

L'immunodépression et ses complications

L'immunodépression est une des causes majeures de la fragilité du patient cancéreux. Elle est due à différents mécanismes qui peuvent coexister au cours d'un même cancer. Il n'existe pas beaucoup de données publiées sur ce type d'infections en soins intensifs oncologiques. Dans notre expérience, elles représentent un problème non négligeable (1).

1. Les déficits des mécanismes de défense immunitaire chez le cancéreux

Les moyens de défense peuvent être atteints de diverses façons chez le patient cancéreux (2–4). Il en résultera un risque accru d'infections avec des pathogènes inhabituels et nosocomiaux comme illustré par le tableau 1.

Tableau 1 : Pathogènes en cause selon le mécanisme de l'immunodépression

<u>Déficit immunitaire</u>	<u>Bactéries</u>	<u>Champignons</u>	<u>Virus</u>	<u>Parasites/ protozoaires</u>
<i>Neutropénie</i>	<i>Bacilles à Gram négatif</i> <i>Ps aeruginosa</i> <i>E Coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter sp</i> <i>Cocci à Gram positif</i> <i>Staph aureus</i> <i>Staph epidermidis</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Corynebacterium spp</i>	<i>Candida spp</i> <i>Torulopsis glabrata</i> <i>Aspergillus spp</i>	<i>Herpes simplex</i>	
<i>Déficiences cellulaires des lymphocytes T</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium spp</i> <i>Nocardia sp</i> <i>Legionella sp</i> <i>Rhodococcus equi</i>	<i>Candida spp</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus spp</i>	<i>Herpes simplex</i> <i>Herpes zoster</i> <i>CMV</i> <i>VRS</i> <i>EBV</i> <i>Adénovirus</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Strongyloïdes stercoralis</i>
<i>Déficiences cellulaires des lymphocytes B</i>	<i>Pneumocoque</i>			

	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella sp</i>			
<i>Splénectomie</i>	<i>Pneumocoque</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>			
<i>Obstruction viscérale</i>	<i>Bactéries colonisantes</i>	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>		
<i>Atteinte des barrières anatomiques</i>	<i>Staphylocoques</i> <i>Streptocoques</i> <i>Ps aeruginosa</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Corynebacterium spp</i>	<i>Candida spp</i>	<i>Herpes simplex</i>	

Nos moyens de défenses peuvent se diviser en différentes lignes de défense :

1^{ère} ligne : les défenses non spécifiques comprenant l'intégrité de la peau, les muqueuses et sécrétions respiratoires et digestives, la flore microbienne :

- *Obstruction viscérale néoplasique* : elle entraîne une colonisation de zones de l'organisme habituellement stériles et peut être source d'infections bactériennes et mycotiques.
- *Atteinte des barrières anatomiques* : cathéters, actes invasifs, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie sont sources de lésions muqueuses et cutanées qui prédisposent à des infections bactériennes, herpétiques ou à Candida.

2^{ème} ligne : la réponse immunitaire innée comprenant les

- Cellules phagocytaires (récepteurs toll-like) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes (polynucléaires)
- Cellules NK (interféron γ)
- Cytokines inflammatoires (fièvre et inflammation): $TNF\alpha$, IL1b, IL6
- Récepteurs toll-like (production cytokines, phagocytose) : TLR4 (LPS BGN), TIR (récepteurs toll-interleukine 1) (bactéries, virus)
- Complément (voies des lectines et alternes) : vasodilatation, chimiotaxisme, opsonisation bactériennes, lyse, activation phagocytose
- *la neutropénie* : définie comme un taux de polynucléaires circulants $< 1.000/mm^3$, elle est due soit à l'effet aplasiant du traitement anticancéreux, soit à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules néoplasiques. Elle prédispose surtout aux infections bactériennes et mycotiques.
- *Splénectomie* : elle prédispose à des infections à bactéries encapsulées (comme le pneumocoque) qui peuvent être fulgurantes.

