)	108 (12.9)	
Osteoporosis	121 (12.1)	75 (7.5)	83 (9.9)	
Drug-induced cytopenia	81 (8.1)	59 (5.9)	40 (4.8)	
Gastrointestinal bleeding	49 (4.9)	31 (3.1)	28 (3.3)	
Cataracts	47 (4.7)	29 (2.9)	26 (3.1)	
Diabetes	30 (3)	27 (2.7)	10 (1.2)	
Avascular necrosis of bone	29 (2.9)	23 (2.3)	14 (1.7)	
Retinopathy	22 (2.2)	17 (1.7)	10 (1.2)	
Malignancy	23 (2.3)	16 (1.6)	7 (0.8)	
Uterus	8 (0.8)	7 (0.7)	1 (0.1)	
Breast	4 (0.4)	3 (0.3)	1 (0.1)	
Non-Hodgkin lymphoma	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0)	
Colon	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	
Lung	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	
Other	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.4)	

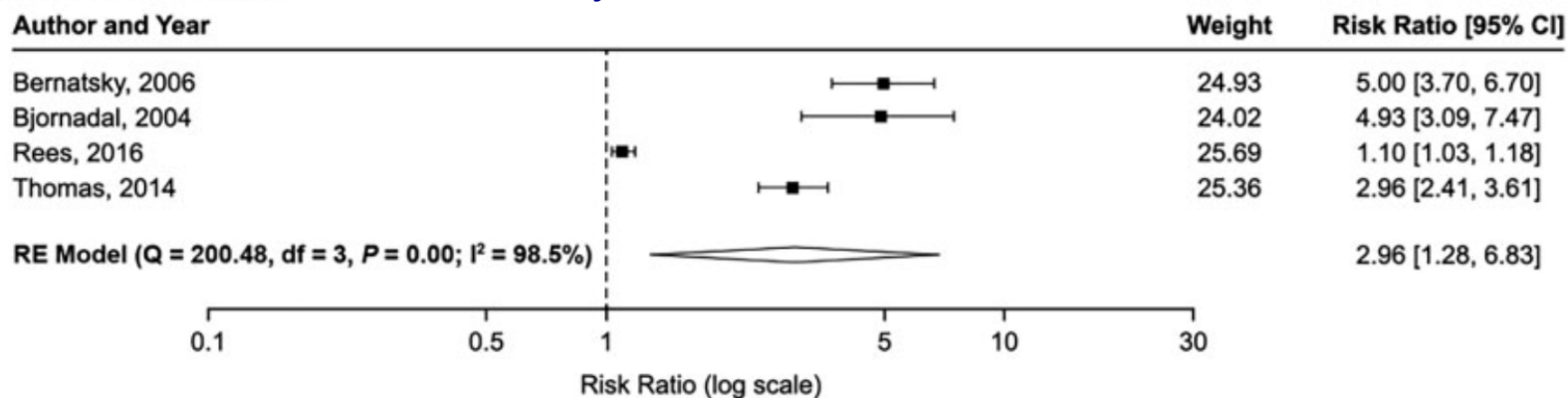
*Number of patients that continued in the study in 1995.

[†]All p values are a comparison between the frequencies in the 1990–1995 and in the 1995–2000 periods.

Cause de morbidité dans le lupus

A Overall severe infection

Méta-analyse 11 études



Cohorte MassiLUP

168 patients lupiques

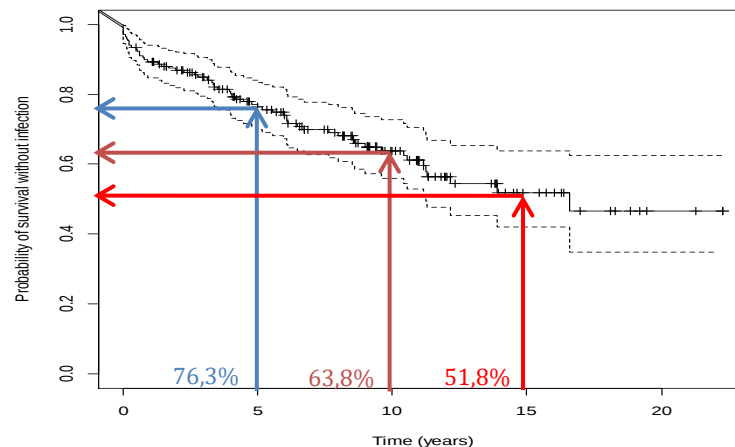
1^{ère} poussée de néphropathie lupique
(2001 et 2022)

