

Cancer, soins intensifs et poumon

Les complications infectieuses

Dr Thierry Berghmans

Département des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique

Institut Jules Bordet

L'importance de l'infection chez le patient cancéreux

L'infection chez le patient d'onco-hématologie peut être favorisée par différents facteurs.

Quels sont-ils?

1. La neutropénie
2. L'immunosuppression associée aux greffes de moëlle autologues
3. L'immunosuppression associée aux greffes de moëlle allogéniques
4. La présence de corps étrangers
5. Les 4 propositions sont correctes

Introduction

Facteurs de risque de développer une infection chez le patient cancéreux :

- l'immunosuppression liée au cancer ou son traitement
- les obstructions secondaires au cancer
- la présence de corps étrangers

Facteurs à prendre en compte lors de la prise en charge du patient cancéreux infecté

- type de tumeur: solide/hématologique/greffe
- traitement antitumoral
- importance de l'immunosuppression (cyclosporine, corticoïdes, greffe ...)
- présence de facteurs mécaniques prédisposants (mucites, obstruction, cathéters, ...)

Dépression immunitaire et pathogènes associés

<i>Defect</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Fungi</i>	<i>Viruses</i>	<i>Parasites</i>
<i>Neutropenia</i>	Gram-negative bacilli Gram-positive cocci	Candida spp Torulopsis glabrata Aspergillus spp Mucoraceae		
<i>Cellular immune deficiency</i>	Listeria monocytogenes Mycobacterium spp Nocardia asteroides Legionella pneumophila	Candida spp Cryptococcus neoformans	Herpes simplex Varicella-zoster Cytomegalovirus Epstein-Barr virus	Pneumocystis carinii Toxoplasma gondii Cryptosporidium Strongyloides stercoralis

Dépression immunitaire et pathogènes associés

<i>Defect</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Fungi</i>
<i>Humoral immune deficiency</i>	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Staphylococci Streptococci	
<i>Visceral neoplastic obstruction</i>	Colonizing bacteria	Candida spp Aspergillus spp

Dépression immunitaire et pathogènes associés

<i>Defect</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Fungi</i>	<i>Viruses</i>	<i>Parasites</i>
<i>Disruption of barriers</i>	Staphylococci Streptococci Ps. aeruginosa Gram-negative enteric bacilli	Candida spp	Herpes simplex	
<i>Invasive procedures</i>	Staphylococci Corynebacterium spp Gram-negative bacilli	Candida spp		
<i>Blood product transfusion</i>			Hepatitis B, C and other Cytomegalovirus AIDS	

L'infection
Est-ce grave?

Causes de décès

- Le décès du patient cancéreux, en cas de **leucose aiguë**, est dû, jusque dans **70-75%** des cas, à une infection, associée ou non à une hémorragie.
- Les données sont plus rares chez les patients atteints d'une **tumeur solide**. Néanmoins, on estime que jusqu'à **50%** de ces patients ont une infection comme cause immédiate ou associée au décès.

Causes de décès dans une USI oncologique

Gérain et al, Eur J Cancer 26; 1990

- 330 admissions
- 47 patients décédés (28%)
- Autopsie effectuée dans 34 cas
 - ⇒ 8 (24%) = décès sur infection majeure
 - ⇒ 4 aspergilloses
 - ⇒ 2 candidémies
 - ⇒ 1 pneumonie CMV
 - ⇒ 1 cholécystite

L'infection
Est-ce fréquent?

Incidence des infections nosocomiales dans un centre anticancéreux

Coullioud et al, Bull Cancer, 77, 1990

	<i>Bactériémie</i>	<i>Voies urinaires</i>	<i>Poumon</i>	<i>FUO</i>	<i>Plaies</i>	<i>Autres</i>
<i>T. Solide</i>	52	54	26	35	55	24
<i>Hémato</i>	14	6	4	15	6	5
<i>Total (%)</i>	72 (22,7)	66 (20,8)	32 (10,1)	51 (16,1)	65 (20,5)	30 (9,4)
<i>Incidence 1000 j-p</i>	2,57	2,36	1,14	1,82	2,32	1,07

Incidence globale 11,29/1000 jours-patients

Infections nosocomiales en USI oncologique

Velasco et al AJIC, 26, 1997

- Infections nosocomiales = survenant > 48h d'USI
- Unité médico-chirurgicale
- 370 infections parmi 623 patients (4034 jours-patients)
- Taux global = 91,7/1000 jours-patients

Quelles sont les infections les plus fréquentes ?

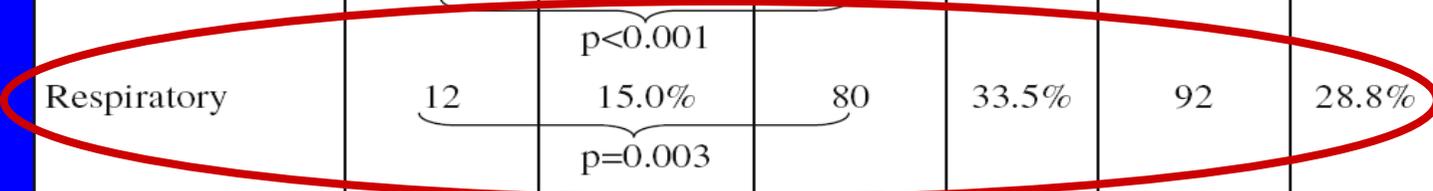
Quelle est l'infection la plus fréquente chez le patient cancéreux en USI?