3^{ème} ligne : la réponse immunitaire adaptative comprenant les

- Acteurs cellulaires : lymphocytes T et B via cellules présentatrices d'antigènes et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH I (CD8+) ou II (CD4+)
- Acteurs humoraux : anticorps (Ig M, G, E et D)
 - *La déficience des cellules T* : cette atteinte de l'immunité cellulaire se rencontre dans les lymphomes, certaines leucémies et lors de traitements comme la corticothérapie, la chimiothérapie ou les greffes de moelle osseuse. Elle prédispose à une large gamme d'infections dont la listériose, la pneumocystose et l'infection à CMV.
 - *La déficience des cellules B* : elle se rencontre dans certaines hémopathies malignes (myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique) ou lors de certaines thérapies (corticoïdes, chimiothérapie) et prédispose surtout aux infections bactériennes.

2. Quelques exemples d'infections graves liées à l'immunodépression

En guise d'illustration, nous allons décrire des infections graves dues à des champignons, virus ou parasites que l'on ne voit pas habituellement chez l'hôte immunocompétent.

A. Les fungémies

Associées à une mortalité de l'ordre de 40 % (5), elles se présentent le plus souvent comme une fièvre résistant aux antibiotiques antibactériens dans un contexte de neutropénie, de corticothérapie, d'alimentation parentérale et/ou de présence d'une voie veineuse. Dans 10 % des cas, il y a un tableau d'hypotension artérielle et de choc septique. Plus rarement, on observe des signes d'embols cutanés (lésions maculopapulaires à biopsier), de myalgies, d'infiltrats pulmonaires bilatéraux, d'atteinte hépatosplénique (pouvant évoluer vers une candidose chronique), d'œsophagite, d'endophtalmies. Le diagnostic sera posé grâce à des hémocultures, la culture de liquides biologiques (LCR, pleural, péritonéal...) ou à des biopsies (cutanées, hépatiques) (6). Dans 50 % des cas sera isolé le *Candida albicans*, suivi, avec une fréquence chacune de l'ordre de 10 %, par *Torulopsis glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusei* mais des différences entre les patients atteints d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides (7). Le traitement reposera d'une part sur le retrait des cathéters impliqués et d'autre part sur l'administration d'un antibiotique antifongique : fluconazole (400 à 800 mg/j pendant au moins deux semaines). En cas d'infection à *Candida krusei* ou à *Candida* résistant *in vitro* au fluconazole ou de résistance clinique au fluconazole ou de contre-indication aux dérivés azolés, on donnera de la caspofungine (Cancidas[®]) avec en alternative, le voriconazole (Vfend[®]). La mortalité à l'USI est de l'ordre de 50 % à 1 mois (7). Des recommandations très précises pour les patients d'oncohématologie et de soins intensifs ont été publiées par des auteurs australiens (8).

B. Les aspergilloses invasives

L'aspergillus, champignon responsable essentiellement d'asthme et d'infection de cavités pulmonaires (aspergillome) dans la population générale, est source chez le cancéreux immunodéprimé (surtout en cas de neutropénie) d'infections invasives (9,10) à localisations principalement pulmonaires mais également de la sphère ORL (sinusite), cérébrale (zones abcédées), cutanée (pustules évoluant vers la nécrose). Cliniquement, elle se manifestera par de la fièvre, de la toux et des infiltrats pulmonaires résistant aux antibiotiques antibactériens. Douleurs thoraciques et hémoptysies seront des symptômes particulièrement évocateurs. Le pronostic au stade d'infection massive étant extrêmement réservé avec une mortalité élevée