82,7% femmes

33 ans d'âge moyen

Classe III et IV : 70%

Suivi moyen 9,6 +/- 5,7 ans



35,7% d'infections sévères

Cause de morbidité dans le lupus

Etude de cohorte taiwanaise

7326 patients avec diagnostic de lupus, sans CKD

Suivi moyen de 8,1 ans

316 patients (4,3%) -> IRT

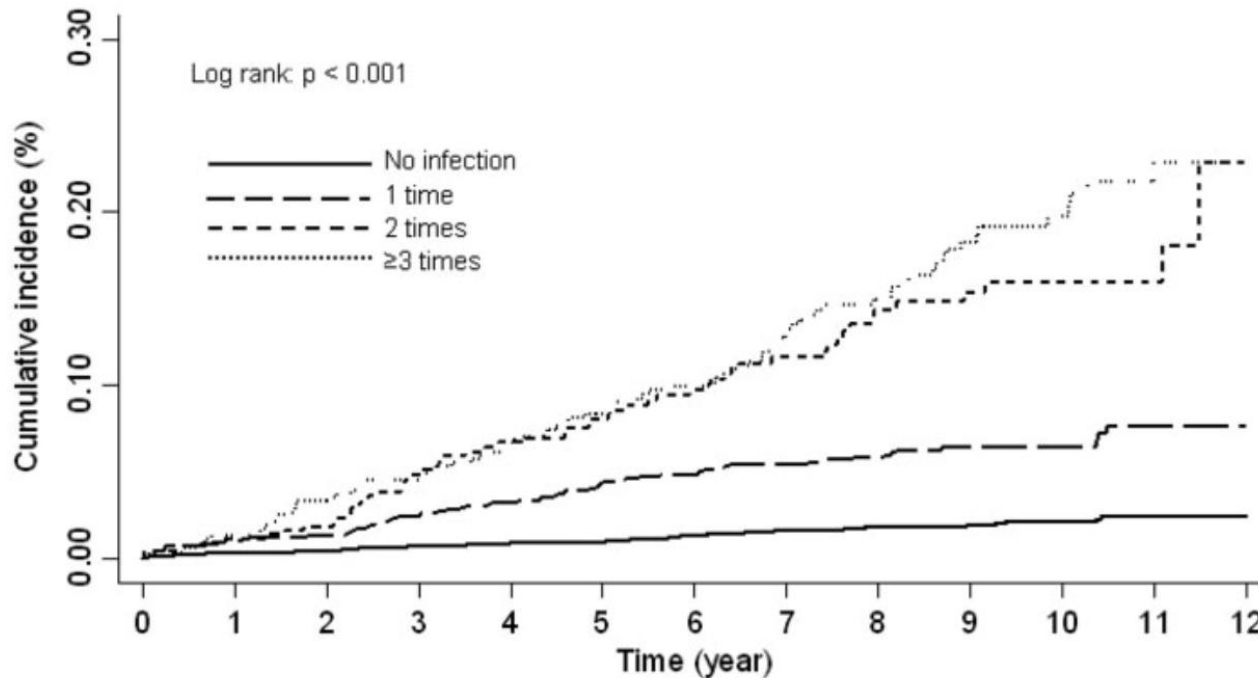
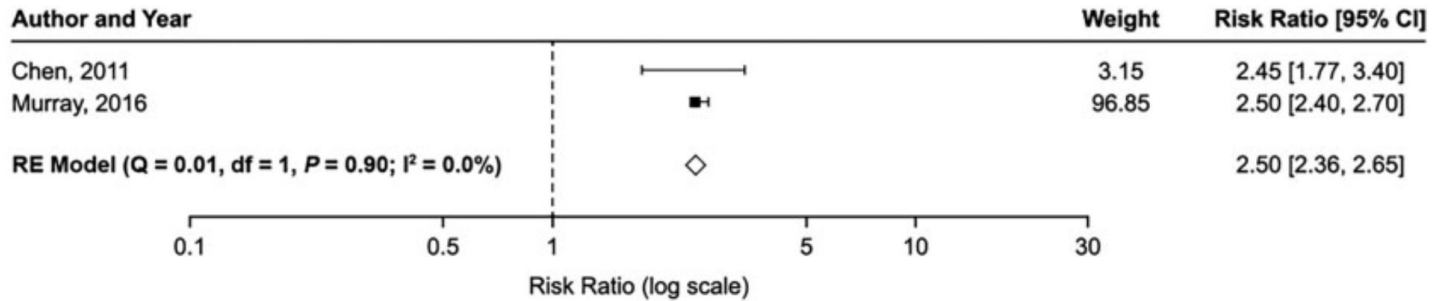


FIGURE 1: Cumulative incidence of ESRD in patients with SLE who had different numbers of infection-related hospitalizations.

Virus

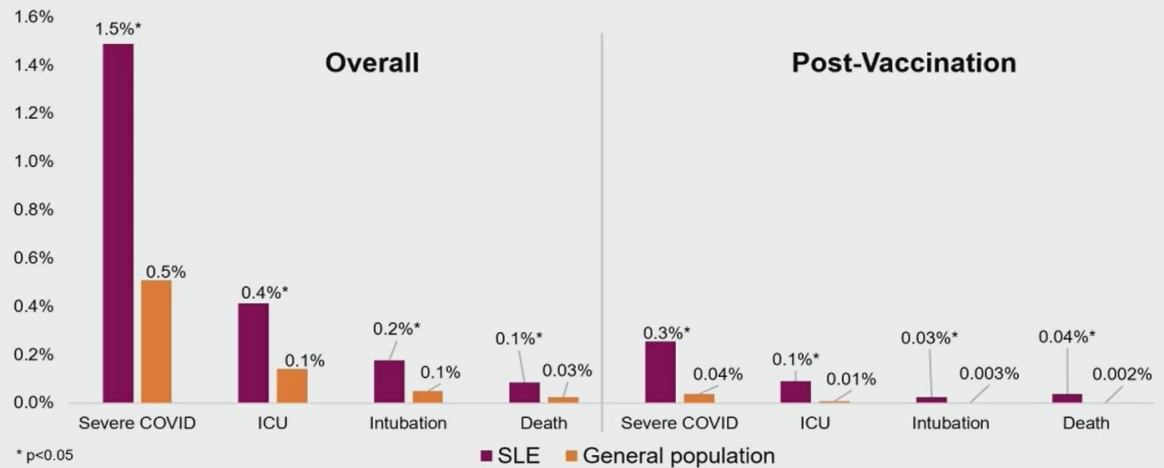
VZV



COVID

Rates of all severe COVID-related events were **significantly higher among SLE patients, overall and post-vaccination.**

