

L'immunodépression et ses complications

Nos moyens de défense

- 1^{ère} ligne : défenses non spécifiques
- 2^{ème} ligne : défenses immunitaires innées
- 3^{ème} ligne : défenses immunitaires adaptatives

1^{ère} ligne : les défenses non spécifiques

- **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 : défenses immunitaires innées

- Cellules phagocytaires (récepteurs toll-like) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes (polynucléaires)
- Cellules NK (interféron γ)
- Cytokines inflammatoires (fièvre et inflammation): $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, 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
- **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^{ème} ligne : défenses immunitaires adaptatives

- 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.

Tableau 1

Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

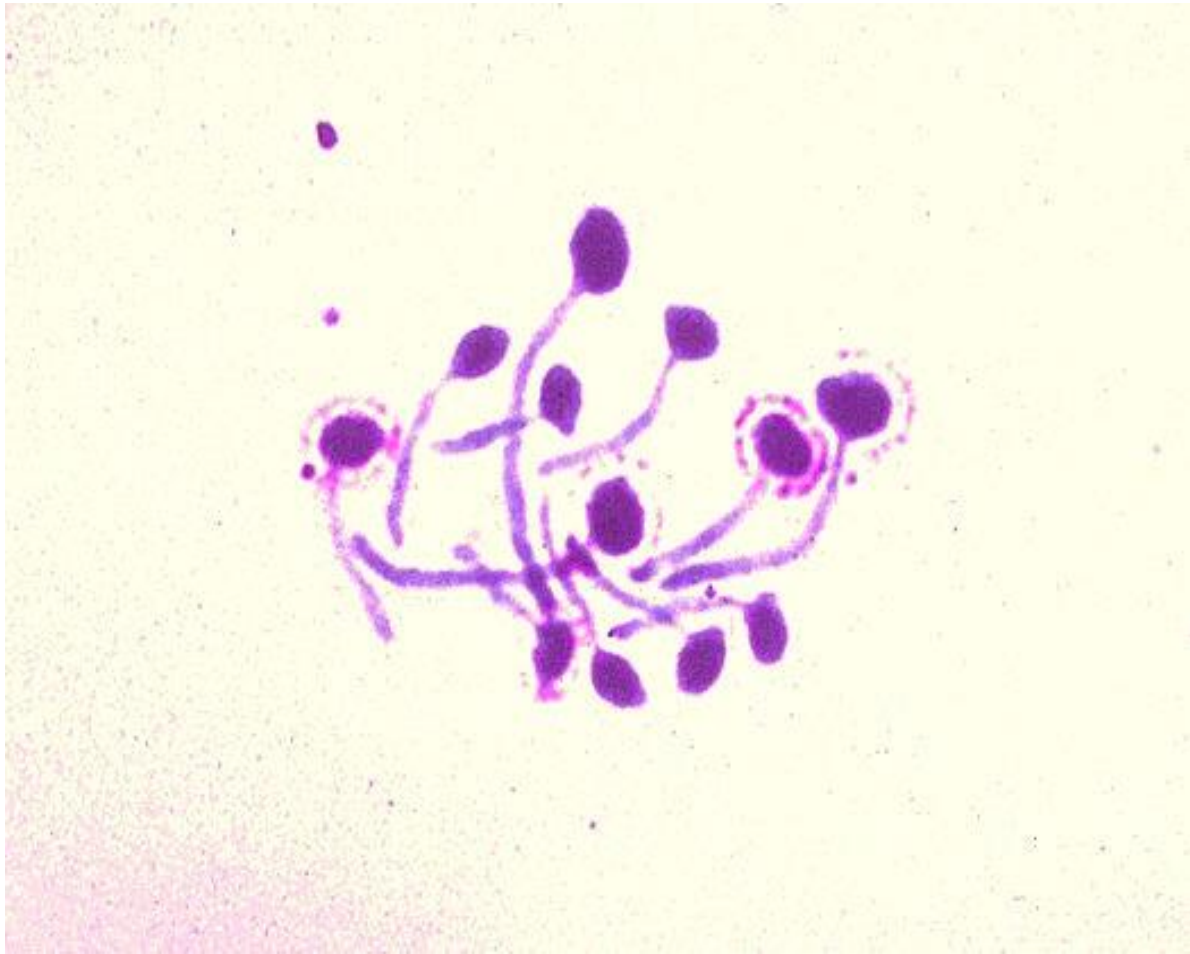
| | Complications infectieuses |
|---|---|
| Déficit de la fonction phagocytaire | Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...) |
| Neutropénie | <p>Infections fongiques: candidose, aspergillose, (\pm mucormycose)</p> <p>Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial</p> |
| Déficit de l'immunité cellulaire | <p>Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries</p> <p>Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose</p> <p>Infections virales: herpès-simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus, Herpesvirus type 6, virus Epstein-Barr; adénovirus.</p> |
| Déficit de l'immunité humorale/asplénie | <p>Bactéries, en particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i>), <i>M. catarrhalis</i>, ...</p> <p>Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus.</p> <p>Infections parasitaires: babésiose (<i>asplénie</i>)</p> |



VARICELLE (Herpes zoster)

Les fongémies

Candida sp



Caractéristiques générales

- Mortalité: ~ 40%
- 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 : tableau d'hypotension artérielle et de choc septique

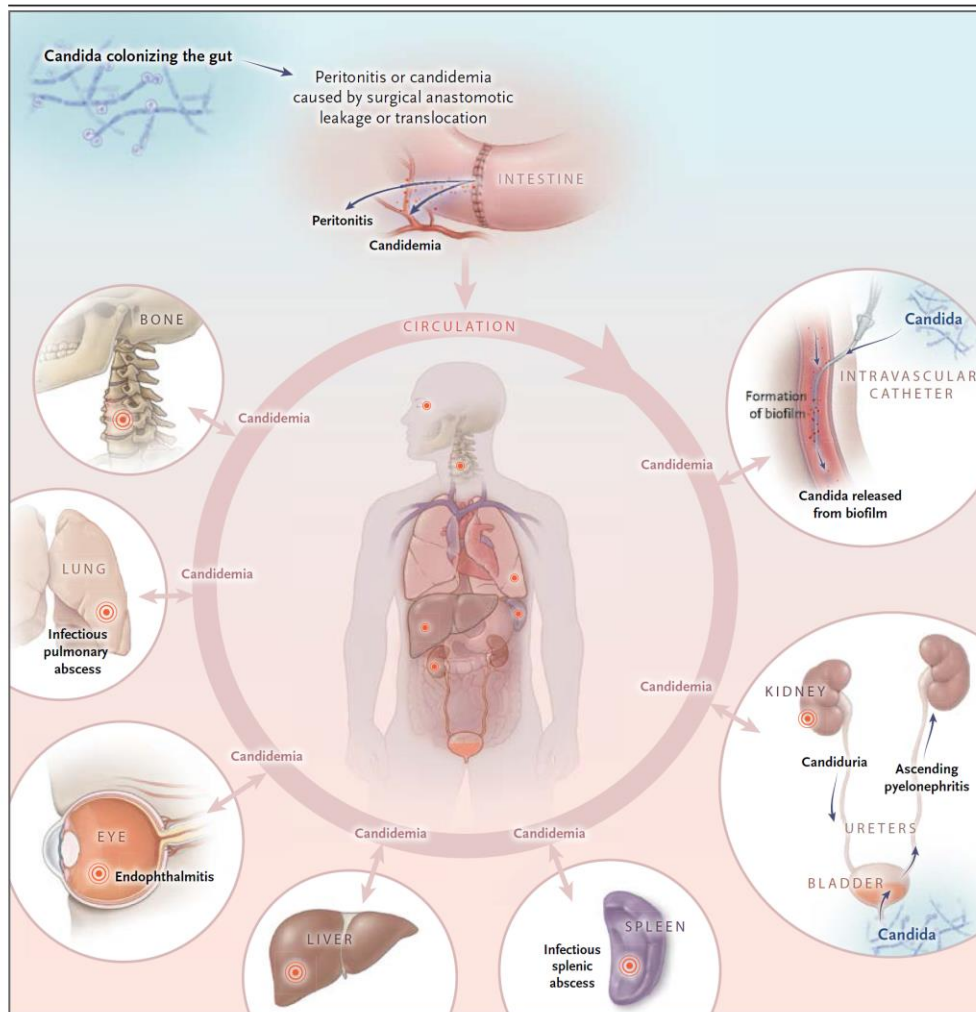


Figure 1. Pathogenesis of Invasive Candidiasis.

Candida species that colonize the gut invade through translocation or through anastomotic leakage after laparotomy and cause either localized, deep-seated infection (e.g., peritonitis), or candidemia. In patients with indwelling intravascular catheters, candidemia that originates from the gut or the skin leads to colonization of the catheter and the formation of biofilm. Fungi are subsequently released from the biofilm, causing persistent candidemia. Once candidemia has developed, whether from a colonized intravascular catheter or by other means, the fungi may disseminate, leading to secondary, metastatic infections in the lung, liver, spleen, kidneys, bone, or eye. These deep-seated infections may remain localized or lead to secondary candidemia. During candidemia, the fungi in the bloodstream may enter the urine, leading to candiduria. Less frequently, deep-seated candidiasis may occur as a result of ascending pyelonephritis and may either remain localized or lead to secondary candidemia.

