

Infection et cancer



Julien Mazières,
Service de Pneumologie, CHU Toulouse
Université Paul Sabatier
INSERM UMR1037

Infection et cancer

Diapositives disponibles

mazieres.j@chu-toulouse.fr

Infection et cancer

Infection  **Cancer**

Infection -> Cancer ?

- ✓ On estime dans le monde à près de 20% les cancers liés à des infections (soit 2 millions de cas/an)
- ✓ Type de cancer (infection)
 - Cancer estomac (*Helicobacter pylori*)
 - Cancer du col de l'utérus (*Human papillomavirus*)
 - Cancer hépatique (*Hepatitis B and C virus*)
 - Lymphome de Burkitt' s cancers du rhinopharynx (*Epstein-Barr virus*)
 - Sarcome de Kaposi et lymphome non-hodgkinien (*HIV/HHV-8*)
 - Cancers de vessies et du colon (*Schistosomiasis*)
 - Lymphomes et leucémies à type T de l'adulte (*Human T-cell lymphotropic virus type I*)

Infection et cancer bronchique ?

JSRV et adénocarcinome de type lépidique ?

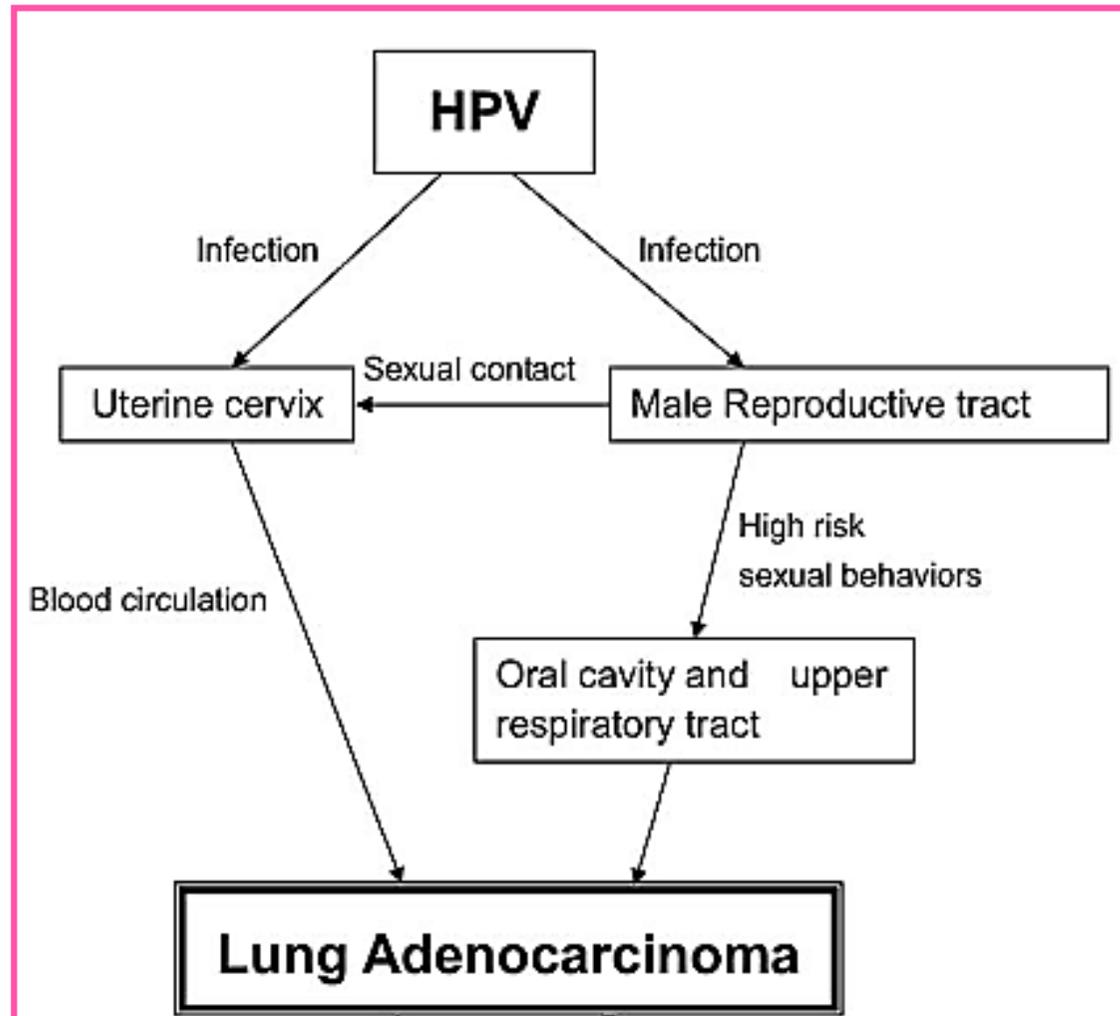
- Etude ancillaire de l'essai IFCT 0504
- Possible lien entre ADK/CBA et exposition aux caprins...
- Lien avec le virus Jaagsiekte ?

Table 3. Factors independently associated with pneumonic-type lung adenocarcinoma.

	Cases n = 44 (%)	Controls n = 132 (%)	Odds-Ratio	[CI 95%]	P
Gender					
Male	20 (45)	103 (78)	1		
Female	24 (55)	29 (22)	3.23	1.32–7.87	0.010
Smoking status					
Smoker	27 (61)	121 (92)	1		
Never smoker	17(39)	11 (8)	3.57	1.27–10	0.015
Personal history of cancer					
No	36 (82)	122 (92)	1		
Yes	8 (18)	10 (8)	3.43	1.10–10.72	0.034
Professional exposure to goats					
No	40 (81)	128 (97)			
Yes	4 (9)	4 (3)	5.09	1.05–24.69	0.043

Infection et cancer bronchique ?

- HPV et cancer bronchique ?



Infection et cancer bronchique ?

Théorie de l' HPV néanmoins contestée : aucune détection d' HPV16 et HPV 18 sur 450 tissus analysés

Assessment of Human Papillomavirus in Lung Tumor Tissue

Lung cancer histology	Smoking status, No. (%)				HPV DNA status by PCR* testing, No. (% HPV positive)	
	Never	Former	Current	Unknown	Type-specific HPV16 and HPV18†	Broad-spectrum HPV typing‡
Adenocarcinoma (n = 246)	25 (83.3)	103 (52.0)	117 (53.2)	1 (50.0)	221 (0.0)	63 (0.0)
Squamous cell (n = 137)	2 (6.7)	68 (34.3)	66 (30.0)	1 (50.0)	123 (0.0)	27 (0.0)
Large cell (n = 30)	1 (3.3)	10 (5.1)	19 (8.6)	0 (0.0)	24 (0.0)	0 (0.0)
Small cell (n = 13)	0 (0.0)	5 (2.5)	8 (3.6)	0 (0.0)	11 (0.0)	0 (0.0)
Other (n = 24)§	2 (6.7)	12 (6.1)	10 (4.5)	0 (0.0)	20 (0.0)	2 (0.0)

Infection et cancer bronchique ?