1. Bactériémie/Fungémie
2. Pneumonie
3. Infection des voies urinaires
4. Infections de corps étranger
5. Neutropénie fébrile compliquée
6. Les propositions 1 et 2 sont correctes
7. Les propositions 1 et 3 sont correctes

Causes de fièvre chez le cancéreux

Toussaint et al, Supp Care Cancer 2006

Status Site of Infection	Neutropenic		Non-neutropenic		Total	
	Episodes	%	Episodes	%	Episodes	%
ORL	17	21.3%	6	2.5%	23	7.2%
Respiratory	12	15.0%	80	33.5%	92	28.8%
Gastro-intestinal	6	7.5%	16	6.7%	22	6.9%
Urinary tract	6	7.5%	35	14.6%	41	12.9%
Neurological	2	2.5%	2	0.8%	4	1.3%
Soft tissues	5	6.3%	31	13.0%	36	11.3%
Septic shock	5	6.3%	8	3.3%	13	4.1%
Primary bacteraemia	15	18.8%	20	8.4%	35	11.0%
Secondary bacteraemia	11	13.8%	39	16.3%	50	15.7%
Other	1	12.5%	2	0.8%	3	0.9%
Total	80	100%	239	100%	319	100%



p<0.001

p=0.003

p=0.12

p=0.01

p=0.71

Etiologies des admissions en unités de soins intensifs carcinologiques

Heney et al Arch Dis Childhood 67, 1992

<i>Etiologies</i>	<i>n</i>
<i>Infections systémiques</i>	19
<i>Infections respiratoires</i>	15
<i>Effet de masse</i>	10
<i>Troubles métaboliques</i>	9
<i>Complications neurologiques</i>	8
<i>Autres</i>	9

Infections: n = 34 (49%)

Admission en USI oncologique adulte

Berghmans et al, Supp Cancer Care 2004

- 247 patients
- 43 complications infectieuses (17%)
- Pneumonie 17
- Choc septique/Sepsis sévère 16
- Neutropénie fébrile 7
- Sepsis 2
- Sinusite 1

$$\underline{16/43 = 37\%}$$

Complications infectieuses après greffe de moëlle requérant l'USI

Gruson et al, Hematol Cell Ther, 40, 1998

	<i>Pneumonie</i>	<i>Choc septique</i>	<i>Cathéter</i>	<i>Encéphalite</i>
<i>AutoBMT</i>	7	4	3	
<i>Cell. Souches</i>	2	3	1	
<i>AlloBMT</i>	15	3	1	
<i>Total</i>	24	10	5	2

12 bactériémies: 10 chocs septiques + 2 cathéters

Gruson et al, Hematol Cell Ther, 40, 1998

<i>Pneumonie</i>	
<i>Pseudomonas sp</i>	6
<i>Other BGN</i>	4
<i>Staphylococcal sp</i>	4
<i>Streptococcal sp</i>	3
<i>Candida sp</i>	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3
<i>Herpes simplex</i>	1
<i>Cytomegalovirus</i>	2

<i>Bactériémie</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Streptococcal sp</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1

Velasco et al, AJIC, 26, 1997

<i>Infection</i>	<i>%</i>
<i>Pneumonie</i>	28,9
<i>Voies urinaires</i>	25,6
<i>Bactériémie/Fungémie</i>	24,1

<i>Germes</i>	<i>%</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	29,7
<i>Fungi</i>	22,2
<i>Ps. Aeruginosa</i>	13,2
<i>Other BGN</i>	13,0
<i>Staph aureus</i>	5,3
<i>Other CGP</i>	16,6

Infections à l'admission ou durant le séjour à l'USI

Berghmans et al, Supp Care Cancer 5, 1997

- 528 patients admis (2135 jours d'hospitalisation)
- Infections durant 87 admissions soit 16,5%
- 144 infections, incluant 163 pathogènes

Bactériémies/Fungémies	43
Poumon	42
ORL	23
Voies urinaires	20
Cutané	6
Autres	10

Chocs septiques USI

Pène, Crit Care Med 2008

	1998-2001	2002-2005
T* solides	43 (48%)	63 (43%)
T* hématologiques	47 (52%)	85 (57%)
Source de l'infection		
Poumon	45 (50%)	72 (50%)
Abdomen	12 (14%)	32 (22%)
Urinaire	6 (7%)	14 (9%)
Autre	12 (13%)	18 (12%)
Inconnu	15 (17%)	12 (8%)
Bactériémie	35 (39%)	55 (37%)

Chocs septiques USI

Larché, Intensive Care Med 2003

	Patients (n, %)
Sepsis from unknown origin	13 (14.7)
Clinically documented infections	75 (85.2)
Pulmonary	48 (54.5)
Cellulitis and necrotizing fasciitis	20 (22.7)
Abdominal	12 (13.6)
ENT	3 (3.4)
Urinary	4 (4.5)
Cerebral	2 (2.3)
Microbiologically documented infections	60 (68.2)
Location	
Respiratory samples	22 (24.7)
Urine	8 (9)
Bacteremia	49 (55.1)
CSF	3 (3.4)
Gastrointestinal	3 (3.4)
Intravenous catheter	3 (3.4)
Other	1 (1.1)

**Les complications infectieuses
pulmonaires sont une des principales
causes d'admission et/ou de
complication en USI oncologique**

Quels sont les germes responsables ?