Facteurs de risque de candidose invasive

- **Maladie grave, avec un risque particulier chez les patients en séjour prolongé en soins intensifs**
- Chirurgie abdominale, avec un risque particulier chez les patients présentant une fuite anastomotique ou ayant subi des laparotomies répétées
- Pancréatite nécrosante aiguë
- **Maladie hématologique maligne**
- Transplantation d'organes solides
- **Tumeurs d'organes solides**
- Utilisation d'antibiotiques à large spectre
- **Présence d'un cathéter vasculaire central, nutrition parentérale totale**
- Hémodialyse
- Utilisation de glucocorticoïdes ou chimiothérapie pour le cancer
- Colonisation à *Candida*, en particulier si multifocale

Tableau clinique

fièvre résistante aux antibiotiques, choc septique, greffe septique :

- au départ d'un cathéter central infecté (hémocultures positives)
- associée à un foyer profond (hémocultures souvent négatives):
 - infiltrats pulmonaires bilatéraux
 - hépatosplénomégalie (candidose hépatique) : faire TDM, voire biopsie hépatique
 - fièvre avec localisations cutanées maculopapulaires (à biopsier) et myalgies











Diagnostic

- hémocultures
- culture liquides biologiques (LCR, pleural, péritonéal ...)
- biopsie lésion

Pathogènes (levures)

- *Candida albicans* (50%)
- *Candida tropicalis* (10%)
- *Candida krusei* (10%)
- *Candida parapsilosis* (10%)
- *Torulopsis glabrata* (10%)

Traitement

- retrait des cathéters impliqués
- **fluconazole**: 400-800 mg/j
- en cas d'infection à *Candida krusei* ou à *candida* résistant in vitro au fluconazole ou de résistance clinique au fluconazole (ou à l'amphotéricine B) ou de contre-indication aux dérivés azolés : **caspofungine** avec en alternative, le voriconazole


RPC européennes

Intensive Care Med (2019) 45:789–805
<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



Ignacio Martin-Loeches^{1,2*} , Massimo Antonelli³, Manuel Cuenca-Estrella⁴, George Dimopoulos⁵, Sharon Einav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose Garnacho-Montero^{8,9}, Souha S. Kanj¹⁰, Flavia R. Machado¹¹, Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, Maurizio Sanguinetti¹⁴, Jean-Francois Timsit^{15,16} and Matteo Bassetti¹⁷

© 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

ORIGINAL



The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy

Olivier Lortholary^{1,2*}, Charlotte Renaudat¹, Karine Sitbon¹, Marie Desnos-Ollivier¹, Stéphane Bretagne^{1,3}, Françoise Dromer¹ and The French Mycoses Study Group

Le pronostic est moins bon à l'USI

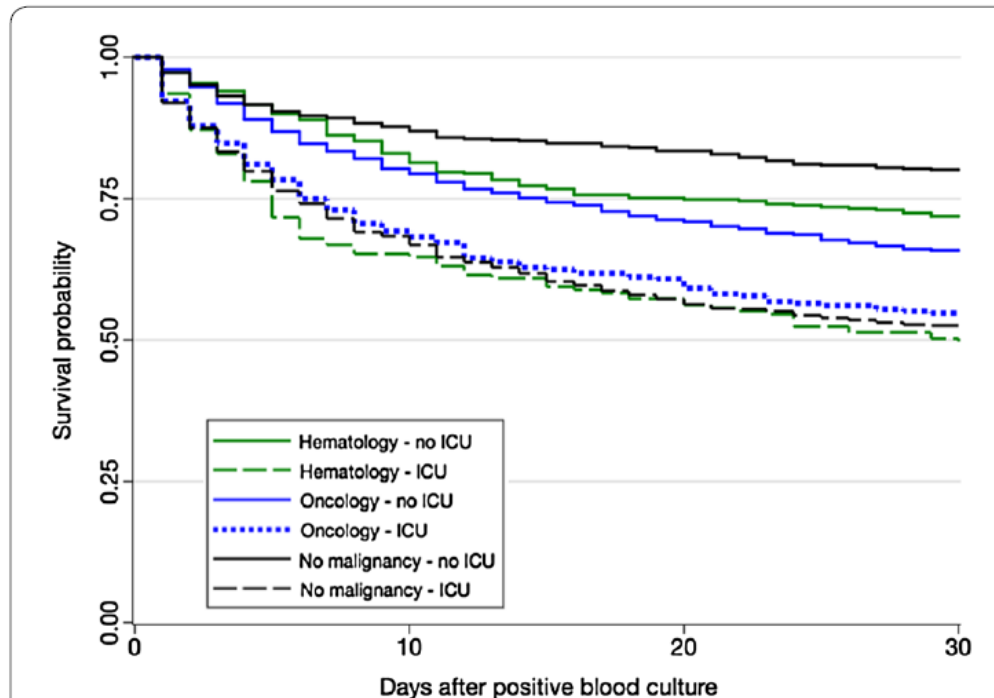


Fig. 2 Survival rate after candidemia according to the hospitalization in ICU or not in patients with solid tumor, hematological malignancy, or no malignancy. Kaplan-Meier curves. YEASTS program, Paris area (October 2002–December 2014)

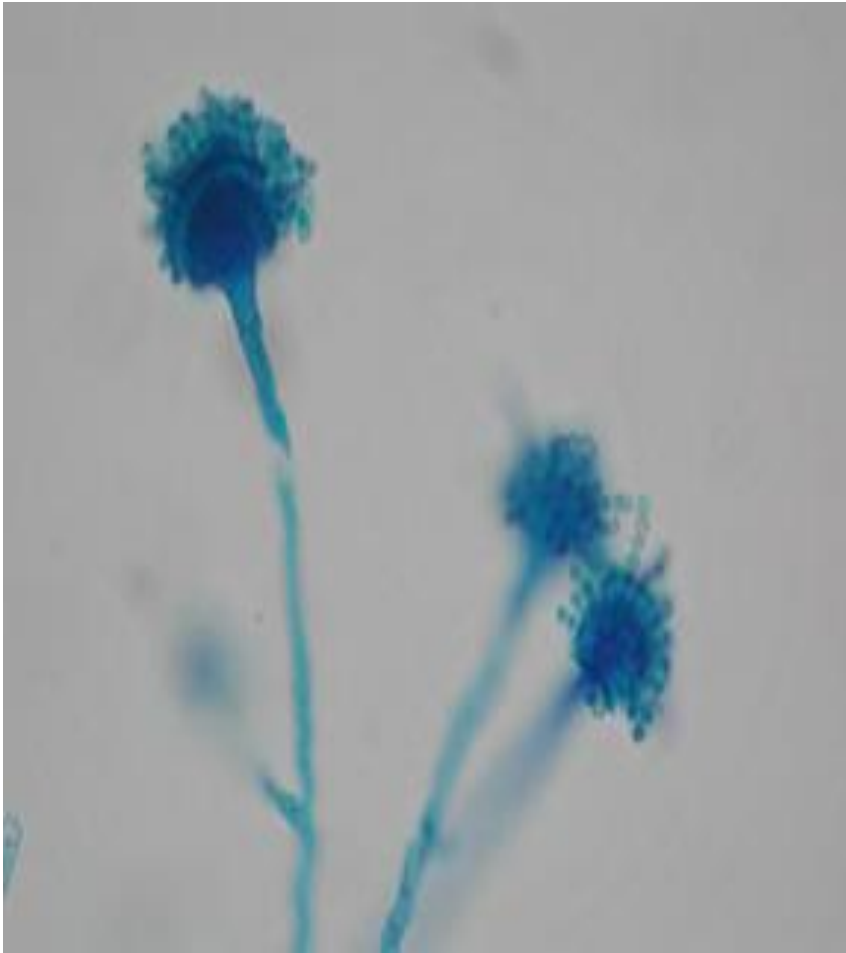
L'aspergillose invasive

Remarque

Les infections par *Aspergillus* (champignon filamenteux) peuvent entraîner 3 types de maladies qu'il ne faut pas confondre :

1. Infection saprophytique : **aspergillome**
2. Allergie : **aspergillose bronchopulmonaire allergique**
3. Infection ou **aspergillose invasive** : chez l'hôte immunocompromis (corticothérapie, neutropénie profonde et prolongée)

Aspergillose invasive



- = pneumonie aiguë
angioinvasive nécrosante
- bronchite aiguë
ulcéronécrotique
- invasion artérielle avec
infarctus hémorragique
(signe du halo)
- nécrose locale avec
cavitation (signe du
grelot)

Facteurs de risque classiques d'aspergillose pulmonaire invasive

- **Neutropénie prolongée** (< 500 cellules/mm³ pendant >10 jours)
- Transplantation (le risque le plus élevé concerne la transplantation pulmonaire et la **greffe de CSH**)
- **Corticothérapie prolongée** (> 3 semaines) et à forte dose
- **Tumeur hématologique** (le risque est plus élevé avec la leucémie)
- **Chimiothérapie**
- SIDA avancé
- Maladie granulomateuse chronique