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals



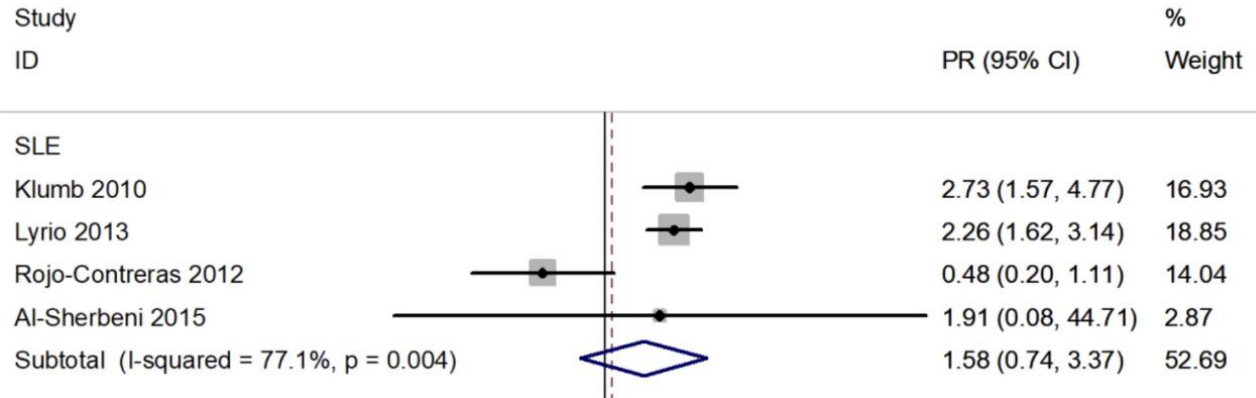
Grippe

Human Papilloma Virus

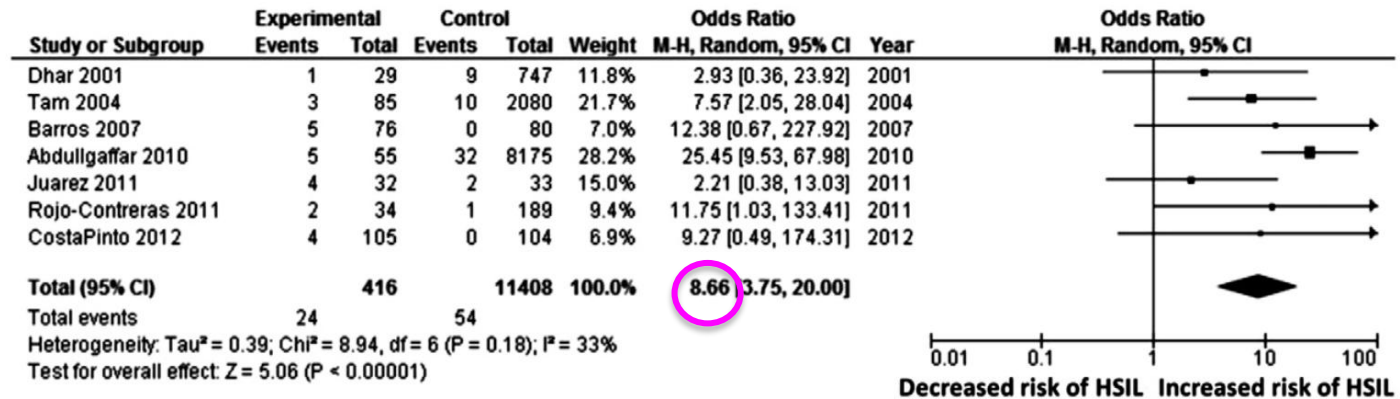
Prévalence HPV

Environ 25%

Clairance < 50% vs 80%



Prévalence Dysplasie du col



Prévalence Cancer du col

Risque accru de cancer du col de l'utérus ou du vagin

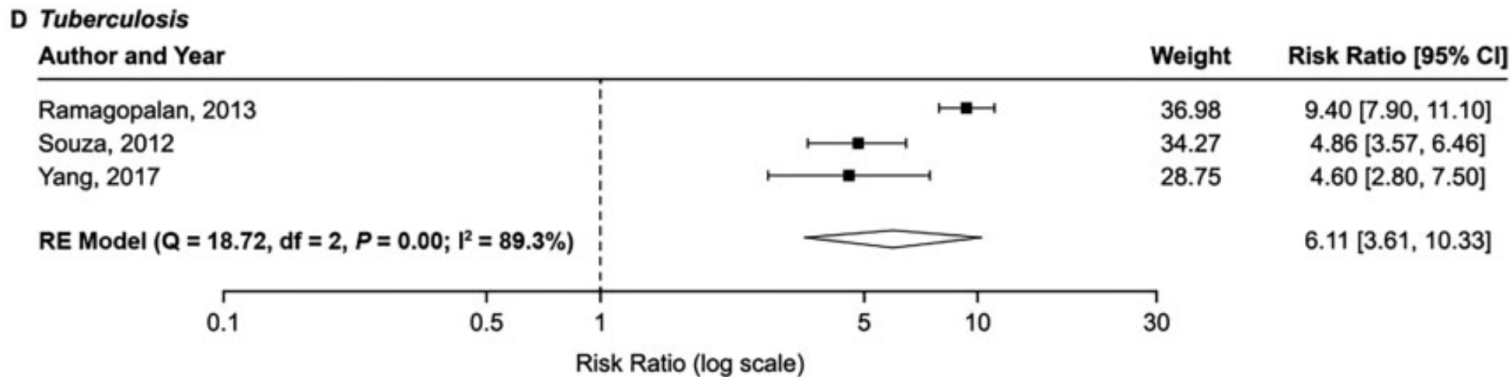
OR = 4,8

Association aux immunosuppresseurs par formellement démontrée

Tuberculose

Incidence (4264 patients) : 1.16 pour 100 patient-années

Prévalence (42063 patients) : 3,59 %, variable (4.27% Asie, 1,65% Europe)