Chocs septiques USI

Larché, Intensive Care Med 2003

Type of organisms	
Gram-negative cocci	48 (51.2)
Escherichia coli	16 (18.4)
Pseudomonas aeruginosa	14 (16.1)
Enterobacter sp.	10 (11.5)
Others	9 (9.2)
Gram-positive bacteria	25 (28.7)
Staphylococcus aureus	17 (19.5)
Coagulase-negative staphylococcus	2 (2.3)
Others	6 (6.8)
Fungi	14 (16.1)
Candida albicans	2 (2.3)
Other candida	2 (2.3)
Aspergillus sp.	5 (5.7)
Others	1 (1.1)
Other bacteria	4 (4.6)

Pathogènes pulmonaires

Berghmans et al, Supp Care Cancer 5, 1997

<u>Pathogènes</u>	
<i>Streptococcus sp</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	10
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Klebsiella sp</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Other <i>Pseudomonas sp</i>	3
<i>Haemophilus sp</i>	4
Other aerobic Gram negative bacilli	5
Other anaerobic species	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Pneumocystis carinii</i>	2
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Aspergillus sp</i>	4

Causes infectieuses de décès avec atteinte pulmonaire (hématologie)

Sharma, Chest 2005

Pneumonie bactérienne	13 (48%)
Aspergillose	11 (41%)
Pneumonie à CMV	2 (7%)
Pneumonie à Candida	1 (4%)

Pathogen	Number of cases	Number of pathogens
Bacterial agents	11	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>		3
<i>Staphylococcus aureus</i>		2
<i>Serratia</i> spp.	1	1
Gram-negative enteric bacilli	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	10
<i>Legionella pneumophila</i>		1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	1
Viral agents	8	12
Cytomegalovirus (CMV)	8	11
Herpes simplex virus		1
Fungal agents	7	11
<i>Candida</i> spp.	4	6
<i>Aspergillus</i> spp.	3	5
<i>Pneumocystis carinii</i>	1	2
Mixed infections	10	

Causative Pathogens and Timing of Pulmonary Infections

Pathogen	Period after Transplantation				Total
	≤30 d	31-100 d	101-365 d	>1 y	
Syngeneic or autologous transplantation*	6	6	2	3	17
Viral	1	3	1	0	5
Cytomegalovirus	1	2	0	0	3
Respiratory syncytial virus	0	1	0	0	1
Influenza B	0	0	1	0	1
<i>Aspergillus</i>	4	1	0	1	6
Bacterial	1	2	1	2	6
<i>Legionella</i>	0	1	1	0	2
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus</i>	0	1	0	0	1
<i>Haemophilus</i>	0	0	0	1	1
<i>Xanthomonas</i>	0	0	0	1	1
Allogeneic transplantation†	5	28	6	3	42
Viral	0	18	2	0	20
Cytomegalovirus	0	18	1	0	19
Respiratory syncytial virus	0	0	1	0	1
Fungal	5	6	2	0	13
<i>Aspergillus</i>	4	5	2	0	11
<i>Pseudallescheria</i>	1	0	0	0	1
<i>Candida</i>	0	1	0	0	1
Bacterial	0	4	0	3	7
<i>Pseudomonas</i>	0	2	0	2	4
<i>Nocardia</i>	0	1	0	0	1
<i>Enterobacter</i>	0	1	0	0	1
<i>Haemophilus</i>	0	0	0	1	1
<i>Pneumocystis carinii</i>	0	0	2	0	2

Quelques situations cliniques particulières

Pneumopathies interstitielles

- Bactéries: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*
- Virus: Cytomégalovirus, Rougeole, Virus respiratoire syncytial, Influenza, Parainfluenza, Herpès, HHV-6, Adénovirus, autre
- *Pneumocystis jiroveci* (ex *carinii*)
- Pneumonie à germes classiques à présentation atypique et/ou associé à œdème pulmonaire lésionnel

Pneumonies virales

- Virus isolés (période novembre-mai) des voies respiratoires de sujets adultes greffés chez 67/217 pts.
 - RSV 49 %
 - Influenza 18 %
 - Picornavirus 18 %
 - Parainfluenza 9 %
 - Adenovirus 6 %
- Pneumonie: 58% et mortalité 51% (surtout RSV)

Pneumonie à CMV



Tanaka Eur Radiol 2002

La pneumonie à CMV est une maladie

1. Fréquente en cas de tumeur solide
2. Pour laquelle il n'existe aucun traitement préventif
3. Dont la mortalité est très élevée
4. Dont le traitement consiste en de l'acyclovir à haute dose