Tableau clinique

1. aspergillose pulmonaire invasive

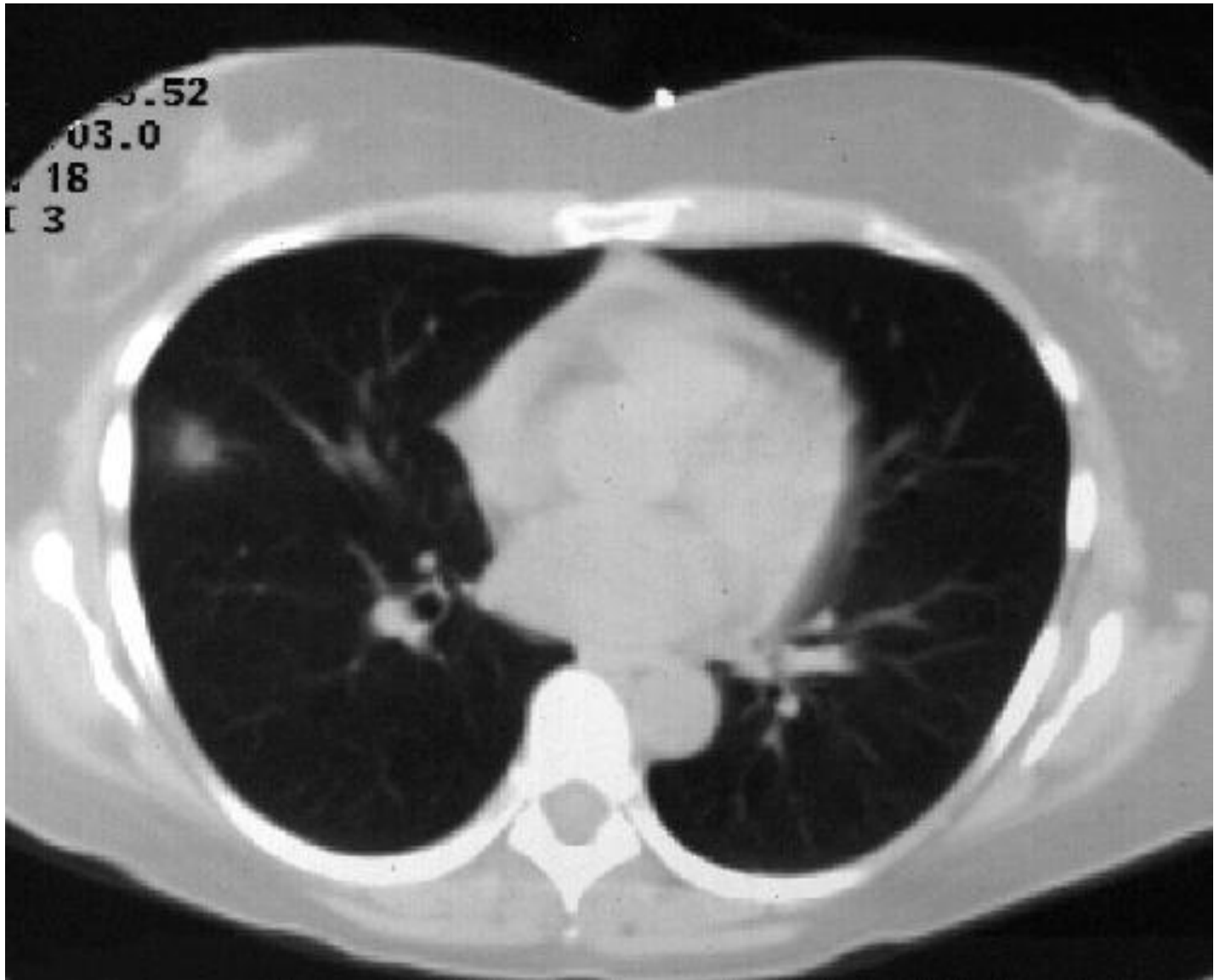
- pneumopathie aiguë infectieuse résistante aux antibiotiques antibactériens
- fièvre, toux, douleurs thoraciques, dyspnée, parfois hémoptysies
- aspects radiologiques variables : opacités infiltratives (halo), condensations pneumoniques plurifocales, excavations

2. aspergillose sinusienne : obstruction nasale avec rhinorrhée, douleurs, hématome facial

3. aspergillose extra-respiratoire : cérébrale (zones abcédées), cutanée (pustules multifocales évoluant vers la nécrose)...

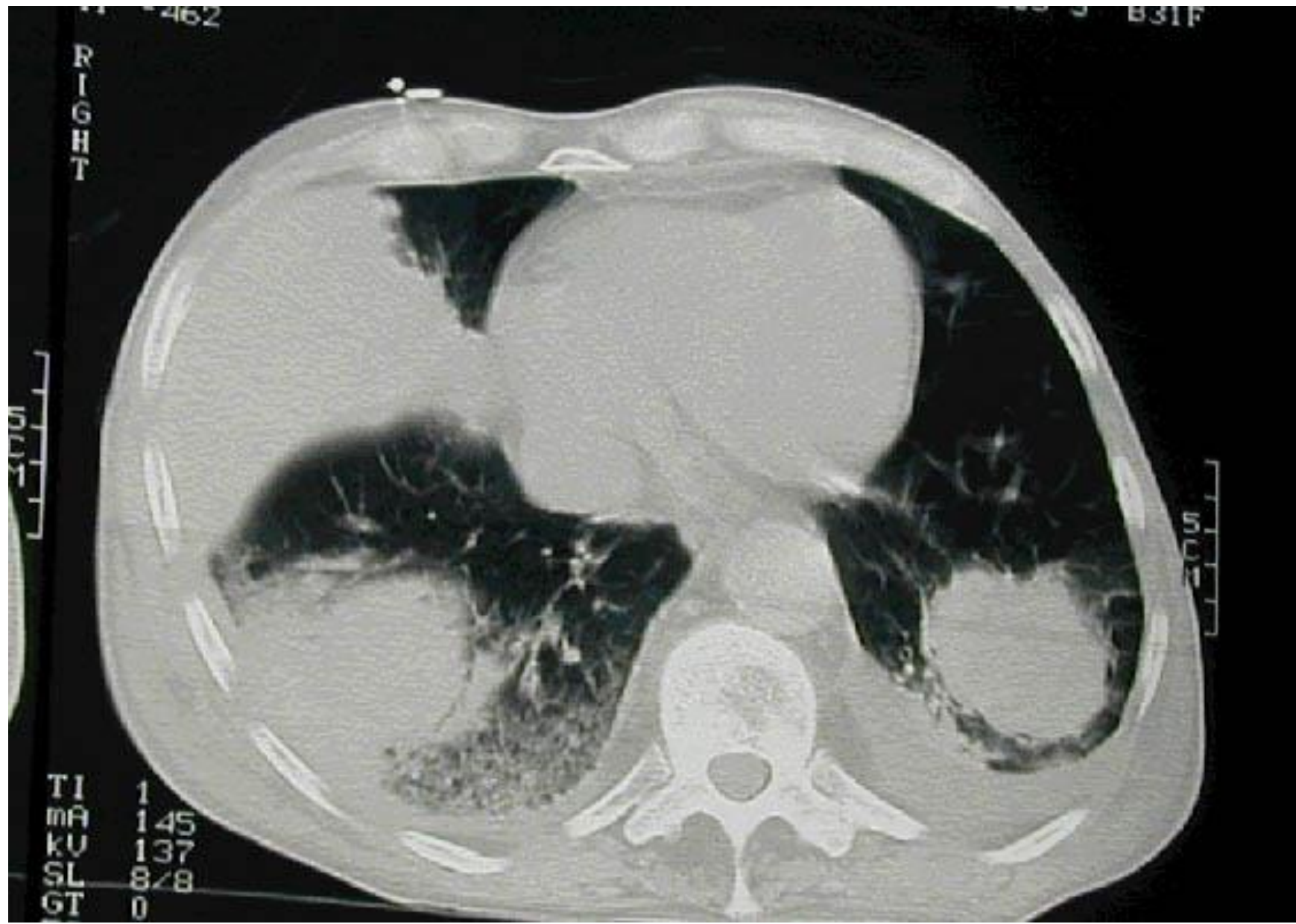
Diagnostic

1. ***données radio-cliniques*** : TDM thorax (halo hypodense autour des infiltrats, présence d'excavations = *image en grelot*)
2. ***données mycologiques*** :
 - isolement d'aspergillus dans les expectorations ou aspirations non protégées : discutable
 - lavage bronchoalvéolaire par fibroscopie bronchique : présence de filaments mycéliens à l'examen direct et/ou culture positive
 - biopsie pulmonaire : preuve indiscutable
 - antigénémie aspergillaire (galactomannane détecté par technique Elisa) : examen sensible si répété et spécifique si confirmé par un deuxième prélèvement à 24-48h surtout dans un contexte de neutropénie