Human papillomavirus infection and risk of lung cancer in never-smokers and women: an 'adaptive' meta-analysis

Jong-Myon Bae, Eun Hee Kim

Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Table 2. Human papillomavirus detection and risk of lung cancer in women and never-smokers

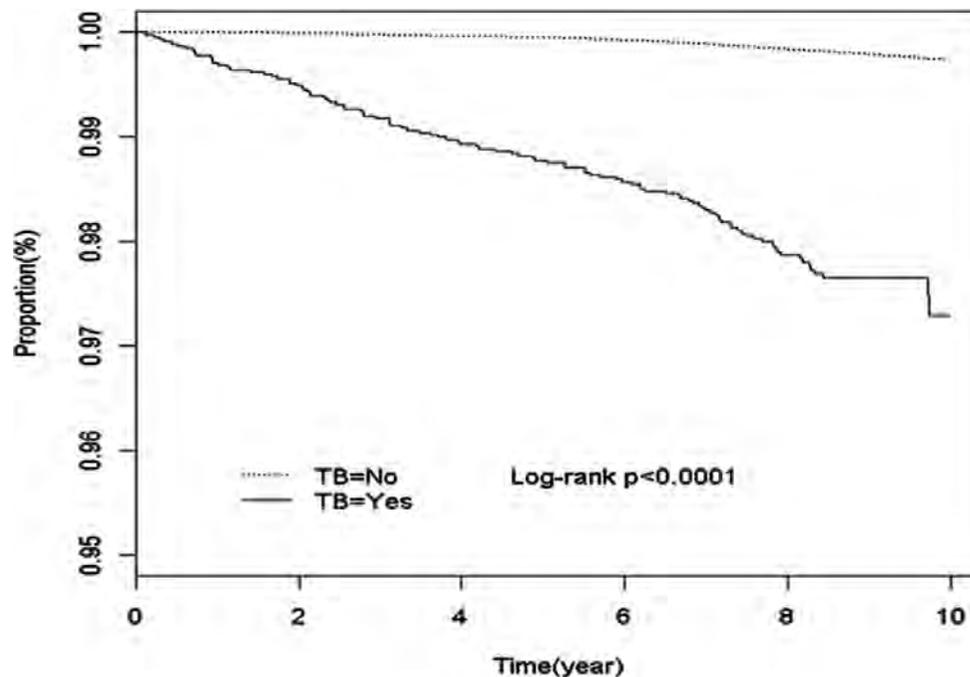
Type	Women SOR (95% CI) [I-squared, %]	Never-smokers SOR (95% CI) [I-squared, %]	Women & never-smokers AOR (95% CI) ¹
16/18	5.32 (1.75, 16.17) [0.0]	4.78 (2.25, 10.15) [0.0]	
16			3.98 (1.13, 13.98)
18			11.66 (2.94, 46.27)

- Pas de stratégie spécifique pour le cancer du poumon
- Intérêt de la prévention (vaccinations)
- Impact sur l'efficacité de l'immunothérapie ??

Infection et cancer bronchique ?

Tuberculose et cancer bronchique

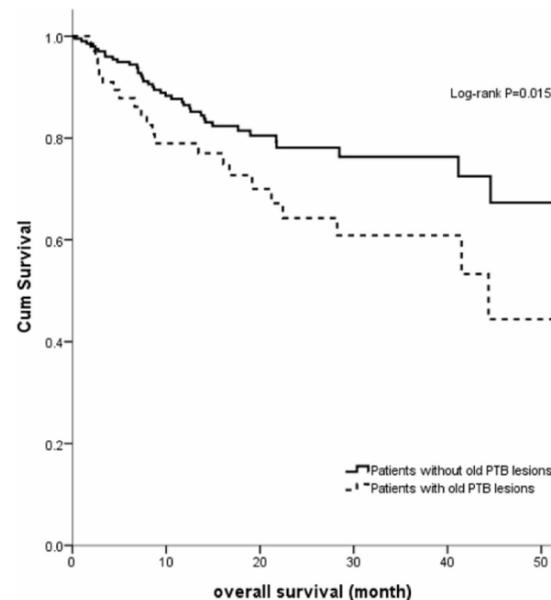
- Etude de cohorte sur 716000 patients / 4480 tuberculoses (Taiwan)
- Incidence de survenue de cancer bronchique multipliée par 11 (26.3 versus 2.41 per 10,000 person-years).
- HR =4.37 après ajustement sur les autres variables



Infection et cancer bronchique ?