(11), il est extrêmement important de faire un diagnostic précoce en réalisant des examens tomographiques thoraciques répétés chez le neutropénique fébrile. En effet, il existe une image très caractéristique mais fugace : le signe du halo périlésionnel (12). Des cavitations (image en grelot) apparaîtront plus tardivement. Un lavage bronchoalvéolaire permettra d'isoler le germe dans près de la moitié des cas par l'identification de filaments ramifiés en coloration spéciale (argentine de Gomori – Grocott et par la culture en milieu de Sabouraud). Chez le neutropénique, on peut rechercher l'antigénémie aspergillaire (galactomannane détecté par technique Elisa), un examen sensible si répété et spécifique si confirmé par un deuxième prélèvement à 24-48h (13). Le tableau clinique peut s'aggraver lors de la récupération des neutrophiles (14). Il faut noter que l'aspergillus peut compliquer la ventilation mécanique du cancéreux en donnant une trachéobronchite pseudomembraneuse source d'obstruction de l'arbre respiratoire (15). La prévention peut reposer en cas de neutropénie prolongée sur la protection de l'environnement en utilisant des chambres à flux d'air laminaire filtré (16). Le traitement reposera sur l'administration de voriconazole (VFend^R) (po 400 mg /12h 1er jour puis 200 mg 2x/j ; iv 6 mg/kg/12 h 1er jour puis 4 mg/kg/12h) (17). En cas d'échec ou d'intolérance, il faudra envisager à la caspofungine (Cancidas^R) (70 mg J1 puis 50 mg/j par voie i.v.) ou une forme lipidique d'amphotéricine B comme l'Abelcet^R (3 à 5 mg/kg/j). Des recommandations australiennes ont été récemment formulées pour ces infections (18).

C. Les pneumopathies interstitielles à CMV

Le cytomégalovirus (CMV) donne des complications respiratoires sévères en cas d'immunodépression cellulaire T, particulièrement suite à une greffe de moelle osseuse allogénique. Bien que pouvant atteindre d'autres organes (hépatite, œsophagite, rectite, rétinite, ...), le CMV se manifeste essentiellement sous forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse dans un contexte de fièvre résistant aux antibiotiques et évoluant vers le SDRA. Le recours au traitement préemptif a rendu cette infection rare dans les semaines suivant la greffe et elle apparaît actuellement plus tardivement (19). Le diagnostic reposera sur l'isolement du virus dans le sang et le lavage bronchoalvéolaire, par des techniques de PCR et d'immunofluorescence, la culture classique requérant des délais de 2 à 6 semaines. Le traitement (20) au stade de la pneumopathie constituée repose sur l'association de ganciclovir (Cymeven^R : 5 mg/kg/12 h pendant 2 semaines) et d'immunoglobulines (500 mg/kg/j pendant 7 jours) avec un support ventilatoire. En cas d'échec, d'autres antiviraux peuvent être envisagés (20). La mortalité dépasse 50 % (21,22), même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes (23). La stratégie actuelle consiste à traiter par le ganciclovir le CMV dès l'apparition de la virémie détectée par une recherche systématique par des tests de biologie moléculaire (24). Ce traitement, appelé préemptif, a en pratique fait disparaître les pneumopathies diffuses à CMV des premiers mois suivant la greffe de moelle.

D. Les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*

Pneumocystis jiroveci (autrefois appelé *carinii*) est également un agent pathogène entraînant des pneumopathies interstitielles diffuses en cas de déficit de l'immunité cellulaire (25): tumeurs solides traitées avec des corticoïdes ou certains agents chimiothérapeutiques, hémopathies malignes (rôle favorisant de la fludarabine ?), greffe de moelle allogénique. Les principaux symptômes sont une fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, de la toux et de la dyspnée (26,27). Radiologiquement, on identifie des infiltrats alvéolaires et interstitiels, éventuellement localisés. La pneumopathie hypoxémiante évoluera vers le SDRA. Hémodynamiquement, on aura un état hyperdynamique (28). Le diagnostic se basera sur l'identification du pathogène dans le LBA par examen direct (coloration de Giemsa ,

imprégnation argentique, immunofluorescence). Le traitement (29,30) reposera sur l'administration de cotrimoxazole à haute dose (triméthoprine 20 mg/kg/j et sulfaméthoxazole 100 mg/kg/j pendant 2 semaines), le support ventilatoire et la corticothérapie (méthylprednisolone 60 mg 4x/j x 5j) (31,32). L'administration de cotrimoxazole oral à titre préventif (33) a considérablement réduit le risque de pneumopathie interstitielle hypoxémiant chez le sujet à risque (greffe de moelle allogénique).