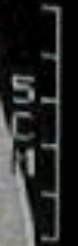




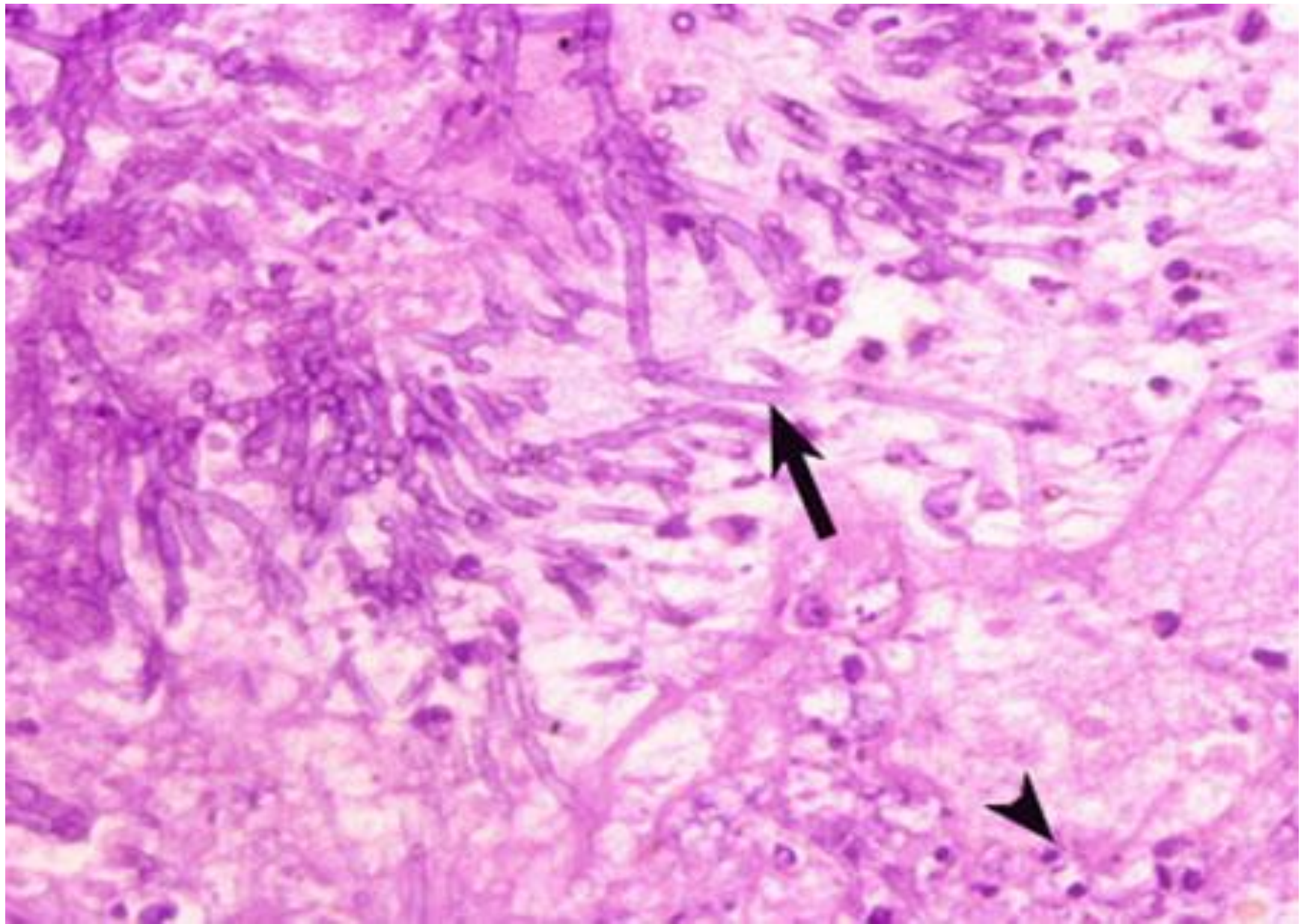
462

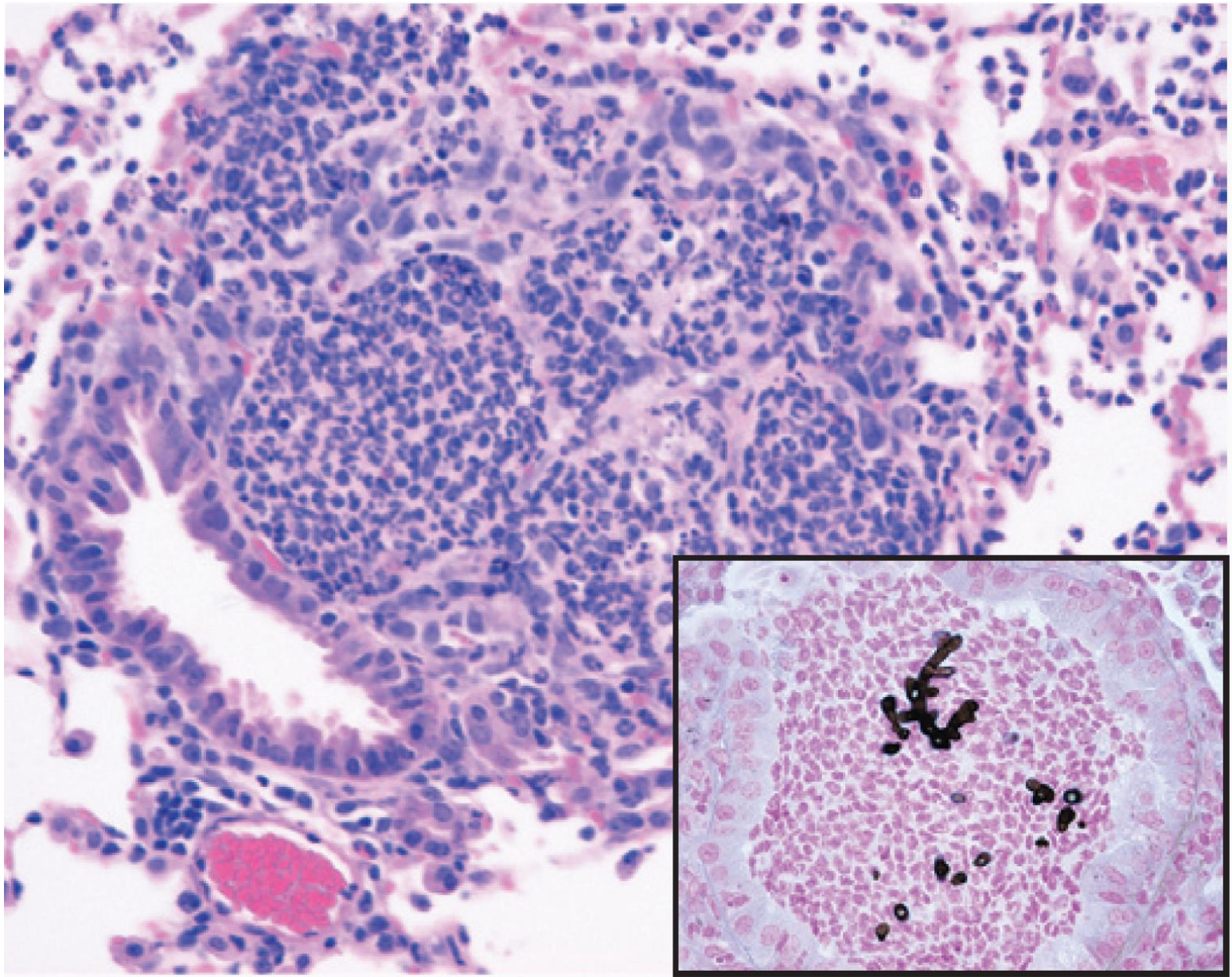
B31F

R
I
G
H
T



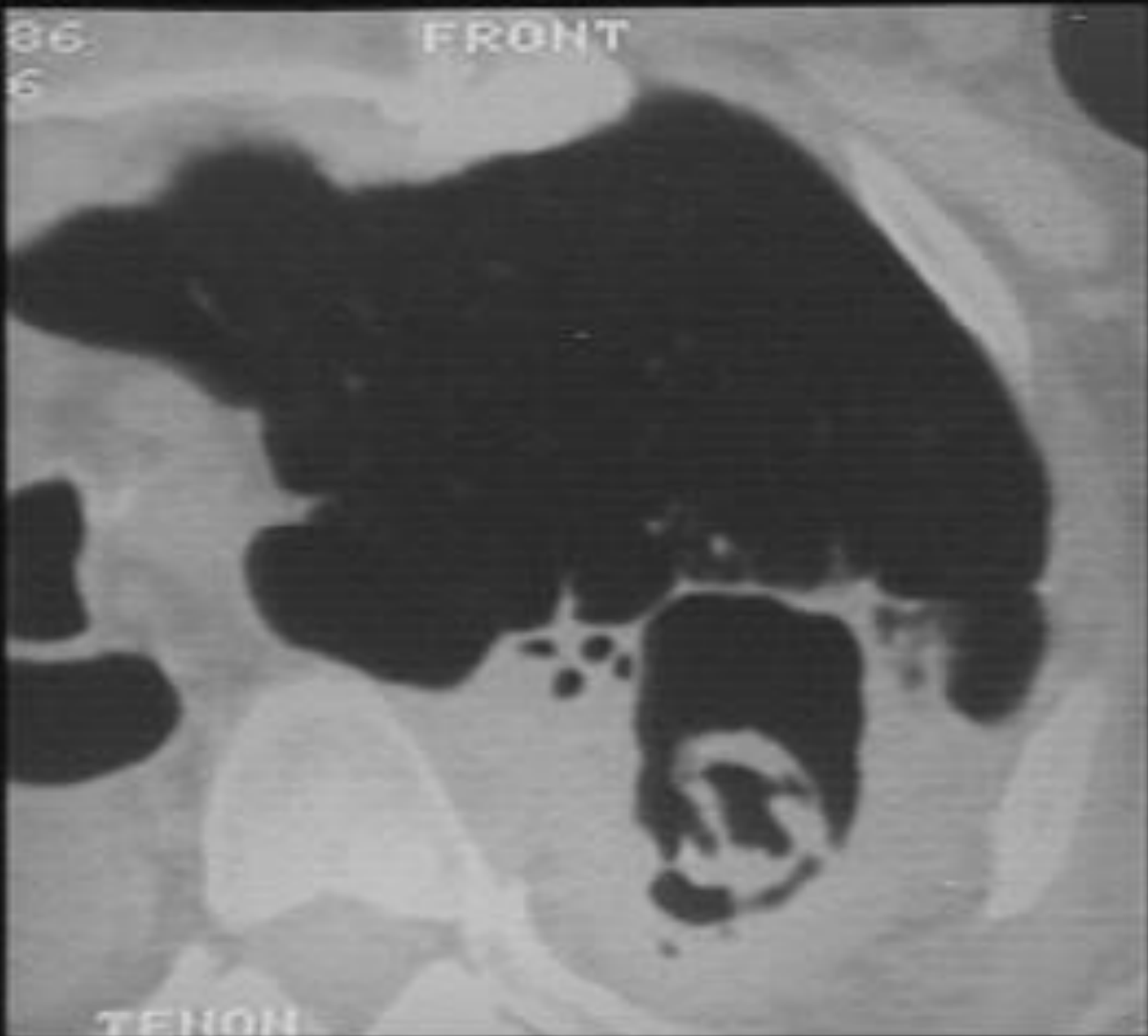
| | |
|----|-----|
| TI | 1 |
| MA | 145 |
| KV | 137 |
| SL | 8/8 |
| GT | 0 |