Cytomegalovirus

- Essentiellement parmi les greffés médullaires
- Risque est fonction:
 - du statut CMV du donneur et du receveur :
 - 40-70% si CMV+
 - < 10% si CMV -
 - du traitement: Ig antithymocytes
 - autres: âge, TBI, GVHD

Cytomegalovirus

- Clinique à différencier du SIDA:
 - plus fréquemment pneumonie et plus rarement atteinte oculaire et digestive
- Clinique: portage asymptomatique → pneumonie rapidement fatale
 - Fièvre
 - Toux non productive
 - Dyspnée
 - Hypoxie (facteur de mauvais pronostic)

Cytomegalovirus

- ⇒ prévention:
Immunoglobulines
- Dépistage: Buffy-coat sang, urine, bouche
- Traitement préemptif
 - ↓ 2-4% phase précoce post greffe
 - ↑ incidence phase tardive (> 100 jours)
- Traitement de la maladie à CMV
 - ⇒ Ganciclovir + Immunoglobulines spécifiques
 - ✕ Foscavir

Virus respiratoire syncytial

- Prédominance printemps et hiver
- Cas sporadiques ou épidémies
- Prodromes:
 - fièvre, toux non productive, otalgie, rhinorrhée, sinusite
- Pneumonie ou affection voies respiratoires supérieures

Virus respiratoire syncytial

- Pronostic fonction de la rapidité d'installation du traitement
- Traitement: ribavirine aérosol ou intraveineux

Influenza A

- 68 BMT
- 28 maladie respiratoire aiguë
- 8 (29%) ont influenza A dont 5 acquis à l'hôpital
- Fréquence identique pour Allo- et AutoBMT
- 6/8 compliqués de pneumonie dont mortalité 17%
- Vaccination à proposer mais production d'anticorps diminuée (↗ nombre d'injections)

Parainfluenza

- Pathogène peu fréquent 2-5% des greffés
- AlloBMT > AutoBMT
- Plus souvent sérotype 3 (1,2)
- Fréquemment pathologie des voies aériennes supérieures, non compliquées
- En cas de pneumonie, mortalité élevée 30-50%

Adénovirus

- Symptomatologie:
 - en premier lieu cystites
 - gastro-entérites
 - Hépatites
 - *pneumonies interstitielles*
- Mortalité élevée en cas de pneumonie (4/7)
- Traitement potentiel: ribavirine, cidofovir

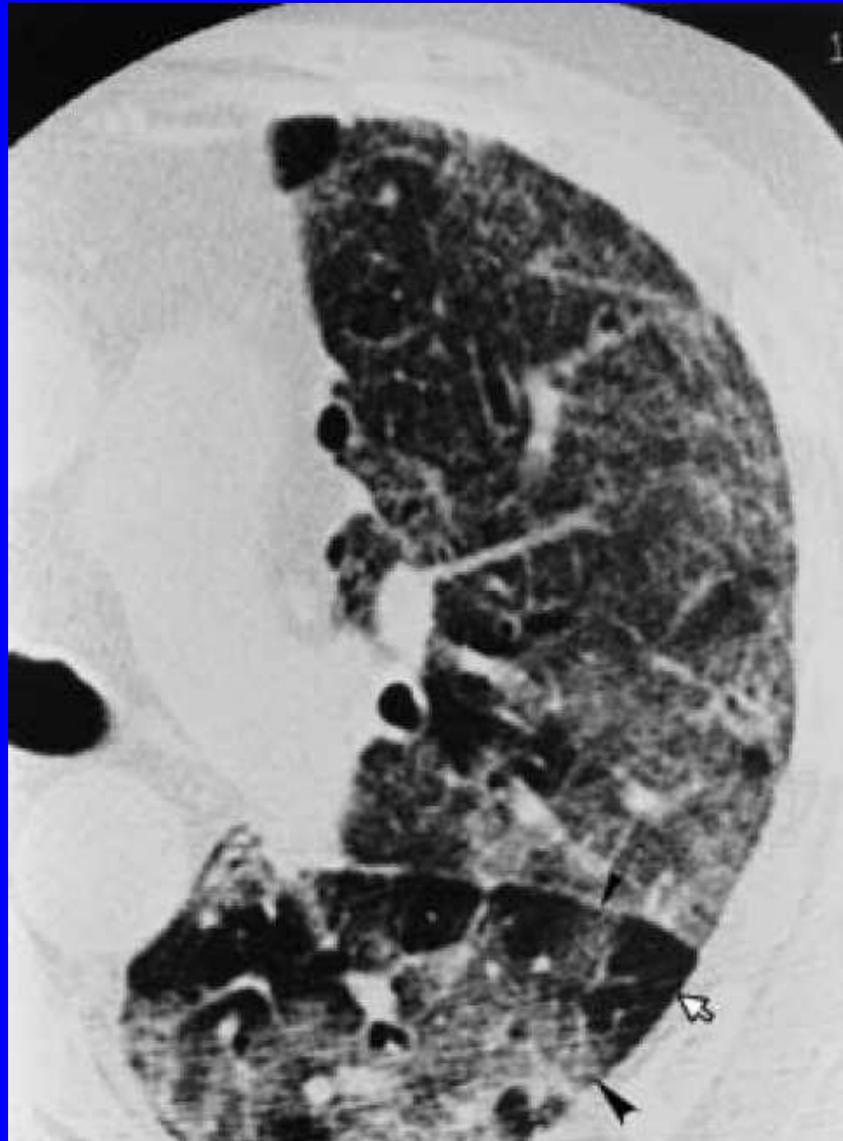
Herpès

- Herpès Simplex
- 1-5% des pneumonies non bactériennes des patients allogreffés
- Disruption des muqueuses trachéobronchiques lors intubation = facteur favorisant
- Fréquemment infections polymicrobiennes
- Herpès zoster: 10-15% dissémination viscérale si pas traité avec mortalité élevée