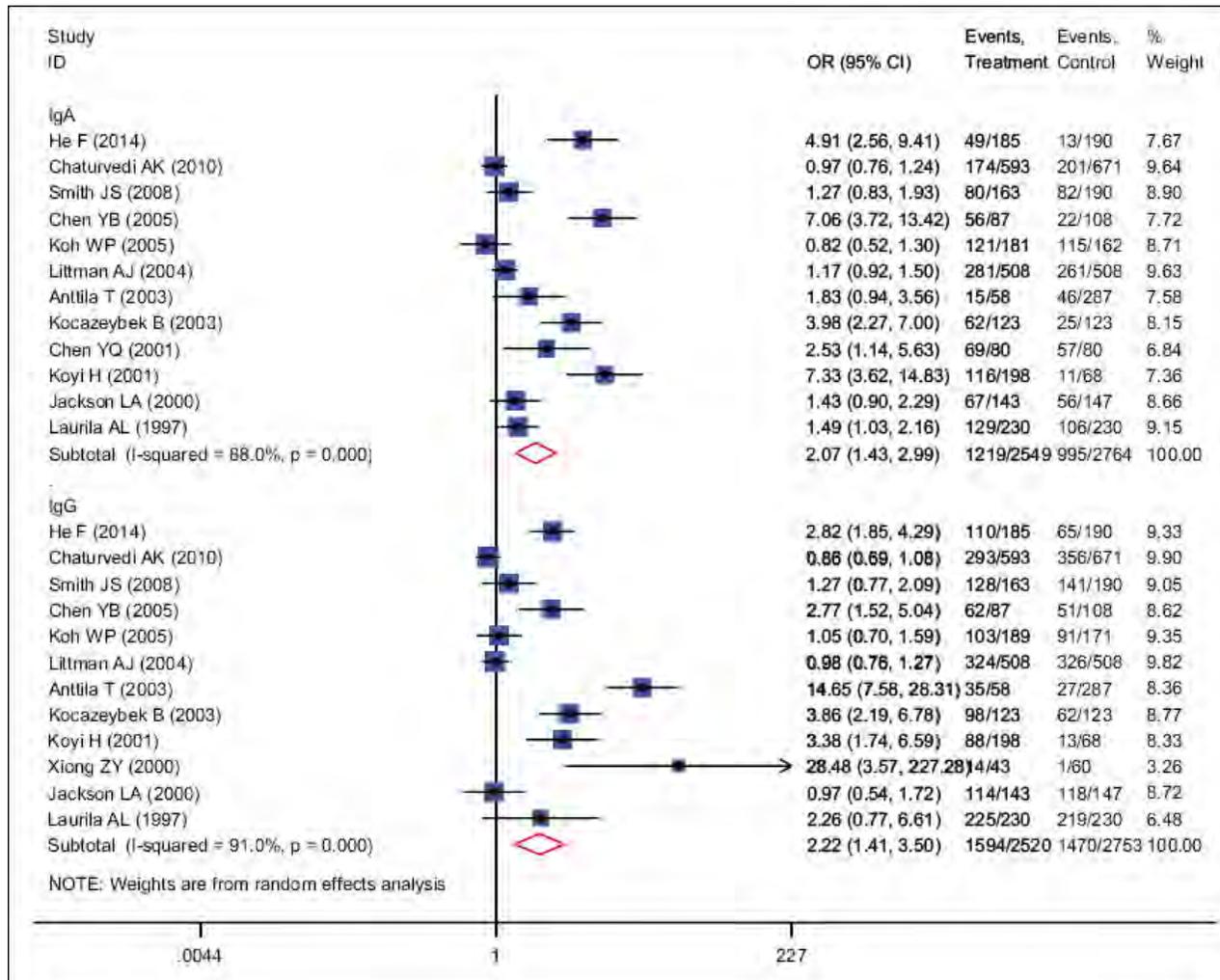
Tuberculose et cancer bronchique

- Analyse de 275 patients avec ADK dont 191 muté EGFR
- Histoire de TB : 17 tuberculose maladie, 72 lésions d'ancienne TB sur le scanner et 14 cancer sur cicatrice
- Lien entre cancer sur cicatrice de BK et ancienne lésions de BK et ADK avec mutation EGFR (+++ délétions exon 19)
- Moins bon pronostic des ADK avec lésions BK anciennes



Infection et cancer bronchique ?

- Chlamydia et cancer bronchique



Infection et cancer bronchique ?

- Lien entre infection à VIH et cancer du poumon
- Rôle de l'âge et du nombre de CD4

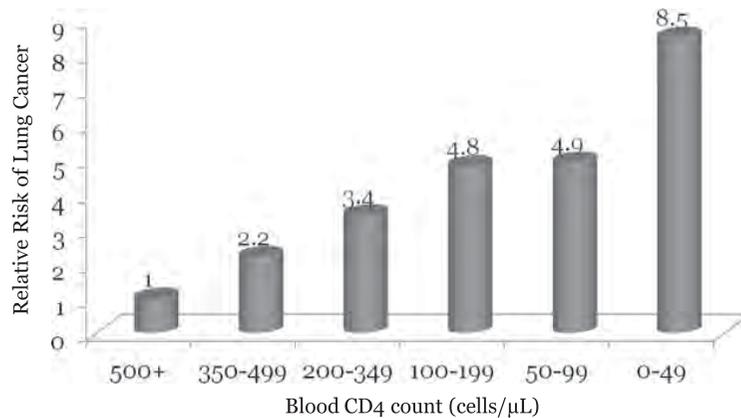


FIGURE 2. The relationship between peripheral blood CD4 counts and the risk of lung cancer in patients with HIV infection. Data from Guiguet et al.²⁸

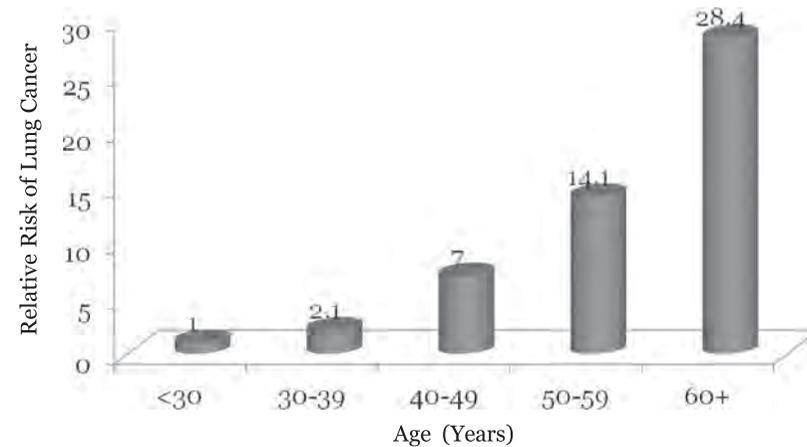


FIGURE 3. The relationship between age and the risk of lung cancer in patients with HIV infection. Data from Guiguet et al.²⁸