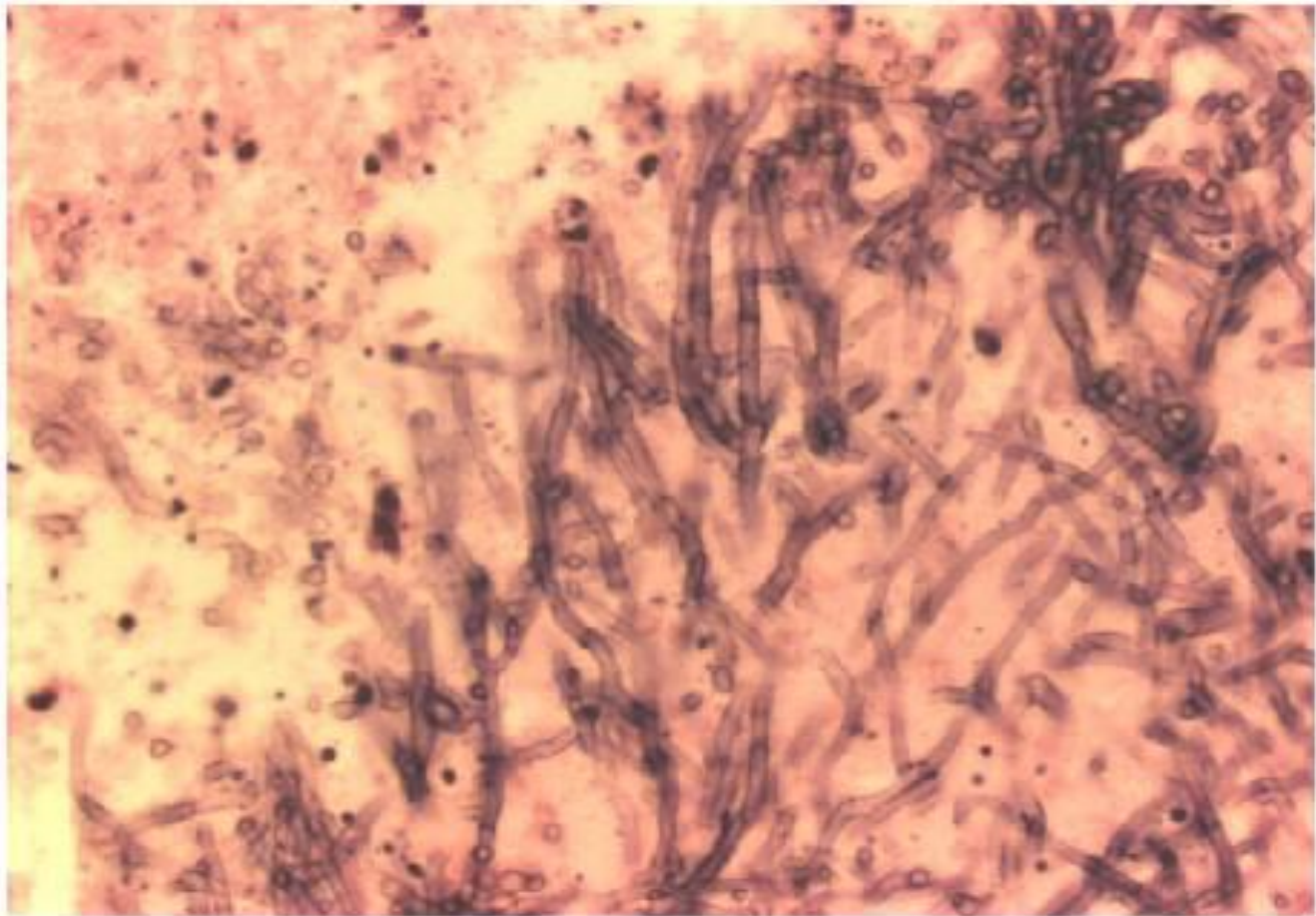


86.
6

FRONT

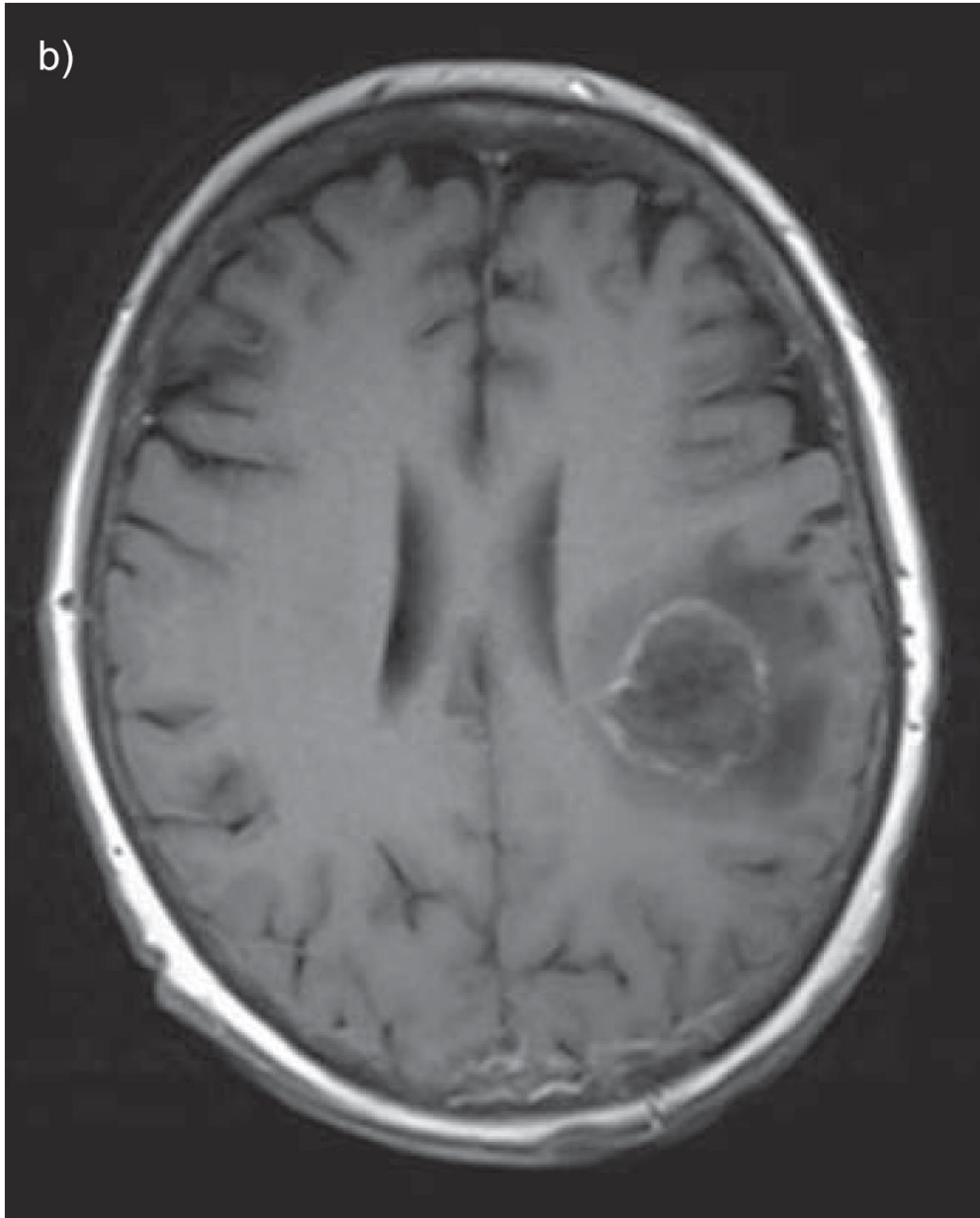


TENON



Aspergillose pulmonaire :
filaments mycéliens (Aspergillus) dans la
cavité

b)



Prévention

en cas de suspicion de neutropénie prolongée

- environnement protégé (**chambre à flux d'air laminaire filtré**)
- pas de prophylaxie médicamenteuse primaire démontrée mais chimioprophylaxie secondaire systématique recommandée en utilisant une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté et couvrant la période d'immunodépression
- penser à l'éradication chirurgicale de foyers résiduels avant réinduction ou greffe de moelle ou de cellules souches

Traitement

en cas d'aspergillose
démontrée ou estimée
probable :

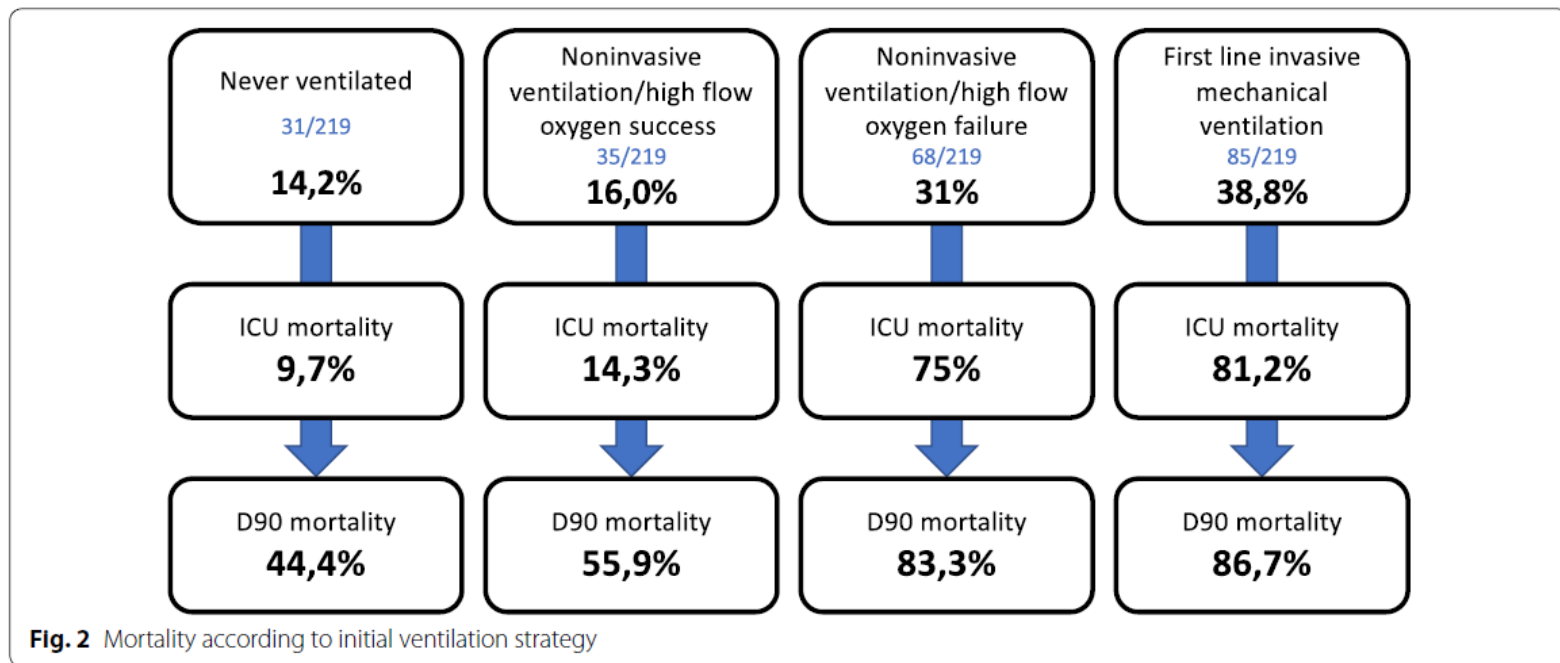
- voriconazole: iv 6 mg/kg/12 h 1er jour puis 4 mg/kg/12h ensuite ou po 400 mg /12h 1er jour puis 200 mg 2x/j
- alternatives : amphotéricine B liposomale (3 ou 5 mg/kg/jour) et caspofungine