Atteintes extra-rénales relativement fréquentes

Etude cas contrôle (67 patients/ 201 contrôles) :

Tuberculose pulmonaire : 46,3%

Tuberculose extra pulmonaire : 16,4%

Tuberculose disséminée : 37,3%

FR : lymphopénie, dose cs > 1830 mg/1 an, > 2 immunosuppresseurs

Impact sur la survie globale

FR de mortalité : dose de corticoïdes

Pneumocystose

Rare, mais + fréquente et grave ++

Etude de registre rétrospective Taiwan

24372 patients lupiques sur 15 ans (243670 contrôles)

55 PCP (vs 28) soit 0,23% (vs 0,01%)

= 2,63 pour 10000 personne-année

Mortalité : 41,8%

Facteurs de risque :

- ❖ Sexe masculin HR 2,42
- ❖ IRT : HR 1,74
- ❖ MMF : HR 4,43
- ❖ Bolus CS : HR 108,73
- ❖ CS > 7,5 : HR 4,83
- ❖ Abs de HCQ

Etude de registre rétrospective USA

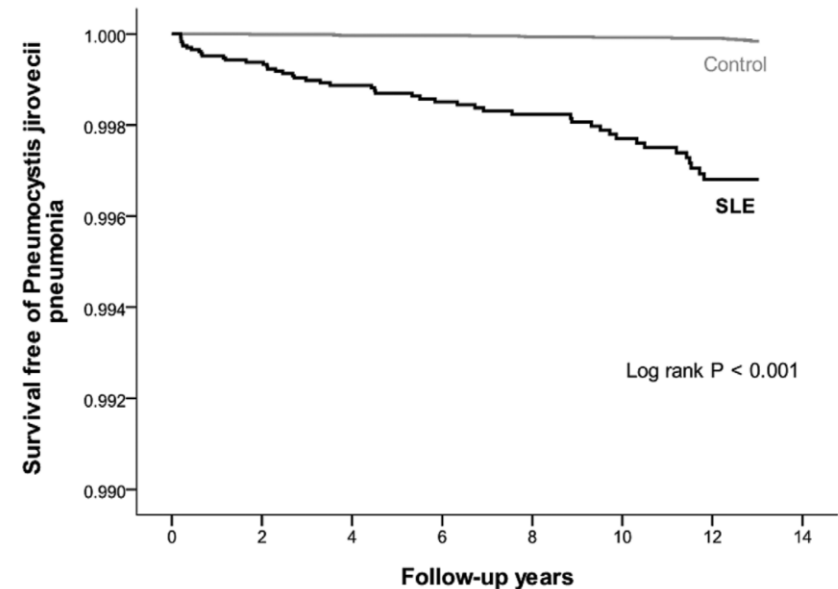
6017 patients lupiques

18,7% sous prophylaxie / TMT+ SMX

5 PCP = 18 pour 10000 personne-année

1 sous prophylaxie

« most » avaient pneumopathie sous jacente



Etude rétrospective Chinoise

2014 -> 2022

55 PCP chez patients lupiques

Mortalité : 38.6%

FR mortalité : diabète, low C3, thrombopénie

Facteurs de risque

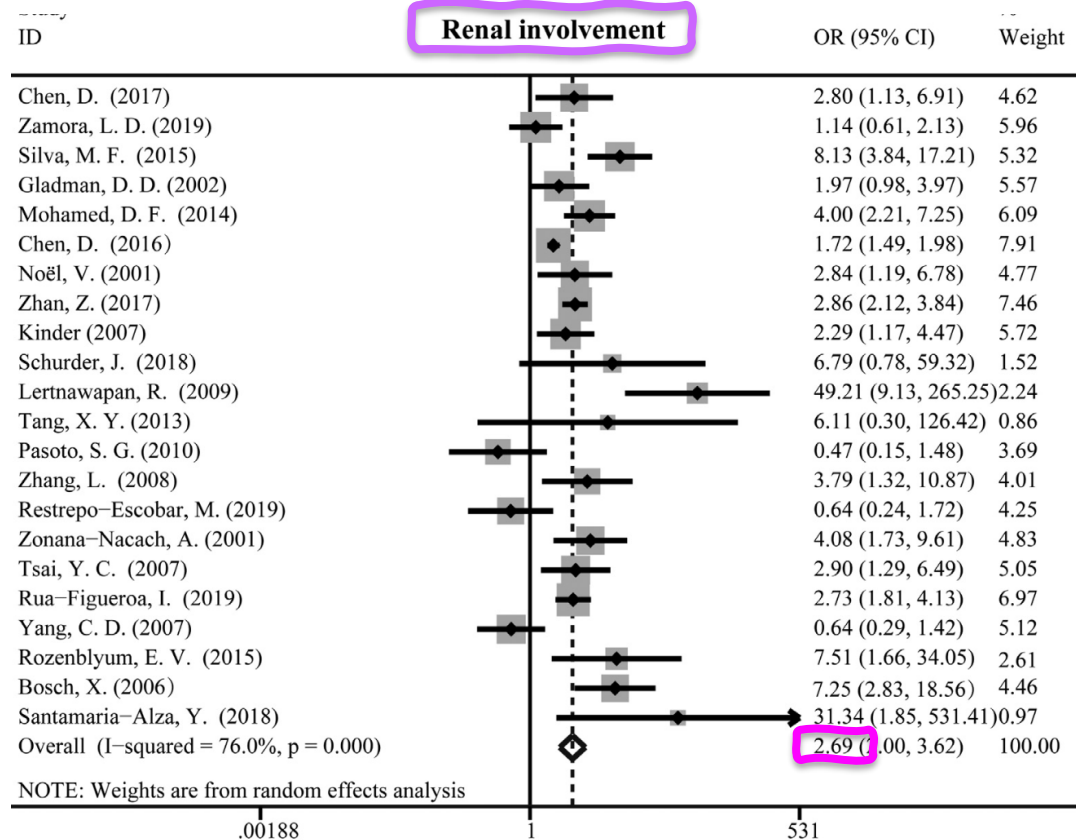
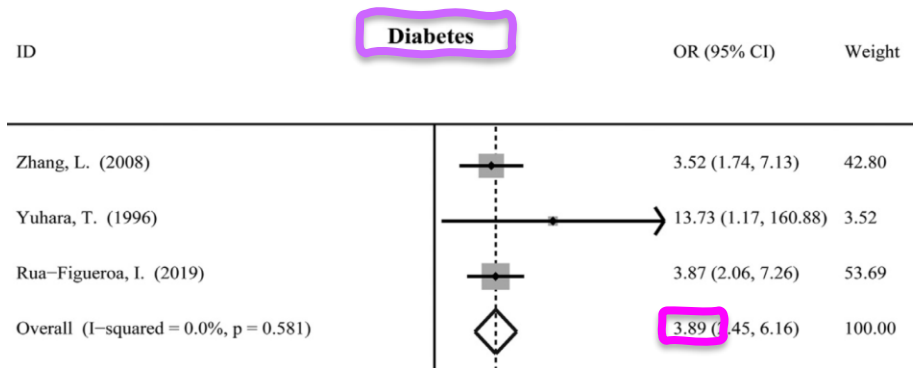
Méta-analyse de 39 études : 3709 lupiques infectés vs 10526 non infectés