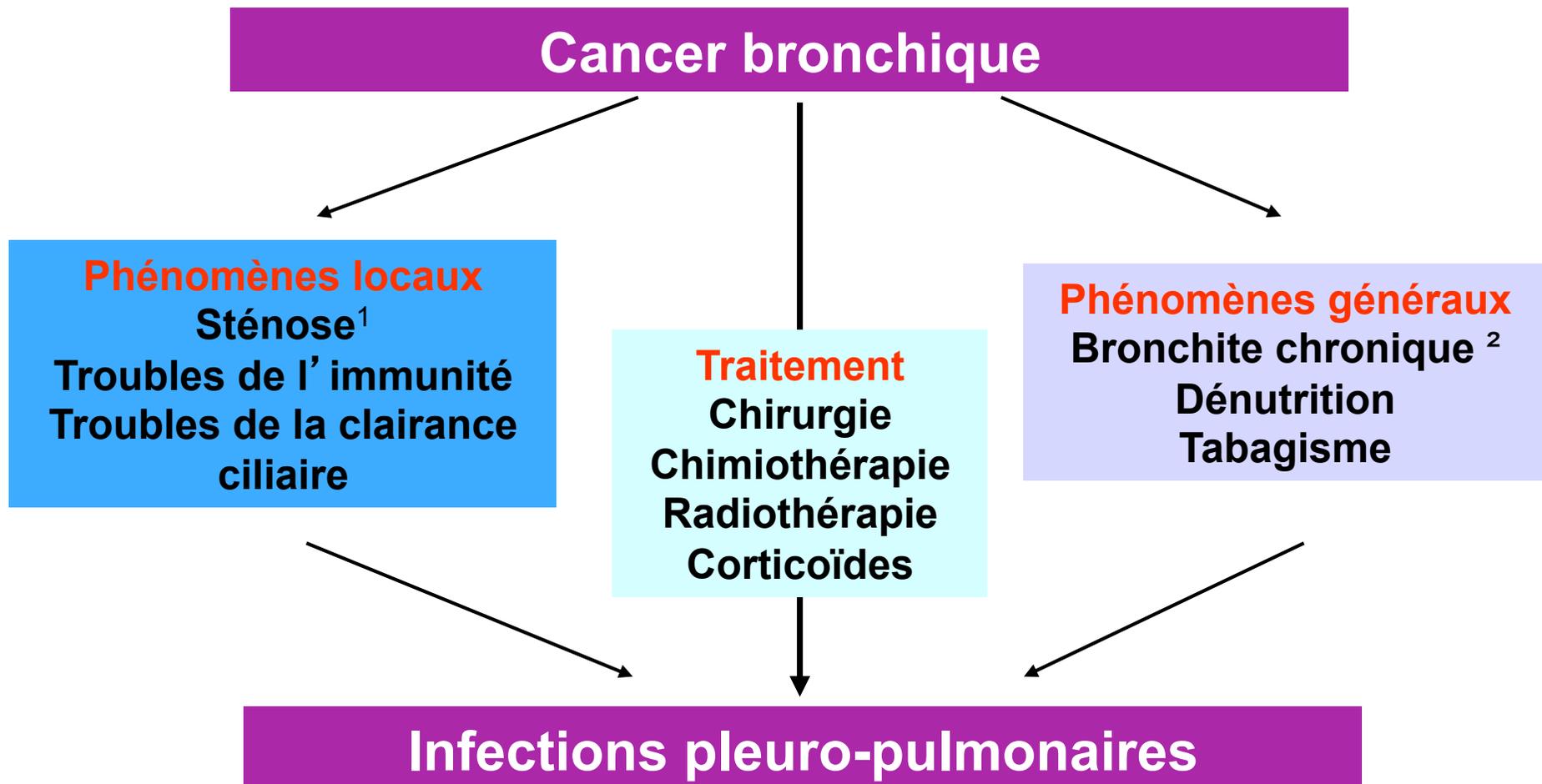
- Dépistage (individuel)
- Lutte anti-tabac

Infection et cancer

Cancer  **Infection**

Cancer -> Infection

- Physiopathologie



1: Cabello *et al.* Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study *Eur Respir J* 1997.

2: Brumfitt *et al.* An evaluation of sputum examination in chronic bronchitis. *Lancet* 1957.

Cancer -> Infection

- Colonisation bronchique et cancer du poumon.

Colonisation et cancer bronchique

- Colonisation bronchique lors des cancers du poumons

	Cabello (1997) PSB n = 33	Ioannas (2002) PSB n = 41	Belda (2005) Aspi-PSB n = 54	Laroumagne (2010) Aspi n = 216
Colonisation	42 %	41 %	83 %	93 %
MPP	30 %	41 %	33 %	40 %
<i>H. influenzae</i>	12 %	35 %	13 %	12 %
<i>E. coli</i>	-	-	1 %	6 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 %	9 %	4 %	6 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 %	13 %	8 %	4 %
<i>P. aeruginosa</i>	4 %	13 %	6 %	2 %
<i>Aspergillus</i>	-	-	1 %	-
BK	-	0 %	-	1 %
Enterobacter sp.	-	4 %	-	8 %
Non MPP	57 %	5 %	74 %	55 %
<i>Streptococcus viridans</i>	32 %	4 %	68 %	50 %
<i>Neisseria spp.</i>	20 %	0 %	26 %	45 %
<i>H. parainfluenzae</i>	8 %	0 %	3 %	28 %

Colonisation et cancer bronchique



Endoscopie bronchique initiale

N = 199



**Enquête
bactériologique
N = 199**

**Enquête
mycobactériologique
N = 199**

**Enquête
mycologique
N = 199**

Fiche d'interrogatoire spécifique

Age

Sexe

Tabac

BPCO

Diabète-Alcool

Immunosuppression

Corticothérapie

Biologie

Radiographie

Endoscopie

Anapath

TNM

Colonisation et cancer bronchique



Endoscopie bronchique initiale

N = 199 (2008-2010)



Enquête bactériologique
N = 199

MPP
N = 95 (47,7%)

Non MPP
N = 93 (46,7%)

Stérile
N = 11 (5,6%)

Enquête
mycobactériologique
N = 199

N = 6

Enquête
mycologique
N = 199

*Candida
albicans*
N = 90 (40,2%)

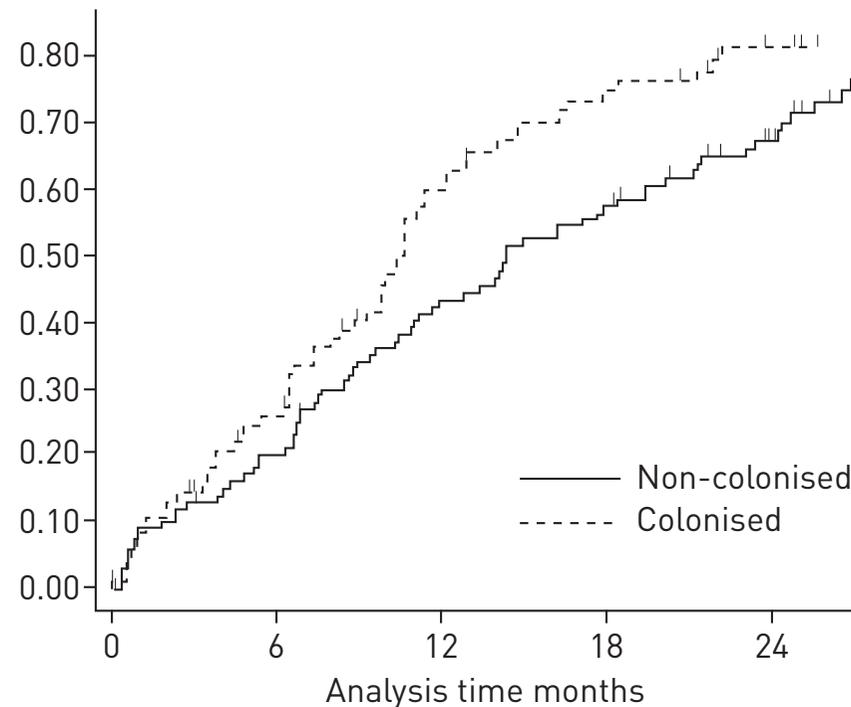
*Aspergillus
fumigatus*
N = 13 (5%)