Pathogènes rares

- HHV-6
 - Responsable de l'exanthème subit
 - Cas anecdotiques
 - Relation avec pneumonie interstitielle idiopathique?
- Papovavirus BK
 - Agent responsable de cystites chez le greffé
 - Pneumonie interstitielle (case reports)
- Rougeole
- Rhinovirus

Pneumocystose pulmonaire



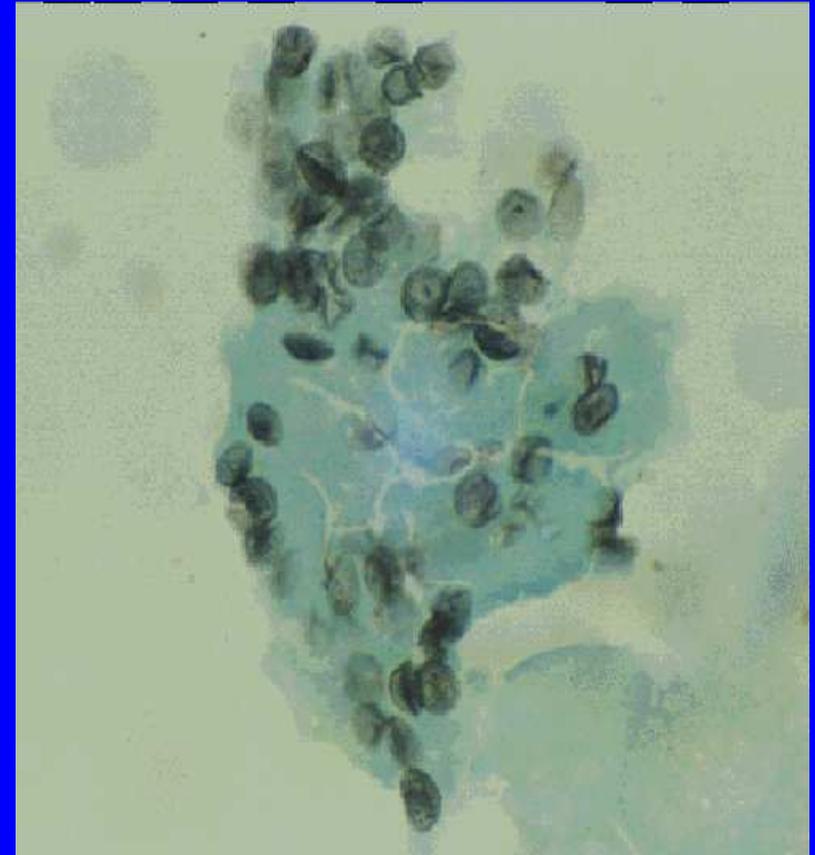
Tanaka Eur Radiol 2002

Pneumocystose pulmonaire

Infection liée à
Pneumocystis jiroveci.

Symptômes:

Toux sèche accompagnant
une dyspnée croissante
Fièvre



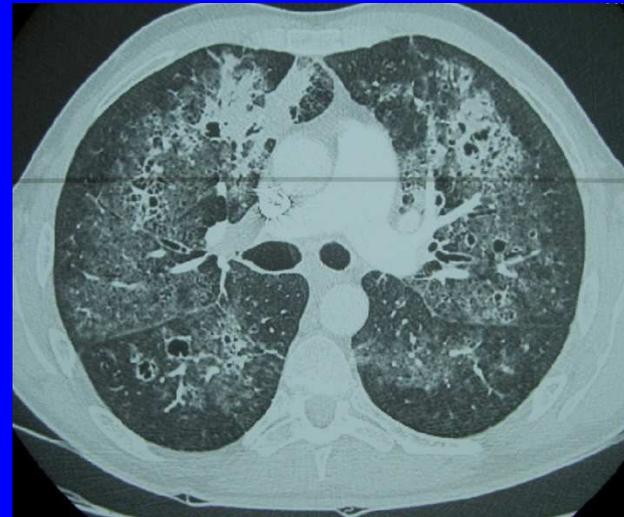
Pneumocystose pulmonaire

Imagerie:

Images interstitielles diffuses, bilatérales, à prédominance péri-hilaire

Peut être normale si précoce

Rarement: épanchement pleural, adénopathies, abcès



Pneumocystose pulmonaire

Diagnostic

Mise en évidence de *P. jiroveci* par les colorations habituelles (Gomori Grocott) au décours d'une fibroscopie bronchique avec LBA.