caractéristiques	OR
Thrombopénie	1,61
Anémie	2,29
Hypoprotidémie	2,336
Consommation C3	1,890
Utilisation de stéroïdes	3,116
Utilisation d'hydroxychloroquine	0,634

Patients infectés ont un taux significativement plus élevé de :

- Protéinurie des 24h
- Hypoalbuminémie
- Damage index
- CRP

Facteurs de risque



Facteurs de risque liés au lupus

Dysfonction de l'immunité innée et adaptative

- ❖ Activité cytotoxique des lymphocytes T défectueuse
 - ❖ Expression aberrante de cytokines comme $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, Il-1
 - ❖ Réduction du nombre de cellules NK et de leur réponse à Il-2
 - ❖ Lymphopénie B : dysfonction B naifs, B mémoire, plasmocytes - > Production d'auto-anticorps
 - ❖ Phénotypes défectueux des PNN : chimiotaxie, phagocytose, reconnaissance membranaire aberrante
 - ❖ Phénotypes défectueux des monocytes, macrophages, cellules dendritiques
 - ❖ Déficits acquis ou constitutionnels de certains composants du complément
 - ❖ Réduction du CR2 entraînant une déposition de C3, diminution de la capacité des B à stimuler la voie alterne du complément
- Etc, etc...