Colonisation et cancer bronchique

MPP	Nombre de prélèvements ($\geq 10^2$ UFC/ml)	% ($\geq 10^2$ UFC/ ml)	% ($\geq 10^2$ - $<10^5$ UFC/ml)	% ($\geq 10^5$ UFC/ ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> métiS	23	11,6	4,6	7,0
<i>Escherichia coli</i>	16	8,0	5,5	2,5
<i>Proteus mirabilis</i>	12	6,0	5,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	5,5	3,5	2,0
<i>Enterobacter</i> sp.	7	3,5	2,0	1,5
<i>Serratia</i> sp.	5	2,5	2,0	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2,5	0,5	2,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2,5	2,0	0,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1,0	1,0	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0,5	0	0,5
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	1	0,5	0	0,5
Atypical Mycobacterium	6			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13			
<i>Candida albicans</i>	90			

Colonisation et cancer bronchique

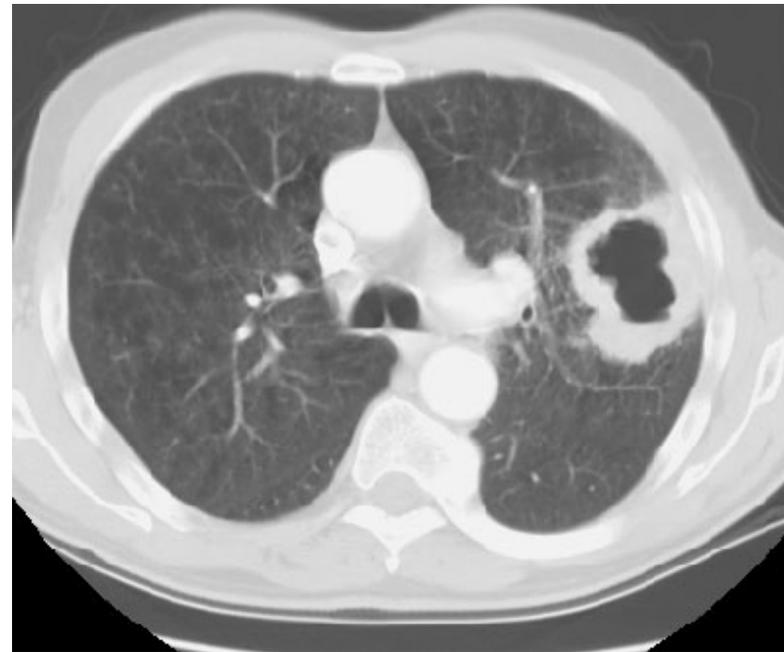
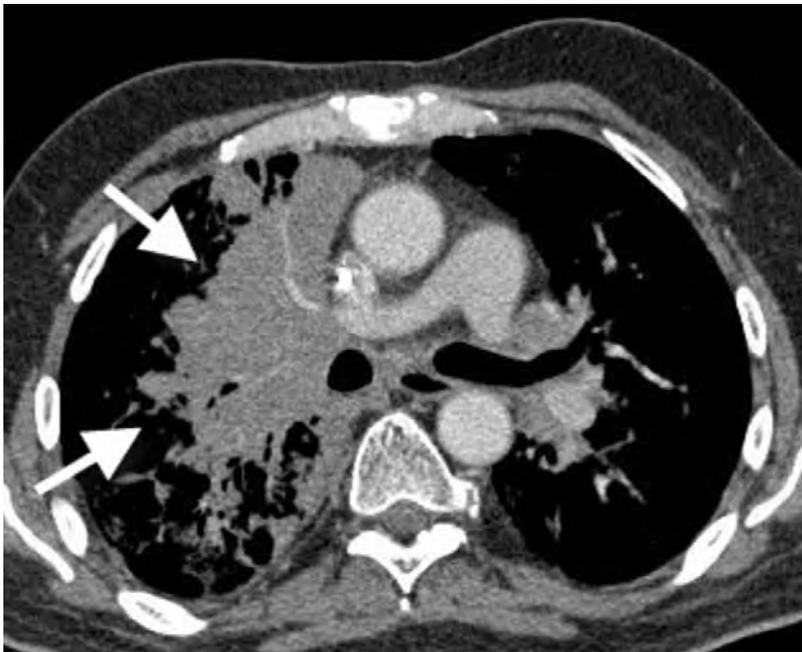
- Impact négatif de la colonisation bronchique sur la survie des patients



	0	6	12	18	24
Non-colonised	109	80	56	42	25
Colonised	101	58	28	17	9

Cancer -> Infection

- Quelques conseils pratiques. Infection et cancer bronchique (épidermoïde) proximal.



Cancer -> Infection

- **Enquête infectiologique initiale**
- **Antibiothérapie probabiliste (adaptée au terrain) et secondairement à l'enquête infectiologique**
- **Gestes locaux (bronchoscopie interventionnelle)**
- **Débuter la chimiothérapie (ou immunothérapie...selon PDL1)**
- **Facteur de croissance en prophylaxie primaire**