TABLE 2 Diagnostic criteria for invasive pulmonary aspergillosis

| Diagnosis | Criteria |
|-----------------|--|
| Proven | Histopathological or cytopathological examination of lung tissue showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage OR positive culture result for <i>Aspergillus</i> from a sample obtained by sterile procedure from the lung AND clinically or radiologically abnormal site consistent with infection |
| Probable | Host factor (table 1) AND mycological evidence (positive <i>Aspergillus</i> microscopy or culture from the sputum or BAL or positive antigen assay [¶]) AND clinical criteria consistent with infection [‡] |
| Possible | Host factor (table 1) AND clinical criteria consistent with the infection [‡] |

BAL: bronchoalveolar lavage. [¶]: Positive antigen assay: galactomannan antigen detected in plasma, serum, BAL fluid or cerebrospinal fluid, or β -D-glucan detected in serum. [‡]: Clinical criteria: new characteristic infiltrates on computed tomography imaging (dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign, air-crescent sign, or cavity), tracheobronchitis seen by bronchoscopy, or noncharacteristic new infiltrates with a specific pulmonary symptom or sign (such as pleural rub, pleural pain, haemoptysis). Adapted from [117].

Le pronostic est réservé en cas de ventilation mécanique

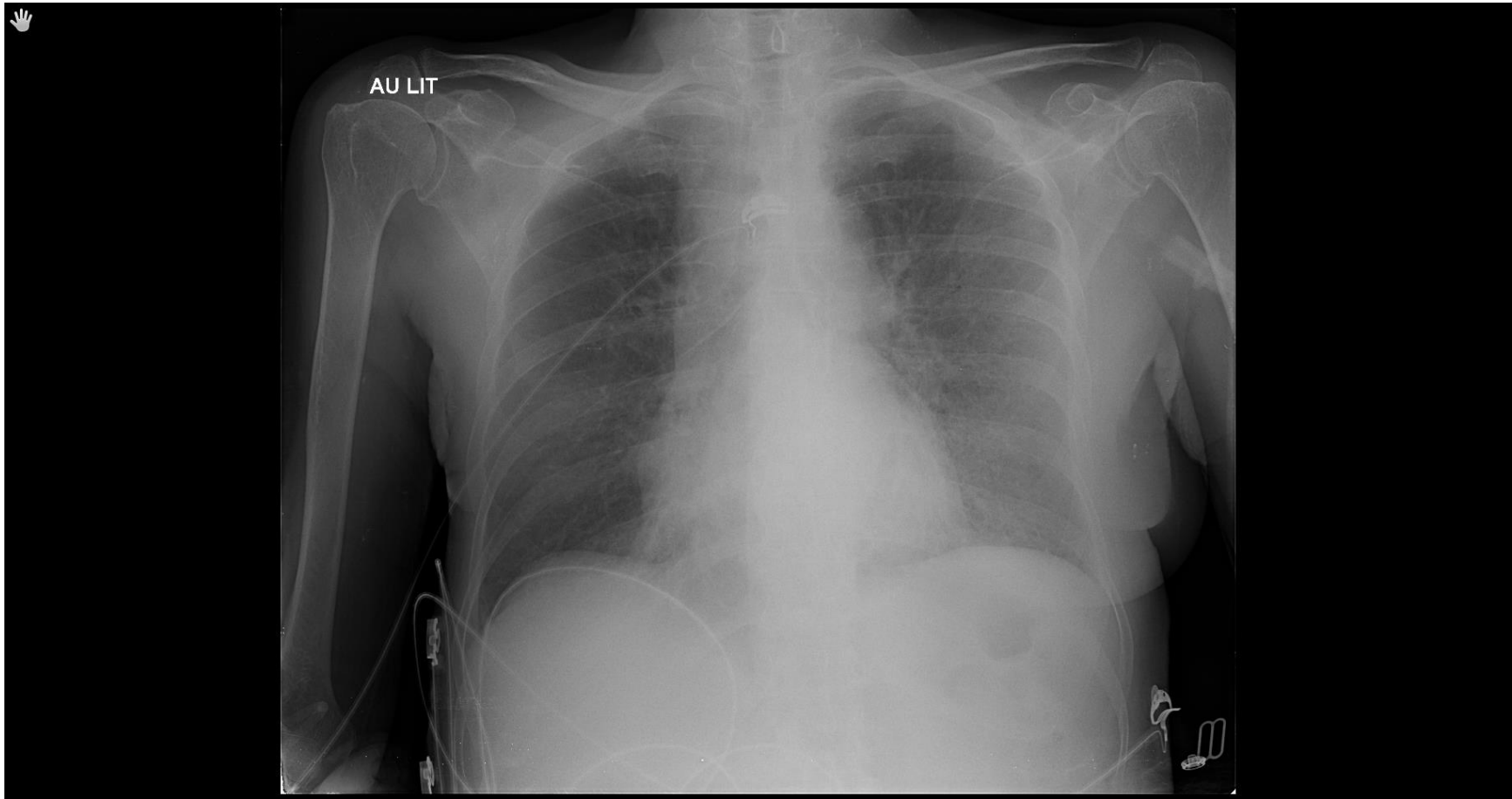


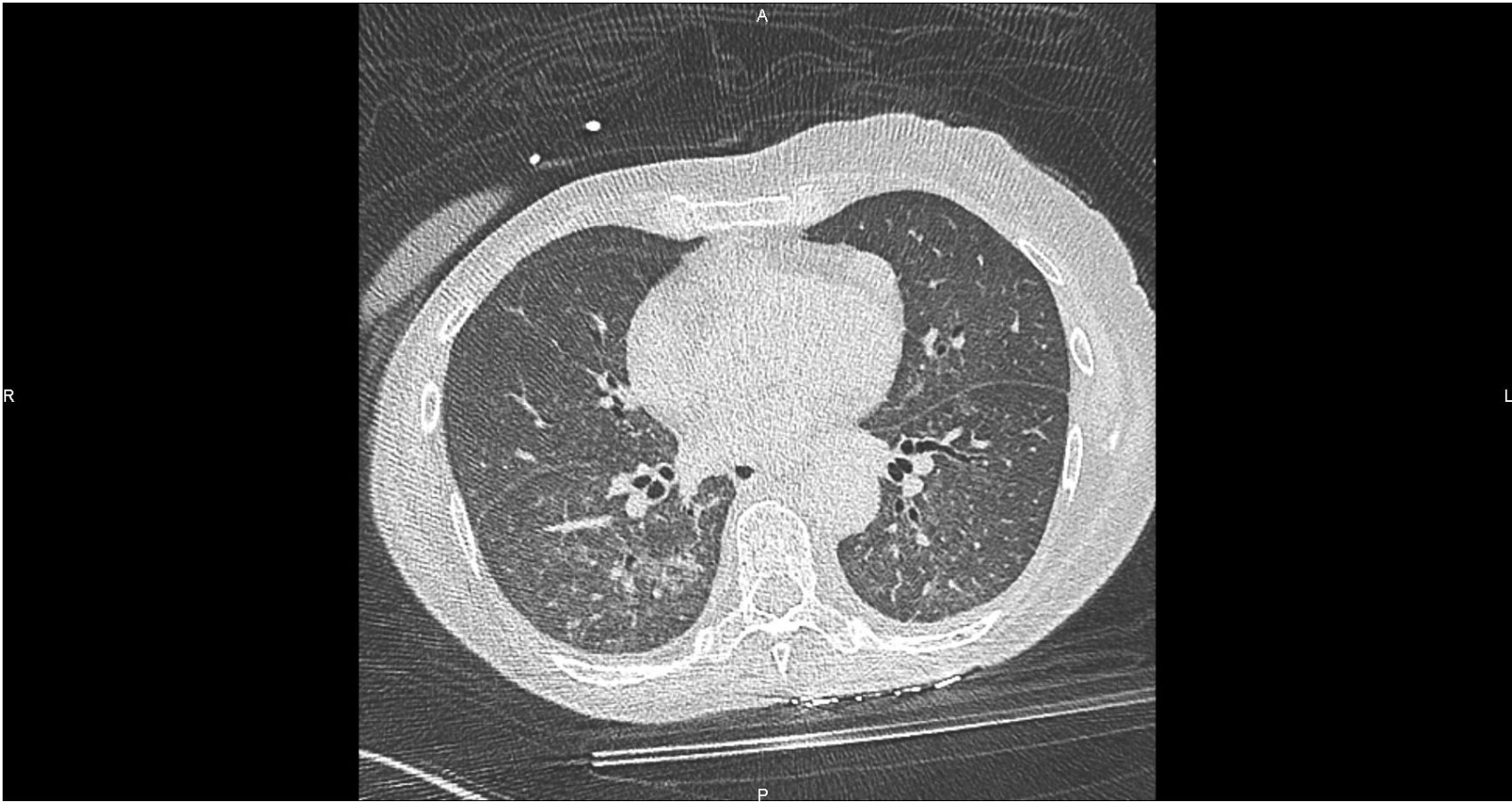
L'infection à Cytomégalovirus (CMV)

Tableau clinique

redoutable chez les immunodéprimés, notamment après allogreffe de moelle:

- Fièvre d'origine indéterminée
- Pneumopathie interstitielle (évoluant vers le SDRA)
- Hépatite
- Rétinite
- Atteinte digestive : œsophagite, rectite
- ...