Hyposplénisme fonctionnel

Environ 5% des patients lupiques

Susceptibilité aux infections aux germes encapsulés

Hypogammaglobulinémie

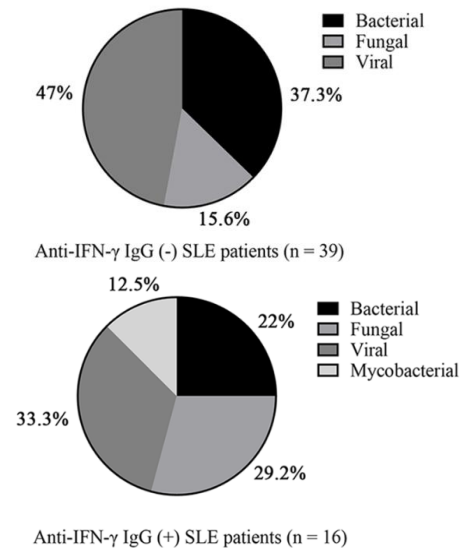
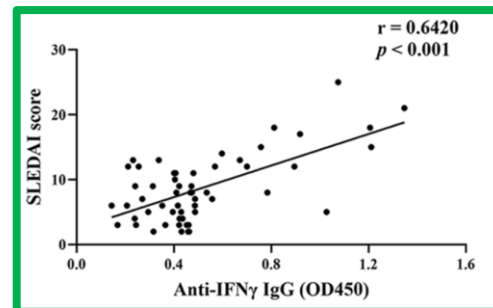
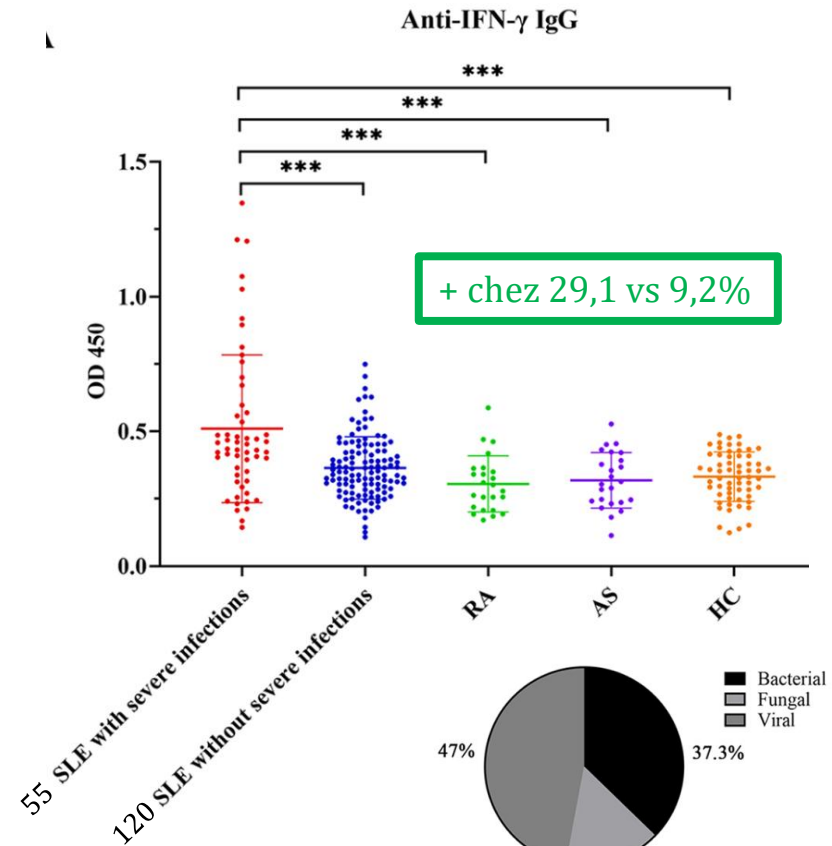
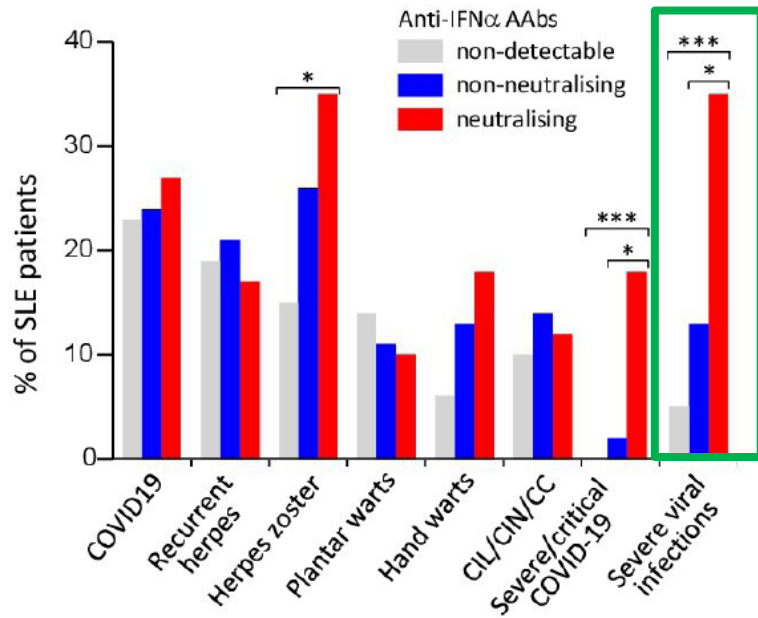
Anticorps anti-interféron(s)

Cohorte prospective de 609 patients

Anticorps antiIFN α (elisa) présents chez 11.7% des patients

Neutralisants chez 3.3%

Effets bénéfiques sur l'activité du lupus



FR liés aux immunosuppresseurs

BILAG-BR : registre prospectif lupiques mis sous biothérapie

1048 participants inclus entre 2010 et 2021

71% sous rituximab, 11% sous belimumab, 17% sous « SOC » (MMF/AZA/CYC/CNI)

118 infections sévères chez 76 individus

	Standard of care group (n=183)	Rituximab group (n=746)	Belimumab group (n=119)
Number of serious infections	18	92	8
Individuals with serious infections	13 (7%)	58 (8%)	5 (4%)
Rate of serious infection per 1000 person-years (95% CI)	102.5 (64.6–162.7)	129.2 (105.3–158.5)	69.6 (34.7–139.1)
Unadjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.35 (0.79–2.32)	0.91 (0.38–2.19)
Adjusted HR* (95% CI)	1 (ref)	1.68 (0.60–4.68)	1.01 (0.21–4.80)

6 décès

5 pneumopathies

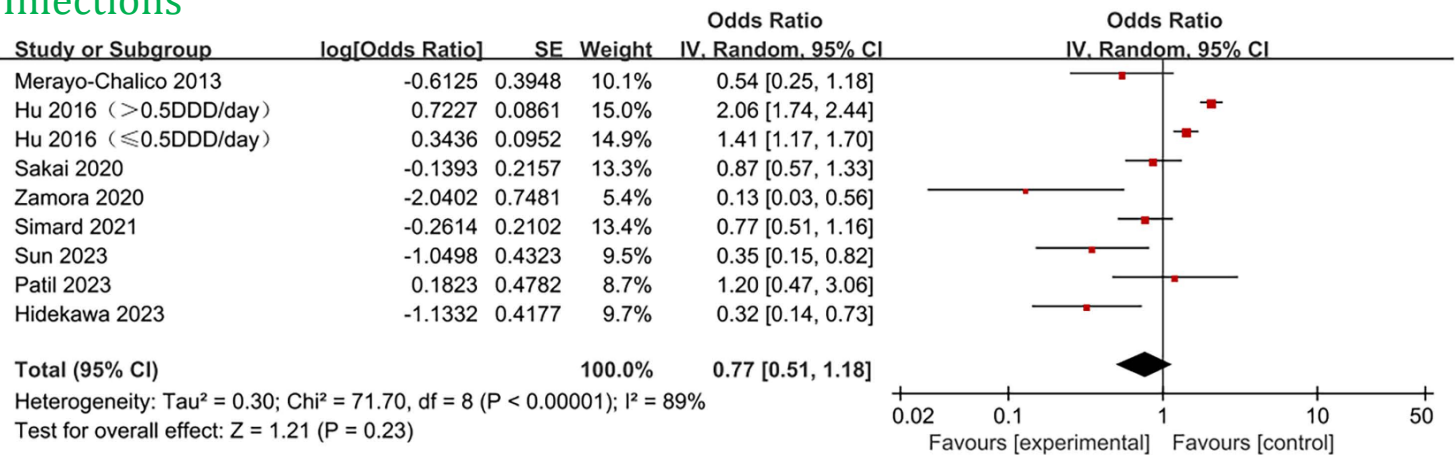
40% patients vaccinés contre le pneumocoque