Cancer -> Infection

- Intérêt de la bronchoscopie interventionnelle

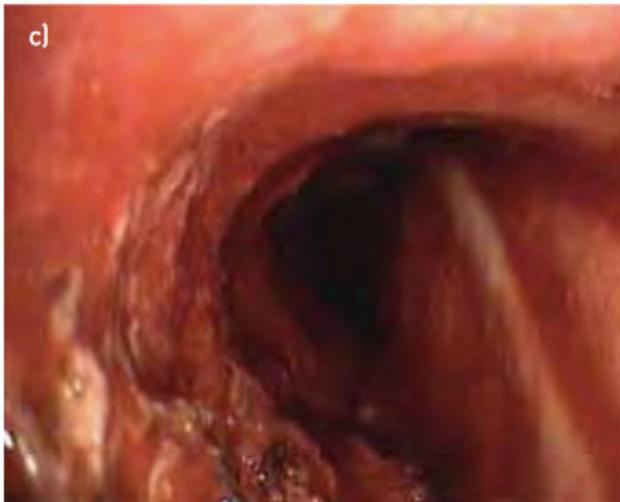
Tumeur proximale



LASER BPG



Exérèse de la prothèse
après radio et
chimiothérapie



LASER BPD

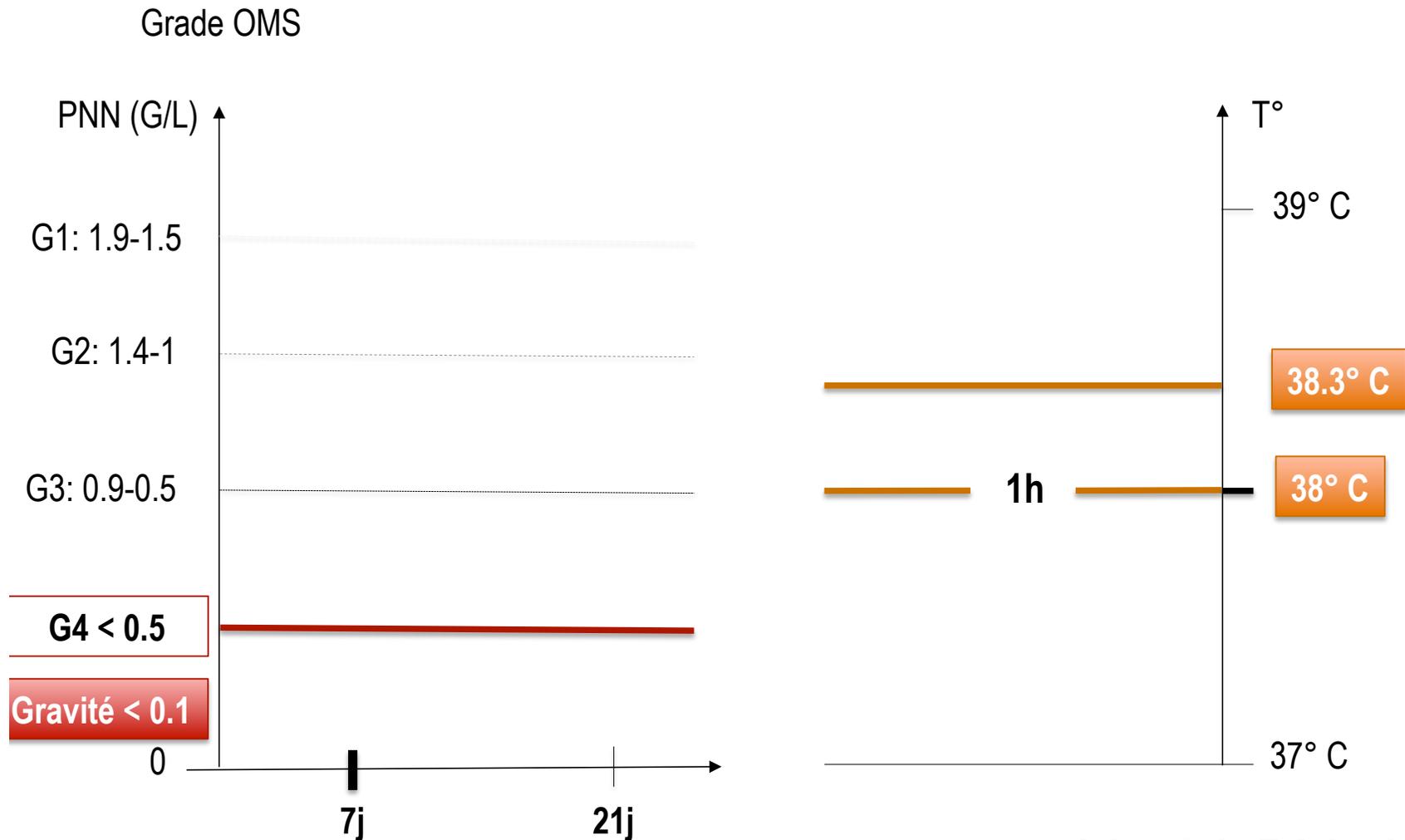
Prothèse Dumon en Y

Cancer -> Infection

- **Prise en charge de l'aplasie fébrile**

Aplasie fébrile

- Prise en charge de l'aplasie fébrile.



Adapté de F Ader 2015

Aplasia fébrile

- **Prise en charge de l'aplasie fébrile.**

Recherche foyer infectieux

- pulmonaire
- ORL (sinus), cavité buccale
- cutané (cathéter, périnée)
- digestif
- urinaire
- neurologique

Recherche signes sepsis grave

Hypoperfusion (PAS < 90 mm Hg ou PAM < 70 mm Hg, ou baisse PAS > 40 mm Hg)

Agression pulmonaire aiguë: PaO₂/FiO₂ < 250 si 0 pneumonie; < 200 si pneumonie)

Lactates > 1 mmol/l

oligurie < 0,5 ml/kg/h

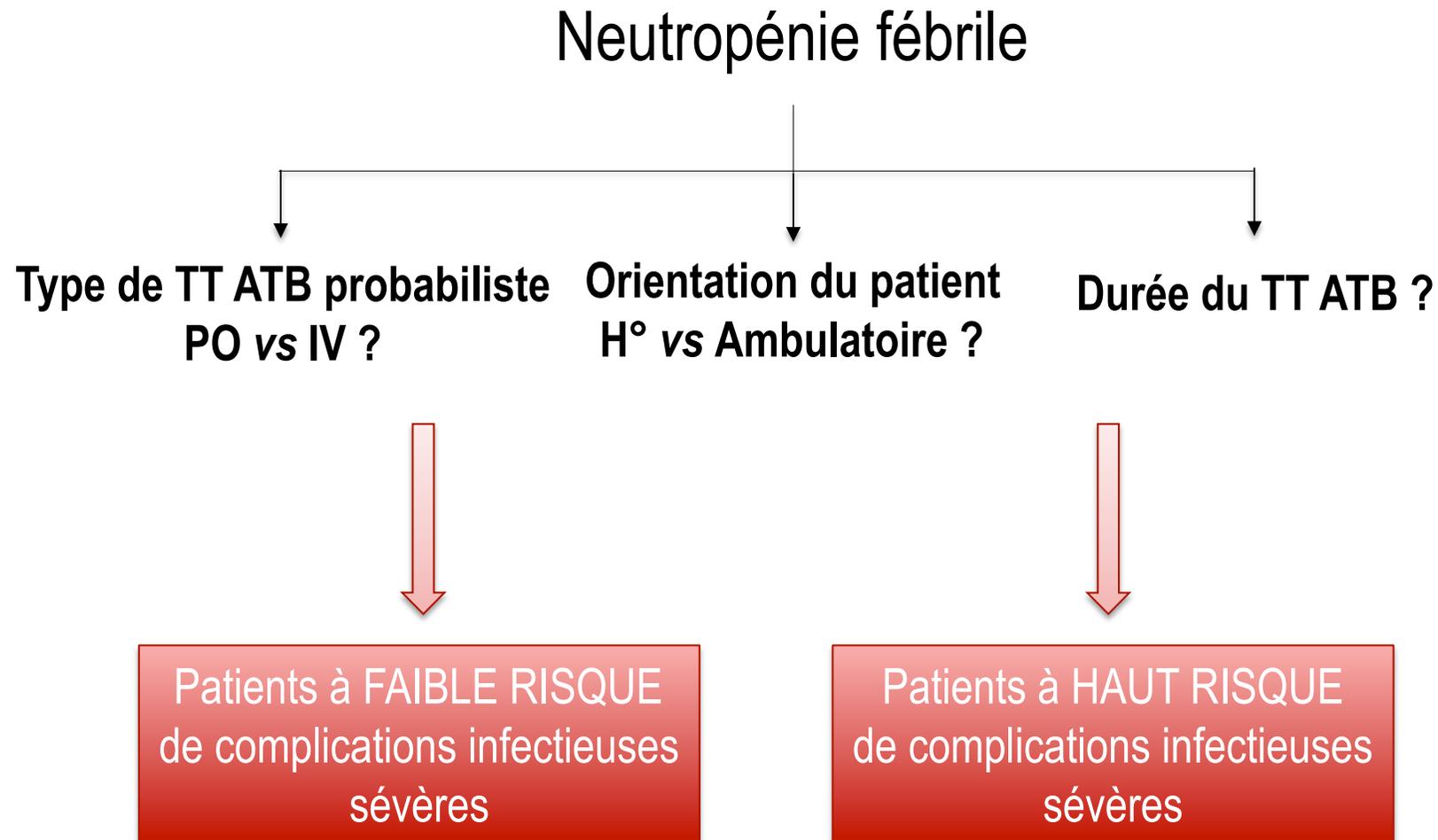
Créatinine > 20 mg/l ou 177 µmol/l;