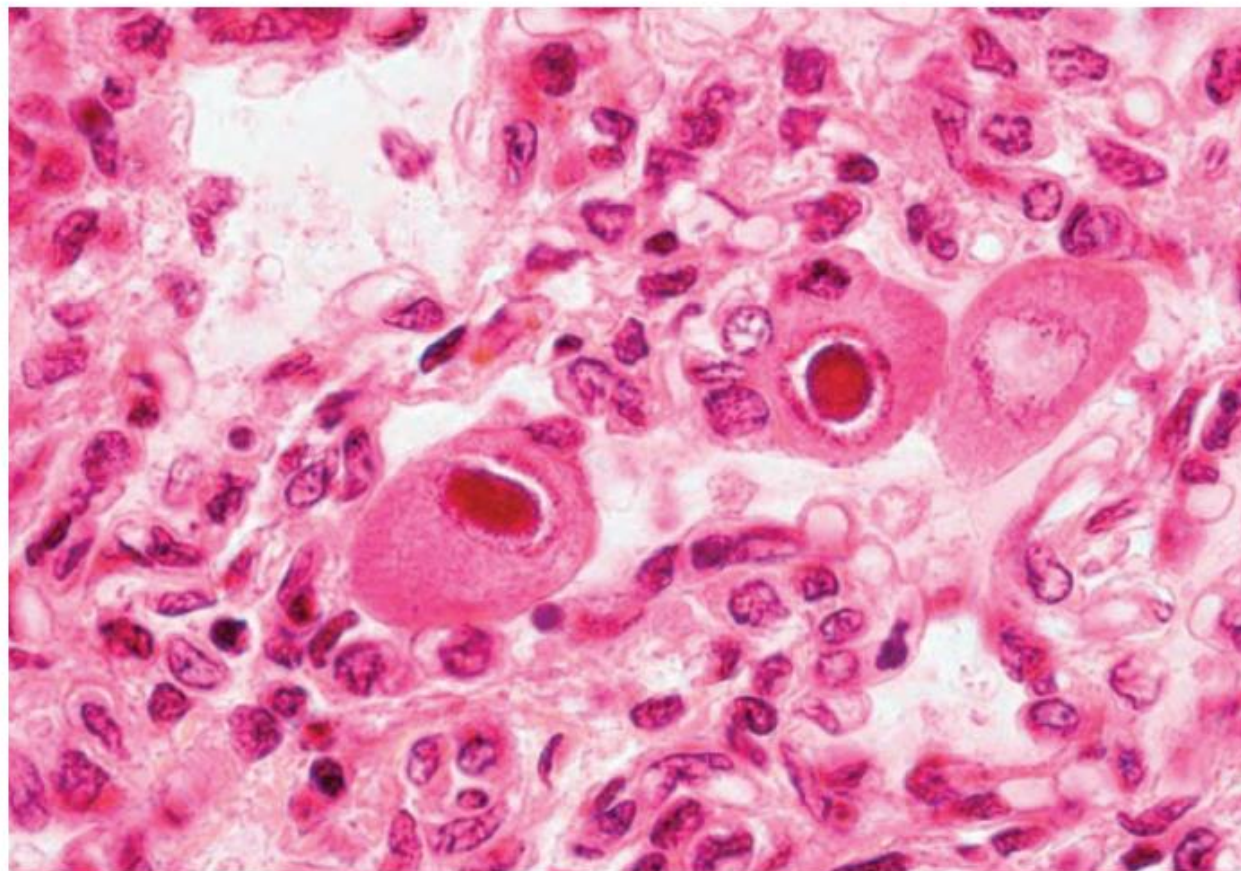




Diagnostic

- biopsies: inclusions intranucléaires évocatrices, immuno-fluorescence
- isolement du virus dans le sang et le lavage bronchoalvéolaire, par des techniques de PCR et d'immunofluorescence
- culture classique sur fibroblastes humains : délai de 7 à 14 jours en moyenne, qui peut être raccourci par détection en immunofluorescence : sang, urine, LBA

Figure 1.
Pneumopathie à
cytomégalovirus.
Effet
cytopathogène de
l'infection virale
avec présence
d'inclusions
intracyto-
plasmiques en « œil
de hibou » dans
des cellules de
grande taille.
Patient séropositif
pour le VIH.



© PR FRANÇOIS LABROUSSE, CHU DE LIMOGES

Traitement

- association de ganciclovir et d'immunoglobulines
 - ganciclovir : 5 mg/kg ttes les 12h en 2 perfusions quotidiennes d'une heure
 - effets secondaires : leucopénie, thrombopénie, éruptions, convulsions, ↑ transaminases, éosinophilie
 - immunoglobulines : 500 mg/kg/j i.v. x 7 jours puis 1 à 2 x par semaine
 - support ventilatoire (VNI, hypercapnie permissive) : cf SDRA

les femmes enceintes ne peuvent prendre en charge ces patients

Stratégie actuelle

- Mortalité $> 50\%$, même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes
- **Traitement préemptif** : traiter par le ganciclovir le CMV dès l'apparition de la virémie détectée par une recherche systématique par des tests de biologie moléculaire

Apparition de nouveaux antiviraux

| MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---|---------------------------|
| DCI | Nom commercial | Voie d'administration | Indications | Surveillance particulière |
| Ganciclovir | Cymevan | IV | Traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique | Hémogramme |
| Valganciclovir | Rovalcyte | PO | Prophylaxie, traitement préemptif et traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique, durée 6 mois | Hémogramme |
| Aciclovir | Zovirax | IV | Prophylaxie chez le greffé de CSH | Aucune |
| Valaciclovir | Zelitrex | PO | Prophylaxie chez l'immunodéprimé Traitement de l'infection congénitale en cours de grossesse | Aucune |
| Foscarnet | Foscavir | IV | Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables | Fonction rénale |
| Cidofovir | Vistide | IV | Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables | Fonction rénale |
| Maribavir | ND | PO | Traitement préemptif (essai de phase III) Résistance aux antipolymérase (ATU et essai de phase III) | Aucune |
| Letermovir | Prevymis | PO et IV | Prophylaxie chez le greffé de CSH | Aucune |

Tableau 3. ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; DCI : dénomination commune internationale ; IV : voie intraveineuse ; ND : non déterminé ; PO : *per os*.

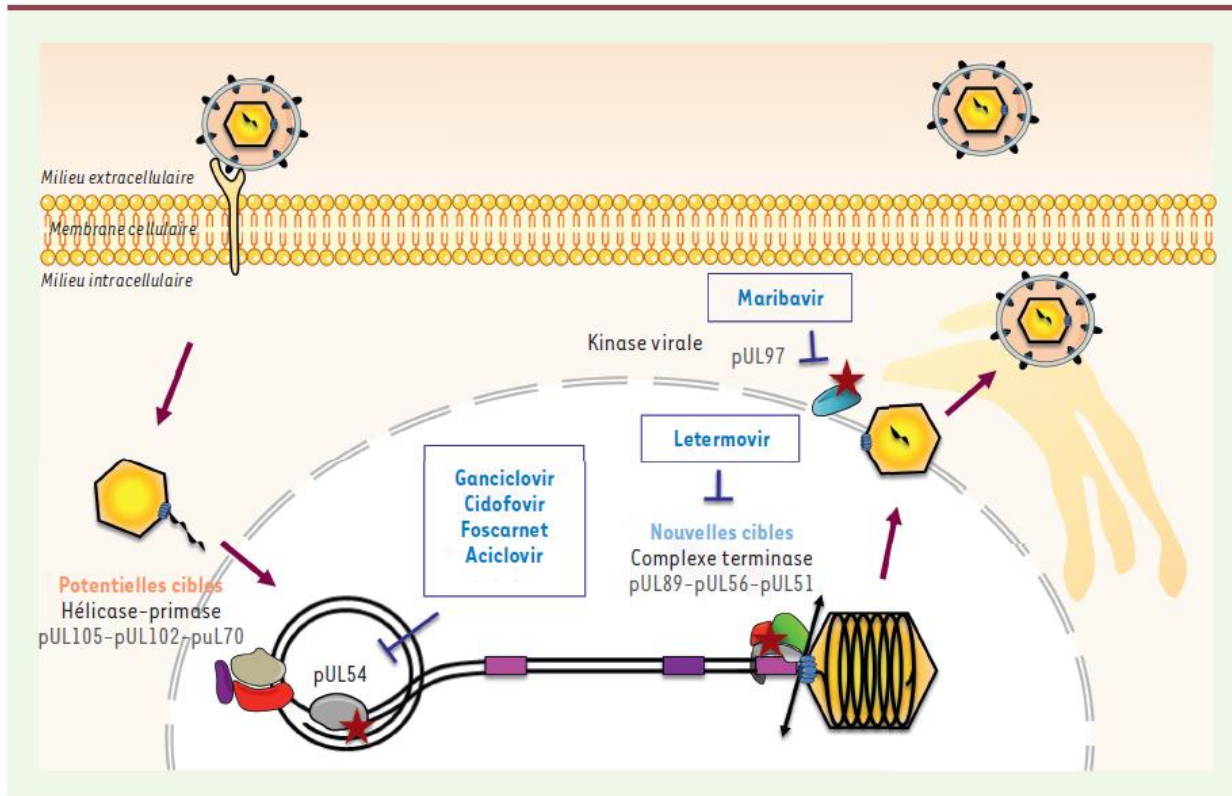


Figure 1. Cycle de réplication du CMV et site d'action des molécules antivirales. Après l'attachement du virus à la cellule, la fusion des membranes cellulaire et virale aboutit à la pénétration du virus qui est transporté via le réseau des microtubules jusqu'au noyau où l'ADN viral est libéré et circularisé. La réplication, selon le modèle du cercle roulant, dépend de plusieurs protéines et plus particulièrement du complexe hélicase-primase (pUL105-pUL102-pUL70) et de l'ADN polymérase pUL54. pUL54, pUL56 et pUL51, formant un hétéro-oligomère nommé complexe terminase, participant à l'encapsidation du génome viral. La sortie du virion ainsi formé nécessite la kinase virale pUL97. Le virion est alors transporté dans le cytoplasme via le réseau des microtubules, permettant sa maturation et son enveloppement dans l'appareil de Golgi avant son excréation. Les antiviraux actuels (ganciclovir, cidofovir, foscarnet et aciclovir) interfèrent avec l'activité de la polymérase virale pUL54. Le maribavir a pour cible la kinase virale pUL97 et le letermovir agit sur l'étape d'encapsidation du génome viral en interagissant avec le complexe terminase. Les mutations associées à une résistance aux actuels antiviraux sont signalées par une étoile.

La Pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*
(ex *carinii*)



Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014

L. Cooley,¹ C. Dendle,^{2,3} J. Wolf,^{4,5} B. W. Teh,⁶ S. C. Chen,^{7,8,9} C. Boutlis^{10,11} and K. A. Thursky^{6,12}

¹Department of Microbiology and Infectious Diseases, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, ²Departments of Infectious Diseases and General Medicine, Monash Medical Centre, Monash Health, Clayton, Victoria, ³Southern Clinical School, Faculty of Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, ⁴Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Center, Memphis, Tennessee, USA, ⁵University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, Tennessee, USA, ⁶Department of Infectious Diseases and Infection Control, Peter MacCallum Cancer Centre, East Melbourne, Victoria, ⁷Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Services, ICPMR – Pathology West, Westmead, New South Wales, ⁸Department of Infectious Diseases, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, ⁹Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, ¹⁰Department of Infectious Diseases, Wollongong Hospital, Wollongong, New South Wales, ¹¹Graduate School of Medicine, University of Wollongong, Wollongong, New South Wales, ¹²Victorian Infectious Diseases Service, The Doherty Institute for Infection and Immunity, Parkville, Victoria

Contexte

Immunodépression:

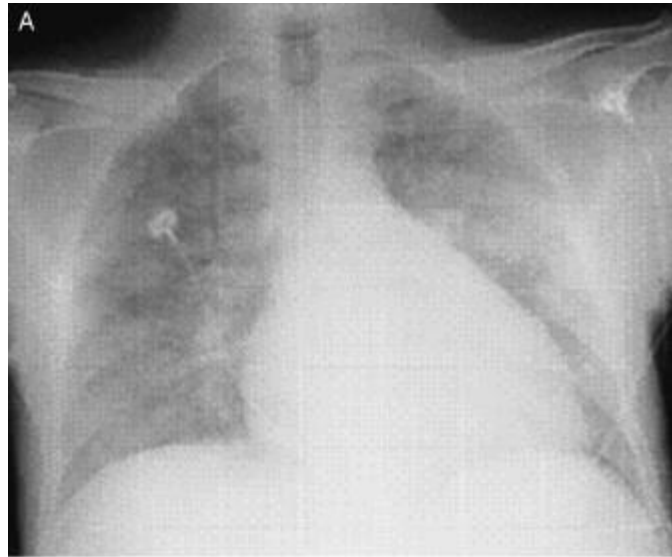
- greffe de moelle allogénique
- leucémies
- lymphomes
- SIDA
- tumeurs solides (corticothérapie, taxol)

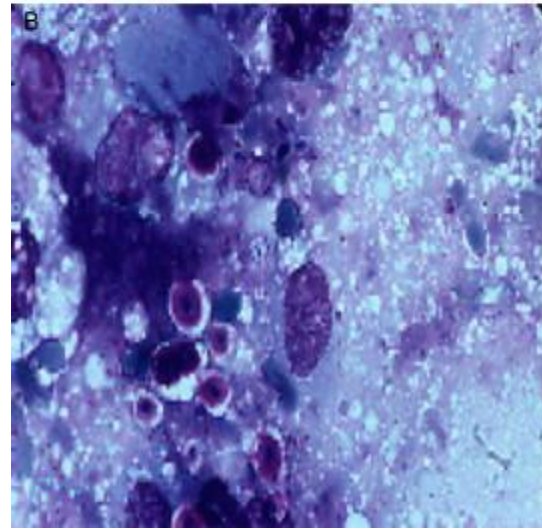
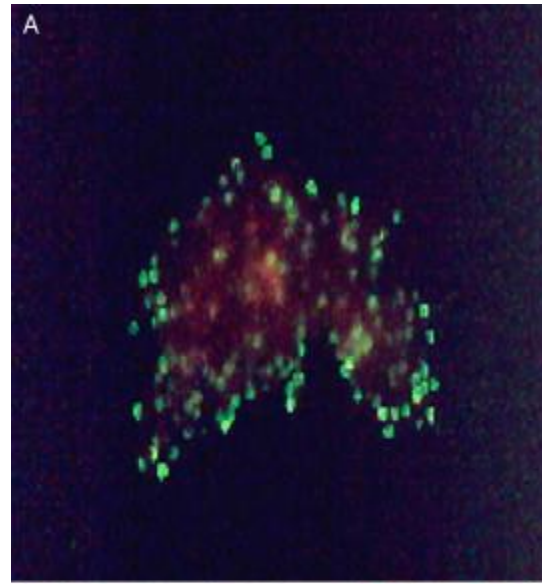
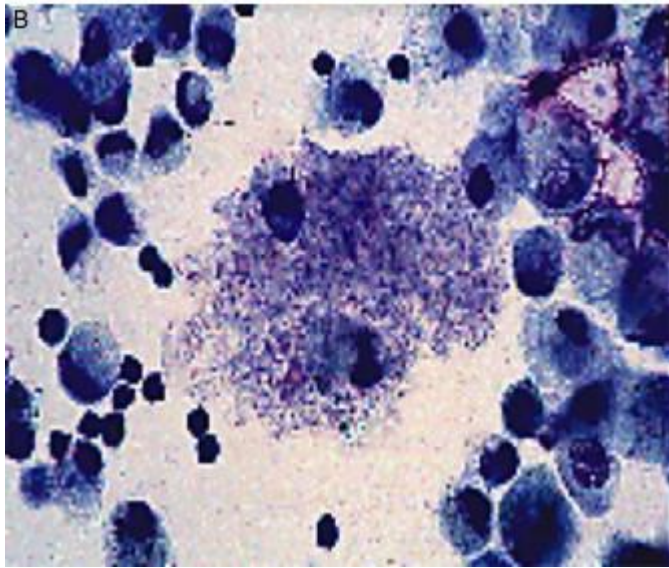
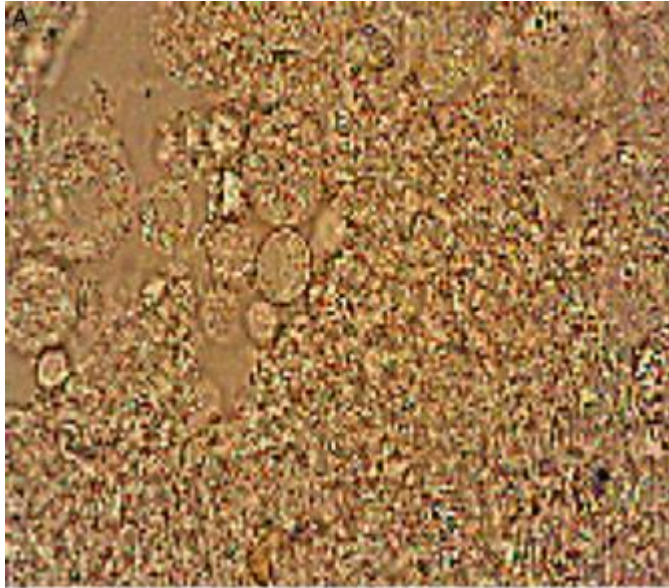
Patients atteints d'une tumeur maligne à haut risque de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

- Patients lourdement prétraités (par exemple, plusieurs lignes de chimiothérapie pour le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, les maladies lymphoprolifératives ou le myélome).
- Maladie en rechute.
- Corticostéroïdes à forte dose (souvent en combinaison avec une chimiothérapie).
- Chimiothérapie, anticorps monoclonaux ou maladies provoquant une lymphopénie prolongée (par exemple LLA, alemtuzumab, R-CHOP).

Tableau clinique

- Début : fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, toux et dyspnée
- **Pneumopathie interstitielle diffuse avec fièvre évoluant spontanément vers le SDRA**
 - au début, une radiographie de thorax normale n'exclut pas le diagnostic
- Diagnostic : lavage bronchoalvéolaire avec examen direct (Giemsa, coloration argentique, IF)





Traitement non spécifique

- oxygénothérapie
- VNI
- ventilation mécanique invasive (cf SDRA)
- en cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg sous $\text{FiO}_2 = 0,21$) : corticoïdes i.v.
 - méthylprednisolone 60 mg i.v. toutes les 6h x 5 jours

Traitement spécifique

- *cotrimoxazole* (association triméthoprime-sulfaméthoxazole amp i.v. à respectivement 80 et 400 mg): respectivement 20 et 100 mg/kg/j en 4 infusions (1 amp par 125 ml de soluté glucosé 5 %)
 - durée: 2 semaines
 - toxicité : cutanée (prurit, rash), hématologique (réversible à l'arrêt) : ajouter 5 à 20 mg/j d'acide folinique en cas d'apparition de cytopénie, insuffisance rénale, troubles digestifs
 - contre-indication : allergie aux sulfamidés
- en cas de résistance: *pentamidine*

Prévention

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).