	Unadjusted model HR (95% CI)	Adjusted model* HR (95% CI)
Age, years	1.00 (0.98–1.01)	..
Female sex	0.63 (0.37–1.05)	..
Disease duration, years	0.98 (0.95–1.00)	..
Additional concomitant immunosuppressive treatment (per drug)	0.66 (0.47–0.94)	0.60 (0.41–0.90)
Baseline prednisolone dose (per mg)	1.03 (1.01–1.04)	..
Maximum prednisolone dose in baseline course (per mg)	1.02 (1.01–1.03)	..
Baseline prednisolone dose >5 mg	1.52 (0.78–2.98)	..
Baseline prednisolone dose >10 mg	2.15 (1.36–3.41)	2.38 (1.47–3.84)
Hydroxychloroquine use (ever)	0.82 (0.46–1.44)	..
Baseline SLE Disease Activity Index 2000 >10	0.67 (0.40–1.13)	..
Baseline IgG <6.0	1.81 (1.21–2.72)	2.16 (1.38–3.37)
Cumulative number of comorbidities†	1.39 (1.15–1.65)	1.45 (1.17–1.80)
Myocardial infarction	1.90 (0.59–6.19)	..
Diabetes	2.95 (1.38–6.29)	..
Hypertension	1.75 (1.06–2.88)	..

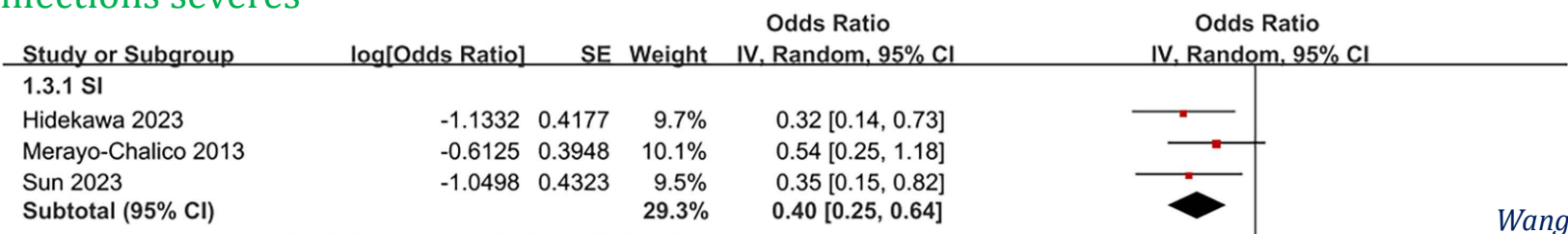
FR liés aux immunosuppresseurs

Does hydroxychloroquine reduce the risk of infection in patients with systemic lupus erythematosus? a systematic review and meta-analysis

Infections



Infections sévères



Prévention

Recherche de facteurs de risque d'infections :

- Phénotypage lymphocytaire
- Electrophorèse de protéines sériques
- Sérologies VIH, VHB (+/- VHD), VHC, VHA (si voyage en zone d'endémie)
- Recherche d'antécédent d'herpes ou zona
- Recherche d'antécédent de tuberculose ou primo-infection
- Recherche de voyage en zone d'endémie de l'anguillule
- Vérification du carnet vaccinal

Vaccinations

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Table 1 Overarching principles for vaccination in adult patients with AIIRD		
	Overarching principles	Level of Agreement (%)
1.	The vaccination status and indications for further vaccination in patients with AIIRD should be assessed <u>yearly</u> by the rheumatology team.	100%
2.	The individualised vaccination programme should be explained to the patient by the rheumatology team, providing a basis for shared decision-making, and be jointly implemented by the primary care physician, the rheumatology team and the patient.	94%
3.	Vaccination in patients with AIIRD should preferably be administered <u>during quiescent disease</u> .	94%
4.	Vaccines should preferably be administered <u>prior to planned immunosuppression</u> , in particular B cell depleting therapy.	100%
5.	<u>Non-live vaccines</u> can be administered to patients with AIIRD also <u>while treated</u> with systemic glucocorticoids and DMARDs.	100%
6.	Live-attenuated vaccines may be considered with caution in patients with AIIRD.	53%

Grippe, covid 19

VZV

Pneumocoque

Haemophilus et méningocoque (asplénisme)

DTP

Prophylaxie HPV



Prévention primaire : la vaccination

3 doses chez les immunodéprimés

En France indiquée jusqu'à 19 ans

Excellente immunogénicité chez les patients lupiques > 94%

Tolérance comparable à la population générale, mêmes E2

Etude prospective française (n=132) : 12% des < 30 ans vaccinées

Etude rétrospective USA (n=238) : 4,6% des patientes éligibles vaccinées



« Catch up vaccination » : jusqu'à 45 ans chez immunodéprimés aux USA, UK , Australie