Références

1. Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, Sculier JP. Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. *Support Cancer*. 1997 May;5(0941-4355 (Print)):234–40.
2. Sculier JP. Indications for intensive care in the management of infections in cancer patients. In: Klustersky J, editor. *Infectious complications of cancer*. Kluwer Academic Publishers; 1995. p. 233–44.
3. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol*. 2000 Jun;27(0093–7754):335–46.
4. Gallien S, Molina J-M. Fièvre chez un patient immunodéprimé. *Rev Prat*. 2015;e-113-e122.
5. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(1058–4838):1071–9.
6. Champion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
7. The French Mycoses Study Group, Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med*. 2017 May;43(5):652–62.
8. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014: Yeast treatment guidelines 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1315–32.
9. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Med Baltim*. 2000 Jul;79(0025–7974):250–60.
10. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):45–68.
11. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, van der Poest Clement EH, Ossenkoppele GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med*. 1996 Dec;22(0342–4642):1315–22.
12. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing Volume and Changing Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis on

Sequential Thoracic Computed Tomography Scans in Patients With Neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(0732-183X):253–9.

13. Blanchard E, Gabriel F, Jeanne-Leroyer C, Servant V, Dumas P-Y. Aspergillose pulmonaire invasive. *Rev Mal Respir*. 2018 Feb;35(2):171–87.
14. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlatto G, Tecchio C, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest*. 1999 May;29(0014–2972):453–7.
15. Tasci S, Schafer H, Ewig S, Luderitz B, Zhou H. Pseudomembraneous *Aspergillus fumigatus* tracheobronchitis causing life-threatening tracheobronchial obstruction in a mechanically ventilated patient. *Intensive Care Med*. 2000 Jan;26(0342–4642):143–4.
16. Eckmanns T, Ruden H, Gastmeier P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. *J Infect Dis*. 2006 May 15;193(0022-1899 (Print)):1408–18.
17. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(1533–4406):408–15.
18. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014: Mould treatment guidelines 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1333–49.
19. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1999 Mar;28(1058–4838):618–23.
20. Frange P, Leruez-Ville M. Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalo­virus – état des lieux et perspectives. *Réanimation*. 2016 Jan;25(1):123–31.
21. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988 Nov 15;109(0003–4819):783–8.
22. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med*. 1988 Nov 15;109(0003–4819):777–82.
23. Sommer SE, Emanuel D, Groeger JS, Carlon GC. Successful management of CMV pneumonia in a mechanically ventilated patient. *Chest*. 1991 Sep;100(0012–3692):856–8.
24. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du MC, Cays M, Ebeling DF, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Dec 5;325(0028–4793):1601–7.
25. Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci*. 2001 Jan;321(0002–9629):56–65.

26. Varthalitis I, Aoun M, Daneau D, Meunier F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with cancer. An increasing incidence. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(0008-543X):481–5.
27. Bollée G, Sarfati C, Thiery G, Bergeron A, de MS, Menotti J, et al. Clinical picture of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients. *Chest*. 2007 Oct;132(0012-3692 (Print)):1305–10.
28. Parker MM, Ognibene FP, Rogers P, Shelhamer JH, Masur H, Parrillo JE. Severe Pneumocystis carinii pneumonia produces a hyperdynamic profile similar to bacterial pneumonia with sepsis. *Crit Care Med*. 1994 Jan;22(0090–3493):50–4.
29. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *NEnglJMed*. 2004 Jun 10;350(1533–4406):2487–98.
30. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *P. neumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014: Guidelines for prevention and treatment of PJP. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1350–63.
31. Varthalitis I, Meunier F. Pneumocystis carinii pneumonia in cancer patients. *Cancer TreatRev*. 1993 Oct;19(0305–7372):387–413.
32. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest*. 1998 May;113(0012–3692):1215–24.
33. De Castro N., Pavie J, Lagrange-Xelot M, Molina JM. Pneumocystose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable ? *Rev Mal Respir*. 2007 Jun;24(0761-8425 (Print)):741–50.