Traitement

Bactrim à haute dose (+ acide folique)
Discuter corticoïdes

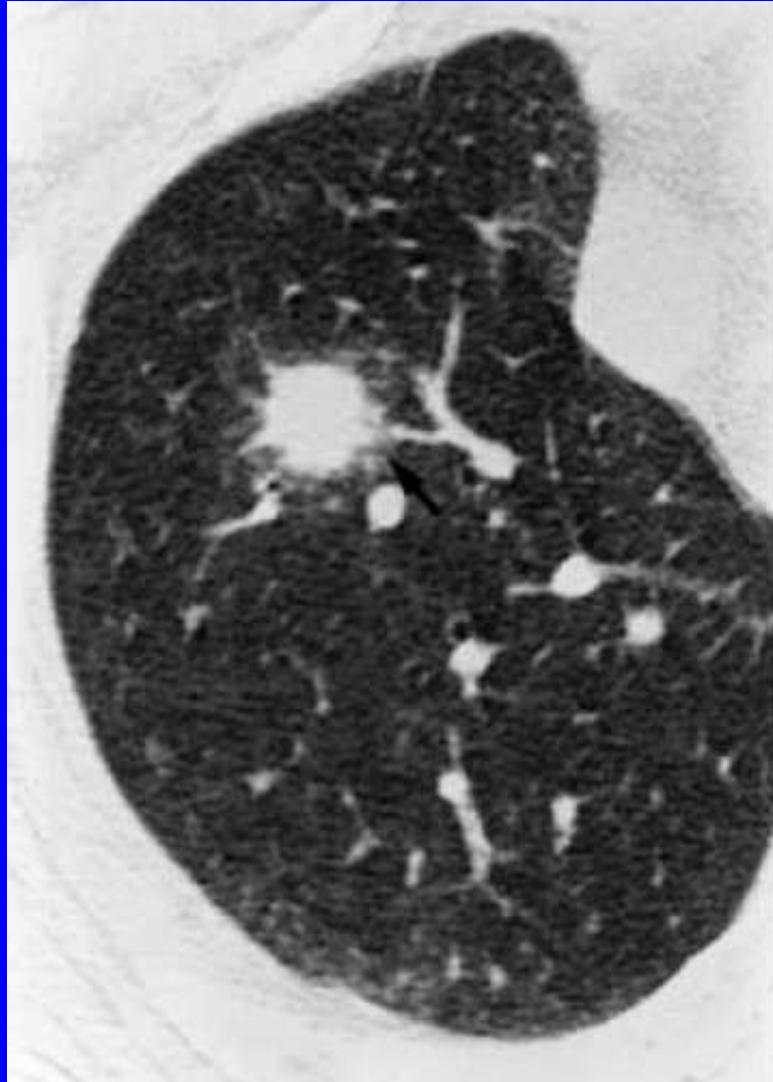
Alternatives

Pentamidine (3 mg/kg/jour)
Hypotension, choc, torsades de pointes, l. rénale, diabète, pancréatite
A

Dapsone 100 mg/j +
triméthoprim 20 mg/kg/j

Atovaquone 250mg*3/8h

Aspergillose



Tanaka Eur Radiol 2002

Quelle est la proposition exacte concernant l'aspergillose pulmonaire (AP)?

1. L'AP ne se rencontre qu'en cas de greffe de moëlle allogénique
2. L'AP ne peut se diagnostiquer à un stade précoce
3. Le symptôme révélateur d'une AP chez le patient d'onco-hématologie est souvent une fièvre persistante sous ATB
4. La mortalité de l'AP au stade invasif est très faible

Aspergillose pulmonaire

- Incidence liée à durée et profondeur de la neutropénie
 - Essentiellement patients hématologiques et greffe de moëlle
- Symptômes:
 - Fièvre persistante sous ATB large spectre
 - Toux, D+ pleurale, hémoptysie
- Documentation bactériologique fréquemment négative → diagnostic posé sur test ELISA, aspect radiologue et clinique

Facteurs de risque

Infection précoce (< 40j)