Prévention secondaire : le dépistage du cancer du col

FCV + test cytologique

Etude prospective française chez 142 patientes lupiques âgées de 26 à 65 ans

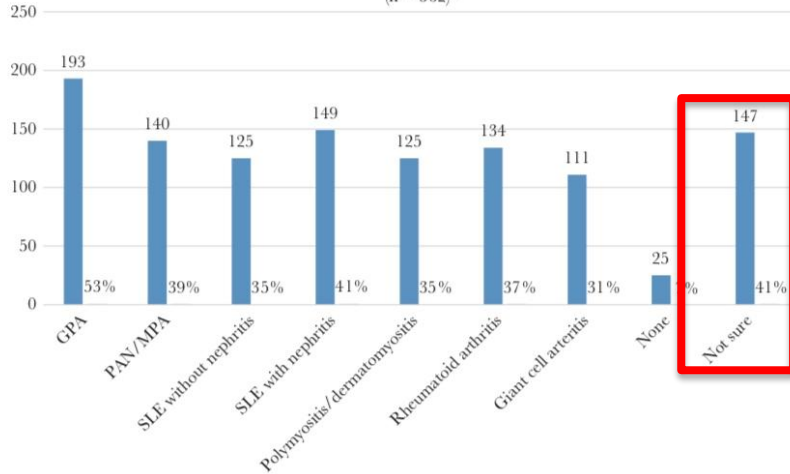
Seules 53,5% à jour de leur dépistage

Auto-prélèvement vaginal en cours d'essai



Prophylaxie anti-pneumocystis jirovecii

CTDs Warranting PCP Prophylaxis
(n = 362)^a



« There is minimal consensus on if and when prophylaxis should be recommended and what factor should influence that decision »

PNDS : «ne doit pas être systématique et ne repose sur aucune donnée scientifique »

EULAR : not a word !

Complexité tient à la toxicité de la prophylaxie

E2 rapportés chez 8 à 20% des patients traités. ++ dans le lupus (associés à RNP+)

Etude ouverte randomisée

TMP/SMX vs 0 si low dose immunosuppression
404 patients lupiques, 138 randomisés, 70 traités

0 Pneumocystose

14% d'effets secondaires

Adverse drug reactions	Number of cases	Onset (months)
Gastrointestinal side effects	4	3.2–5.6
Skin rash	4	0.4–1.2
LFT abnormality	1	1.9
<i>Serious adverse drug reactions</i>		
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms	1	0.5

Prophylaxie anti-pneumocystis jirovecii

Which Patients Should Receive Primary Prophylaxis Against *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) During Rituximab Treatment for Rheumatic Diseases?

1 Study design



TMP-SMX prophylaxis
(n = 419)

Less PJP
More adverse
events (AEs)



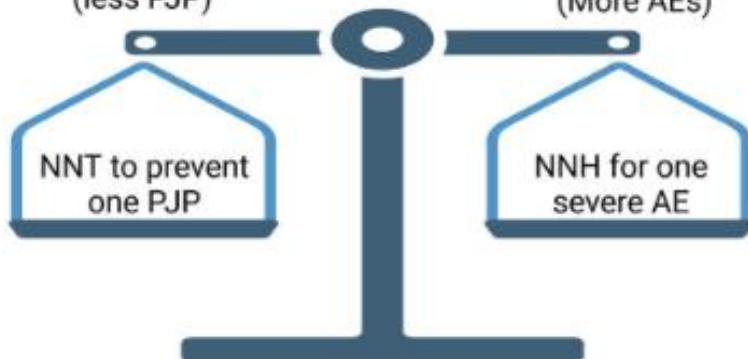
No prophylaxis
(n = 399)

More PJP
Less adverse
events (AEs)

Risk-benefit assessment of prophylaxis

Benefit of prophylaxis
(less PJP)

Risk of prophylaxis
(More AEs)



2 Results

In the whole population

NNT to prevent
one PJP
146

NNH for one
severe AE
85

Potential risk of prophylaxis outweighs potential benefit

Concomitant high-dose GC
(≥ 30 mg/day of prednisone for ≥ 4 weeks)

NNT to prevent
one PJP
20

NNH for one
severe AE
85

Potential benefit of prophylaxis outweighs potential risk

Prophylaxie anti-pneumocystis jirovecii

Number needed to treat : 110

Number needed to arm : 32

Quels sont les facteurs de risque d'infection qui pourraient justifier la prophylaxie :

Lymphopénie totale prétraitement $< 800/\text{mm}^3$? CD4 mauvais marqueurs

Corticoides dose journalière $> 15\text{-}40$ mg

Association d'immunosuppresseurs

ATCD d'infections opportunistes

Atteinte pulmonaire sous jacente

Age, comorbidité (diabète), dénutrition

Prophylaxie antituberculeuse

Recherche de tuberculose infection

Chez les patients à risque de réactivation :

- Imagerie thoracique avec anomalies apicales
- (Anti TNF)
- Corticothérapie > 20 mg/j pendant 1 mois
- Diabète
- Primoinfection, ++ avant 4 ans

2 méthodes :

- IDR : non informatif chez patients vaccinés
- T spot/quantiferon : + spécifique, - disponible

Traitement

À discuter avec les infectiologues...

Prophylaxie anguillulose

Modalités : ivermectine

Dose selon poids

36-50 kg : 3 cp ; 51-65 kg : 4 cp ; 66-79 kg : 5 cp ; > 80 kg : 6 cp

Cibles : patients ayant séjournée en zone d'endémie

- Zones tropicales et sud tropicales
- Asie du sud est
- Afrique
- Pacifique ouest
- Amérique du sud

Certains préconisent de ne traiter que si sérologie positive et que le traitement immunosuppresseur peut attendre

Risque : Anguillulose maligne

Conclusions

Les infections sont une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients lupiques (OR=3-5)

- Éduquer le patient
- Le vacciner vite et contre un maximum de chose
- Discuter la prophylaxie anti PCP, anguillule et tuberculose au cas par cas
- Minimiser la corticothérapie
- Ne pas oublier l'hydroxychloroquine