

Chapitre 12. Immunodépression et infections non bactériennes.

Quelques exemples d'infections graves non bactériennes liées à l'immunodépression.

A. Les fungémies

Associées à une mortalité de l'ordre de 40 % (1), ces infections systémiques à levures 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). 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. 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 (2).

B. Les aspergilloses invasives

L'*Aspergillus*, champignon filamenteux 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 (3) (4) 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 réservé avec une mortalité élevée, il est extrêmement important de faire un diagnostic précoce en réalisant des examens tomodensitométriques thoraciques répétés chez le neutropénique fébrile. En effet, il existe une image très caractéristique mais fugace : le signe du halo périlésionnel. 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 (argentique 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. Le tableau clinique peut s'aggraver lors de la récupération des neutrophiles. 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. 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. Le traitement reposera sur l'administration de voriconazole (Vfend[®]) (po 400 mg /12h 1er jour puis 200 mg 2x/j ; iv 6 mg/kg/12 h 1er jour puis 4 mg/kg/12h) (18). 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). Le pronostic est réservé en cas de ventilation mécanique (5).

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 (6). 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 (7) 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. La mortalité dépasse 50 %, même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes. 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 (8). Ce traitement, appelé préemptif, a en pratique fait disparaître les pneumopathies diffuses à CMV des premiers mois suivant la greffe de moelle. De nouveaux antiviraux prometteurs sont en cours d'apparition.

D. Les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*

Pneumocystis jiroveci (autrefois appelé *carinii*) est également un champignon pathogène entraînant des pneumopathies interstitielles diffuses en cas de déficit de l'immunité cellulaire (9) : tumeurs solides traitées avec des corticoïdes ou certains agents chimiothérapeutiques, hémopathies malignes, greffe de moelle allogénique. Les principaux symptômes sont une fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, de la toux et de la dyspnée (10). Radiologiquement, on identifie des infiltrats alvéolaires et interstitiels, éventuellement localisés. La pneumopathie hypoxémiante évoluera vers le SDRA. Hémodynamiquement, on aura un état hyperdynamique. Le diagnostic se basera sur l'identification du pathogène dans le LBA par examen direct (coloration de Giemsa, imprégnation argentique, immunofluorescence). Le traitement (11) reposera sur l'administration de cotrimoxazole à haute dose (triméthoprime 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) (12). L'administration de cotrimoxazole oral à titre préventif a considérablement réduit le risque de pneumopathie interstitielle hypoxémiante chez le sujet à risque (greffe de moelle allogénique).

E. Le Covid 19

Depuis 2020, nos pays vivent une grave pandémie virale due à un coronavirus, le Sars-cov-2. Ce virus respiratoire entraîne des pneumonies hypoxémiantes pouvant amener le patient aux soins intensifs. La littérature ne suggère pas que le patient cancéreux soit beaucoup plus à risque.

Bien que plusieurs études aient rendu compte de résultats des patients cancéreux atteints de COVID-19, une revue systématique avec méta-analyse (13) a spécifiquement étudié la mortalité des patients cancéreux atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs (28 études) ou ceux atteints de COVID-19 sévère (quatre études). La mortalité regroupée chez les patients cancéreux atteints de COVID-19 admis dans une unité de soins intensifs était de 60,2 % ; chez les patients cancéreux

atteints de COVID-19 sévère, la mortalité groupée était de 59,4 %. La mortalité des patients cancéreux gravement malades atteints de COVID-19 n'est donc pas excessivement élevée. Les décisions d'admission aux soins intensifs pour ces patients doivent être individualisées en tenant compte de l'état de performance du patient et du potentiel de guérison ou de palliation significative du cancer. Ces données peuvent aider à éclairer les décisions d'admettre ou non des patients gravement malades atteints de cancer et de COVID-19 dans une unité de soins intensifs.

En ce qui concerne plus spécifiquement les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), une autre revue (14) suggère que les bénéficiaires présentent une charge élevée de comorbidités et des caractéristiques cliniques de COVID-19 presque similaires à la population générale de COVID. Ils présentent une excrétion prolongée du SRAS-CoV-2, prolongeant la durée des symptômes et favorisant la génération de virus hautement mutés. Les receveurs de GCSH affichent de mauvais résultats en cas de COVID-19, principalement en raison de l'âge, des comorbidités, du temps écoulé depuis la transplantation et de l'immunosuppression en raison à la fois des traitements et de l'hémopathie maligne sous-jacente.

Il faut être bien conscient que l'épidémie évolue avec l'apparition de variants dont les plus récents ne sont pas pris en compte dans ces études.

En Belgique, à l'heure de l'écriture de ces notes, certains antiviraux peuvent être prescrits chez l'immunodéprimé en cas d'infections en ambulatoire pour éviter l'hospitalisation. Ces recommandations belges reposent sur des extrapolations.

Références

1. Champion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 8 oct 2015 [cité 28 févr 2017];373(15):1445-56. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1315399>
2. 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 Medicine* [Internet]. mai 2017 [cité 16 févr 2018];43(5):652-62. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4743-y>
3. 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. *European Respiratory Journal* [Internet]. janv 2016 [cité 28 févr 2017];47(1):45-68. Disponible sur: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00583-2015>
4. Thompson GR, Young JAH. Aspergillus Infections. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med* [Internet]. 14 oct 2021 [cité 22 mai 2023];385(16):1496-509. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2027424>
5. Pardo E, Lemiale V, Mokart D, Stoclin A, Moreau AS, Kerhuel L, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* [Internet]. déc 2019 [cité 18 févr 2020];45(12):1732-41. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-019-05789-6>

6. 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. *ClinInfectDis*. mars 1999;28(1058-4838):618-23.
7. Frange P, Leruez-Ville M. Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalo­virus – état des lieux et perspectives. *Réanimation* [Internet]. janv 2016 [cité 28 févr 2017];25(1):123-31. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-015-1157-4>
8. 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. *NEnglJMed*. 5 déc 1991;325(0028-4793):1601-7.
9. Russian DA, Levine SJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without HIV infection. *AmJMedSci*. janv 2001;321(0002-9629):56-65.
10. Bollée G, Sarfati C, Thiery G, Bergeron A, de MS, Menotti J, et al. Clinical picture of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients. *Chest*. oct 2007;132(0012-3692 (Print)):1305-10.
11. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *NEnglJMed*. 10 juin 2004;350(1533-4406):2487-98.
12. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest*. mai 1998;113(0012-3692):1215-24.
13. Nadkarni AR, Vijayakumaran SC, Gupta S, Divatia JV. Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Global Oncology* [Internet]. août 2021 [cité 13 avr 2022];(7):1286-305. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.21.00072>
14. Lafarge A, Mabrouki A, Yvin E, Bredin S, Binois Y, Clere-Jehl R, et al. Coronavirus disease 2019 in immunocompromised patients: a comprehensive review of coronavirus disease 2019 in hematopoietic stem cell recipients. *Current Opinion in Critical Care* [Internet]. févr 2022 [cité 13 avr 2022];28(1):83-9. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MCC.0000000000000907>