Bilirubine > 20 mg/l ou 34 µmol/l;

[plaquettes < 100 000; INR > 1,5]

Aplasie fébrile

- **Prise en charge de l'aplasie fébrile.**



Aplasia fébrile

Score MASCC

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) scoring system

Variables	Points	
		(Low-risk if score >20)
Burden of illness		
Age < 60 years	2] Sb 80% Sp 71% VPP 94% VPN 39%
Outpatient status	3	
No chronic obstructive pulmonary disease	4	
No previous fungal infection	4	
Clinical state at admission		
No or mild symptoms	5	
Moderate symptoms	3	
Systolic blood pressure > 90 mmHg	5	
No dehydration needing perfusion	3	

Aplasia fébrile

Stratification « consensuelle » du risque

- Bas risque: (A2)
 - Neutropénie <7j, peu ou pas de comorbidités
 - Score MASCC ≥ 21 (B1)
- Haut risque (A2)
 - Neutropénie attendue longue > 7j et profonde (100PN)
 - Et/ou comorbidités significatives (hypoTA, altération neuro, douleur abdominale récente)
 - Score MASCC < 20 (B1)

Aplasia fébrile

Traitement des patients à « bas risque »

- Initiation à l'hôpital
- Antibiothérapie probabiliste avec amox/ac clav. + ciprofloxacine
- Si évolution favorable à 48h, retour à domicile
- Sinon, garder hospitalisé jusqu'à l'apyrexie.

Aplasia fébrile

Traitement des patients à « haut risque »

- Hospitalisation
- Antibiothérapie basée sur l'écologie du service, les colonisations du patient, la sévérité des symptômes
- IDSA 2011 : céphalosporine couvrant le pseudomonas (ceftazidime, carbapenem, piper+tazo)
- Eventuellement associé à un aminoside ou une FQ (hypotension, pneumonie)
- Prise en compte possible de BMR si infection/colonisation préalable (SARM/ERG/BLSE/KPC)

SARM	Vancomycine, Linezolide, Daptomycine (BIII)
ERG	Linezolide, Daptomycine (BIII)
BLSE	Carbapénèmes (BIII)
KPC	Colimycine, Tigécycline (CIII)

Aplasia fébrile

Traitement des patients à « haut risque »

- Pathogène = adaptation
- Prélèvements stériles
 - Apyrexie stable:
 - Désescalade vers spectre plus étroit / arrêt association
 - Arrêt ATB >72h si apyrexie > 48h
 - Apyrexie et initialement sévère (choc/pneumonie)
 - continuer même ATB
 - Fébrile stable
 - Soit continuer, soit désescalade
 - Diagnostic (HC, GM, TDM....)
 - Aggravation
 - Diagnostic
 - Penser fungi/virus, Discuter BGN ultra R

Cancer -> Infection

- Infection et PAC

Cancer -> Infection

- Infection et PAC

IDSA 2011

- **ILC**: Temps différentiel de pousse de **2h** entre KTC et périph
- Ablation KTC systématiquement recommandé pour :
 1. *Staph aureus*
 2. *Pseudomonas*
 3. Fungi
 4. *Mycobactéria*

+ 14 jours TT ATB
- *Staph coag Neg*: maintien possible tant que ATB systémique ou verrou
- **ILC compliquée** malgré ablation (thrombophlébite, EI, localisation(s) profonde(s) ou bactériémie/fongémie > 72h post-ablation KTC
= **4 à 6 sem de TT**

Cancer -> Infection

- **Faut-il vacciner et comment ?**

Vaccination et cancer bronchique

Faut-il vacciner ?

