

## Chapitre 10. Immunodépression et infections chez le neutropénique.

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 immune chez le cancéreux

Nos moyens de défenses peuvent se diviser en différentes lignes (2) et toutes peuvent être atteintes chez le patient cancéreux.

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> ligne : la réponse immunitaire innée** comprenant les

- Cellules phagocytaires (récepteurs toll-like) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes (polynucléaires)
- Cellules NK (interféron  $\gamma$ )
- 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  $< 1.000/\text{mm}^3$ , 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<sup>ème</sup> 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. La neutropénie fébrile

La neutropénie se définit comme un taux de polynucléaires neutrophiles circulants inférieur à 1.000/mm<sup>3</sup>. Elle est dite sévère s'il est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Il s'agit d'une atteinte grave des moyens de défense de l'organisme qui prédispose à des infections bactériennes et mycotiques qui peuvent très rapidement conduire au décès du patient (3). Dès que de la fièvre sera observée (soit une température supérieure à 38,5 °C à une reprise, soit une température de 38 °C mesurée à 3 reprises en moins de 24 h), il conviendra, après un examen clinique soigneux et des prélèvements microbiologiques dont la réalisation d'hémocultures, d'instaurer une antibiothérapie empirique à large spectre couvrant les bactéries à Gram-négatif, le germe à cibler étant le *Pseudomonas aeruginosa*. En pratique, on utilisera des céphalosporines (ceftazidime, ceftriaxone, céféprime), les associations imipenem-cilastatine ou piperacilline-tazobactam, l'aztréonam ou le meropenem, auxquels on adjoindra, en cas de sepsis sévère, un aminoglycoside comme l'amikacine qui est cependant à éviter dans les 8 jours suivant l'administration de cisplatine en raison du risque d'insuffisance rénale. Dans les cas les moins graves, défini par un score MASCC  $\geq 21$  (4), une antibiothérapie orale à large spectre peut être proposée en ambulatoire dans des centres expérimentés (par exemple ciproxine 2 x 750 mg/j + amoxicilline-clavunamate 3 x 500 mg/j ou moxifloxacine 400 mg/j). Le traitement sera adapté aux données cliniques et microbiologiques. Si la fièvre persiste au-delà de 3 à 4 jours, en l'absence de données d'orientation, l'adjonction d'une couverture antistaphylococcique (vancomycine) ou antimycotique devra être discutée.

Nous avons revu l'expérience de notre service dans une étude rétrospective portant sur l'ensemble de l'année 2008 (5). Tout patient porteur d'une néoplasie et présentant une plainte de fièvre et/ou une température  $> 38$  °C a été inclus. Sur 2.130 consultations, 408 ont été retenues (313 patients) dont 21,6 % (88) correspondaient à une neutropénie fébrile. Une plainte focalisée ou un signe physique était présent dans la majorité des cas. Des consultations pour neutropénie fébrile, 88 % ont été évaluées à faible risque de complications sérieuses et un peu plus de la moitié a été traitée par une antibiothérapie orale. Il n'y a eu que peu de patients avec une fièvre nue pour laquelle il a été difficile d'émettre une hypothèse diagnostique avec un traitement probabiliste. La majorité des consultations a abouti à une hospitalisation. Sur les 80 hospitalisations pour neutropénie fébrile, 6 décès sont survenus. Il n'y a eu aucun décès parmi les patients renvoyés à domicile. Cette étude montre que chez ces patients, la neutropénie fébrile est fréquente et qu'elle est associée à un faible risque dans la majorité des cas.

La typhlite ou entérocolite du neutropénique est la principale cause d'abdomen aigu en soins intensifs oncologiques. C'est une complication infectieuse grave de la neutropénie, avec une mortalité de 20 à 60 % selon les séries (6). C'est un diagnostic d'exclusion que l'on évoquera après avoir éliminé d'autres complications abdominales comme la pancréatite, la candidiase hépatique, la diverticulite, la perforation digestive, l'obstruction colique, l'infarctus splénique, la cholécystite lithiasique, l'appendicite et la gastrite. Elle est toutefois la principale cause d'abdomen aigu observée chez le neutropénique. L'entérocolite, encore appelée entérolite nécrosante, colite agranulocytaire ou typhlite (en cas d'atteinte du caecum), est associée à une large gamme de lésions du tractus digestif, allant de l'œdème transitoire de l'intestin grêle à l'infarctus tissulaire franc. Bien que la plupart des cas décrits soient associés à la chimiothérapie, l'entérocolite du neutropénique peut aussi compliquer les traitements immunosuppresseurs des patients greffés et l'anémie aplasique. Le tableau clinique est très variable : fièvre, diarrhée aqueuse, douleurs abdominales diffuses ou localisées et ce dans un contexte de neutropénie. Différentes complications peuvent survenir : perforation digestive, abcès, pneumatosis intestinalis, hémorragie digestive, obstruction, sepsis et choc septique. Certains facteurs ont été associés avec la mortalité : hypotension à l'admission, bactériémie et fungémie. La distension abdominale et la survenue de défaillances viscérales sont

aussi de mauvais pronostic. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont le clostridium (tercium, septium, difficile, sordelli), l'Entérobacter, le Pseudomonas, le Klebsiella et l'Escherichia Coli. Les hémocultures ne seront positives que dans 30 à 40 % des cas. Une origine mycotique est plus rarement rapportée, hypothèse qu'il ne faut cependant pas négliger. Dans une série de 134 patients admis en soins intensifs pour entérocolite du neutropénique avec une mortalité hospitalière de 38,8 % (7), un pathogène a été documenté chez 81 patients dont 17 infections fongiques (20 %). Le bilan sera basé sur des examens non invasifs, privilégiant l'échographie abdominale sur la tomodensitométrie car plus faciles à réaliser et surtout ne nécessitant pas l'injection de produits de contraste iodés. Le traitement sera avant tout conservateur : rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie à large spectre, aspiration nasogastrique et alimentation parentérale. Si des collections sont identifiées aux examens radiologiques répétés, elles feront l'objet d'une ponction transpariétale. Une laparotomie devra être envisagée en cas de complication ou de sepsis prolongé de plus de 24 heures, la chirurgie devant si possible être différée à la récupération des neutrophiles.

## Références

1. Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, Sculier JP. Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. SupportCare Cancer. mai 1997;5(0941-4355 (Print)):234-40.
2. Gallien S, Molina J-M. Fièvre chez un patient immunodéprimé. Rev Prat. 2015;e-113-e122.
3. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation. Bulletin du Cancer. avr 2015;102(4):349-59.
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. août 2000;18(0732-183X):3038-51.
5. Debey C, Meert AP, Berghmans T, Thomas JM, Sculier JP. La fièvre chez les patients se présentant aux urgences d'un hôpital cancérologique : place de la neutropénie fébrile. RevMedBrux. mars 2011;32(0035-3639 (Print)):74-82.
6. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis. oct 1998;27(1058-4838):695-9.
7. Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S, et al. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. Critical Care Medicine. mai 2019;47(5):668-76.