- Age avancé
- Maladie hématologique avancée
- Greffe moëlle ou sang cordon

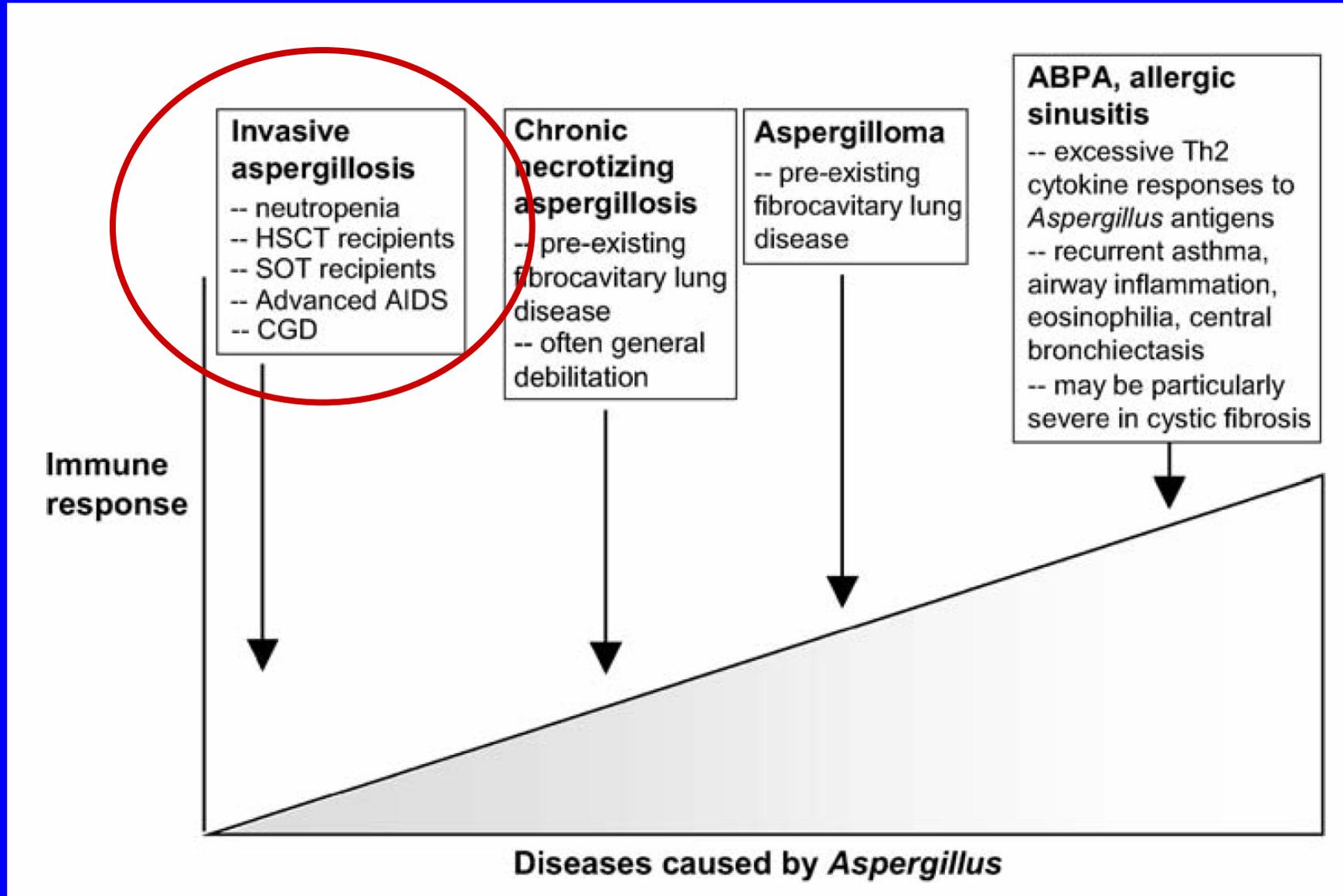
Infection tardive (> 40j)

- Déplétion T
- Corticoïdes
- Neutropénie
- Lymphopénie
- GVHD
- Maladie CMV
- Infection virale respiratoire

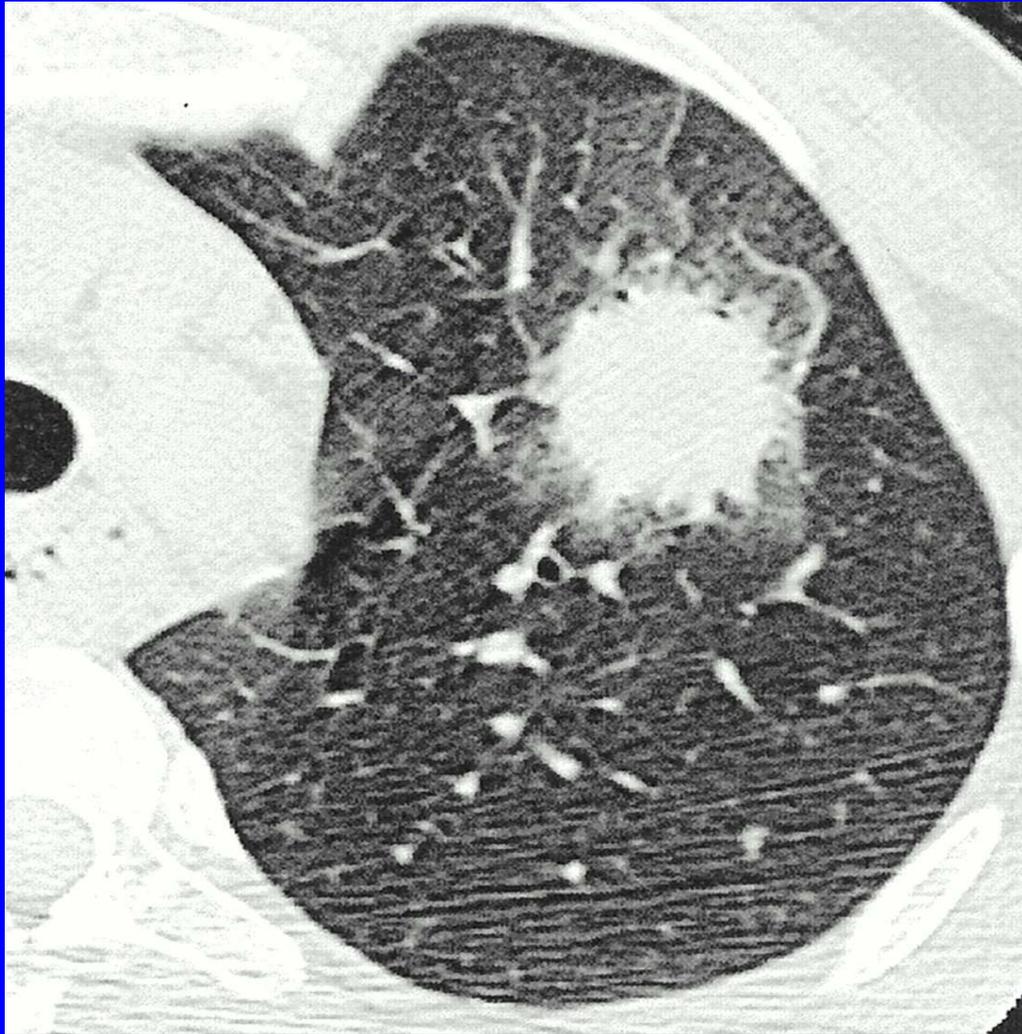
Fréquence aspergillose invasive

Transplant	Incidence
Greffe allogénique	12,8%
Greffe autologue	1,1%
Greffe de cellules souches périphériques	1,6%

Relation immunité et infections aspergillaires



Signe du halo



Evolution après 4 jours



Signe du croissant



Caillot D et al. JCO 2001;19:253-259

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Traitement

- Amphotéricine B → plus disponible en Belgique
- Formulations liposomales AmB
- Voriconazole
- Echinocandines (caspofungine)

Facteurs de risque d'ARDS à la récupération hématologique

Multivariate analysis of patient characteristics

	Odds ratio	95% CI	P value
Mechanical ventilator	3.68	0.91-14.82	0.067
Pneumonia during neutropenia	4.76	1.41-16.00	0.012
ICU admission for respiratory failure	2.44	0.79-7.57	0.121

Obstruction pulmonaire et infection

Argument expérimental

Wallaceville et al; 1988

- Obstruction bronche lobaire apicale droite chez 7 moutons
 - 5 développent une pneumonie
 - Bactéries documentées dans 4/5

Physiopathologie

- Stade précoce
 - stagnation sécrétions en amont de l'obstacle
 - dilatation bronches et alvéoles remplies de mucus
 - présence de micro-organismes.
- Evolution avec endartérite jusqu'à obstruction complète des vaisseaux.
- Hypoventilation et défaut perfusionnel favorisent atélectasie.

Physiopathologie

- Pneumonie rétro-obstructive peut survenir même si obstruction incomplète par stagnation des sécrétions favorisée par le rétrécissement bronchique et le remplacement des cellules ciliées par des cellules tumorales.
- Pneumonie peut aboutir à une pneumonie nécrosante ou un abcès.

Fréquence

- Abscès pulmonaire dans 2 à 25% cancer.
- 7/49 (14.3%) pneumonies rétro-obstructives et 10% abcès (Brambilla et coll; 1992)
- 9/40 patients avec lésion obstructive et abcès pulmonaire avaient un cancer bronchique (Perlman et coll; 1969)
- Nécrose et cavitation dans 100/632, principalement liés à une obstruction progressive (Chaudhuri; 1973)

Fréquence

- Abscès pulmonaire dans 17/176 SCLC (Hansen et coll; 1986).
- Dans infection à anaérobies un cancer bronchique est retrouvé dans
 - 9% des abcès
 - 11% pneumonies nécrosantes
 - 14% pneumonies

Traitement

- **Lever l'obstacle:**
 - Chirurgie
 - Traitement endobronchique (laser, ...)
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie.
- Antibiothérapie adaptée aux données microbiologiques et à l'écologie. Penser à une couverture anaérobie.

Pathogens	Pulmonary
<i>S pneumoniae</i>	21
Other Streptococcus sp	2
<i>S aureus</i>	17
Coagulase-negative staphylococci	
Other Gram-positive bacteria	2
<i>H influenzae</i>	64
<i>E coli</i>	16
<i>P aeruginosa</i>	14
<i>M catarrhalis</i>	15
Enterobacter sp	8
Klebsiella sp	7
<i>Proteus mirabilis</i>	5
Other Gram-negative bacilli	23
<i>C difficile</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
<i>Mycoplasma hominis</i>	1
<i>Pneumocystis carinii</i>	1
<i>C albicans</i>	
Other Candida sp	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
Aspergillus sp	1
Herpesviridae	
Cytomegalovirus	1
Total	201

Berghmans et al, Chest 2003

Conclusions

- L'infection pulmonaire est une des principales complications chez le patient d'onco-hématologie
 - Principale cause d'admission à l'USI
 - Mortalité significative
- Les germes en cause sont varié
 - Type de pathologie onco-hématologique
 - Période de l'année (virus)
 - Moment par rapport à la greffe