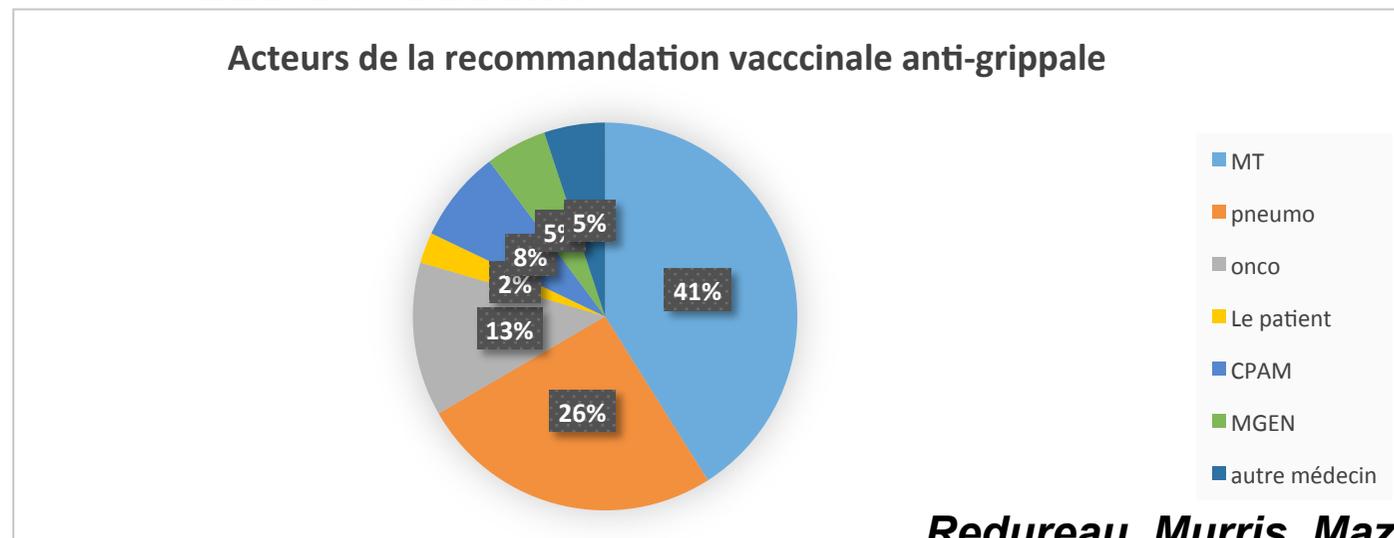
- Augmentation du risque d'infection invasive à pneumocoque x 20 si tumeur solide.
- Age moyen KBP : 67 ans
- Présence fréquente de BPCO sous-jacente
- Immuno-dépression liée à la pathologie et aux traitements (corticoïdes, chimiothérapie)
- Multiplicité des portes d'entrée

Vaccination et cancer bronchique

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés	
Viraux	Bactériens	Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
<ul style="list-style-type: none"> • Rougeole • Oreillons • Rubéole • Varicelle • Fièvre jaune • Grippe (voie nasale) • Rotavirus • Polio (voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> • BCG 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe • Coqueluche • Polio (voie injectable) • Hépatite A • Typhoïde • Rage • Encéphalite japonaise • Encéphalite à tiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Coqueluche acellulaire • Diphtérie • Tétanos • Hépatite B • Haemophilus influenza b • Pneumocoque (conjugué et polysaccharidique) • Méningocoque (conjugué et polysaccharidique) • Typhoïde • Grippe • HPV
<p>CONTRE INDIQUES EN COURS DE CHIMIOTHERAPIE</p>			

Vaccination et cancer bronchique

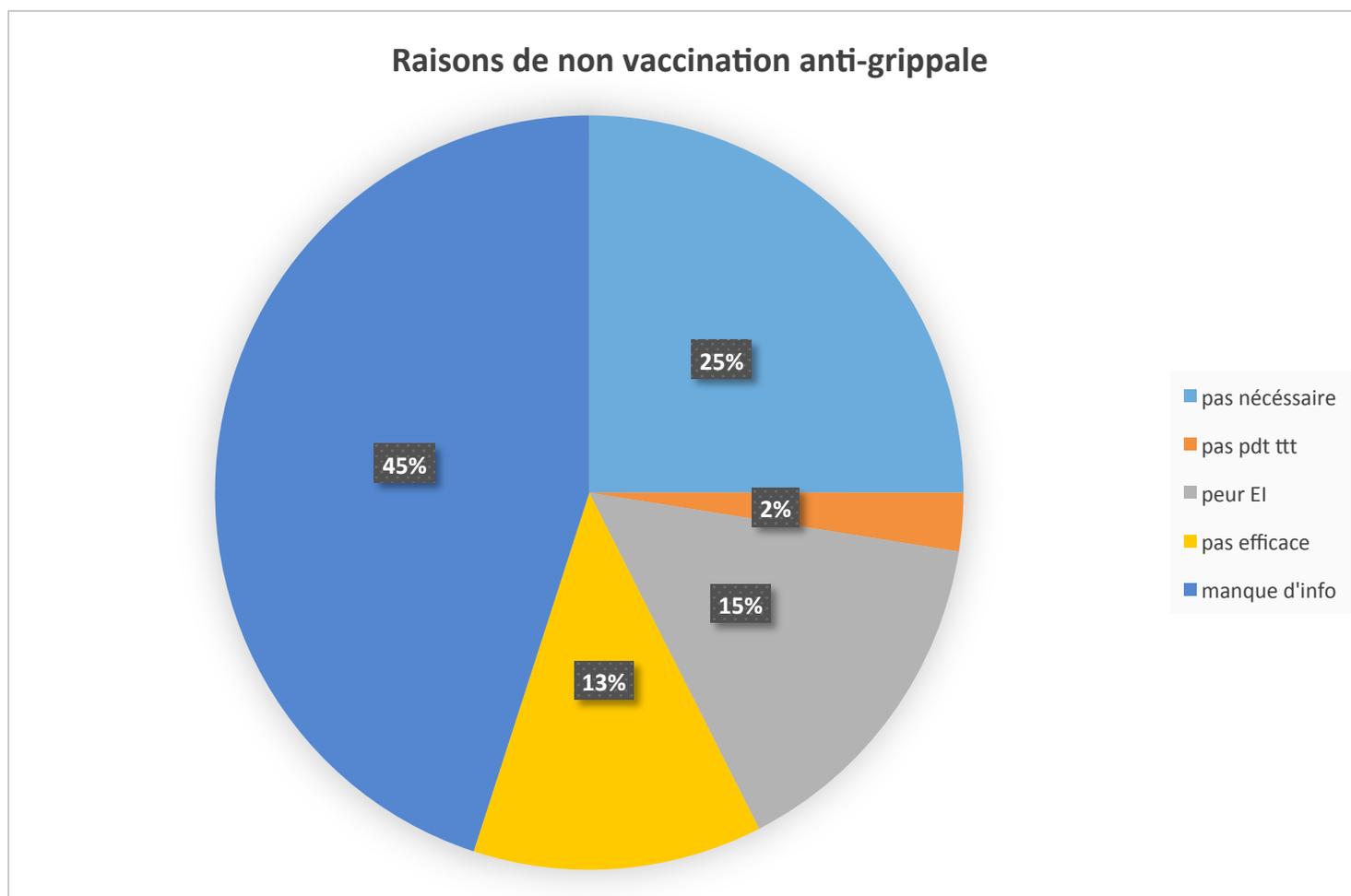
- **Information des patients**
- **Enquête menée dans l'HDJ d'oncologie thoracique CHU Toulouse (avril 2016)**
- **Vaccination anti-grippale :**
 - 46,8 % des patients vaccinés en 2015 dont 41% sur recommandation de leur médecin traitant, 26% de leur pneumologue, 13% de leur oncologue et les 20 % restant en suivant les recommandations de la CPAM, de la MGEN ou d'un autre médecin.



Redureau, Murriss, Mazières 2016, non publié

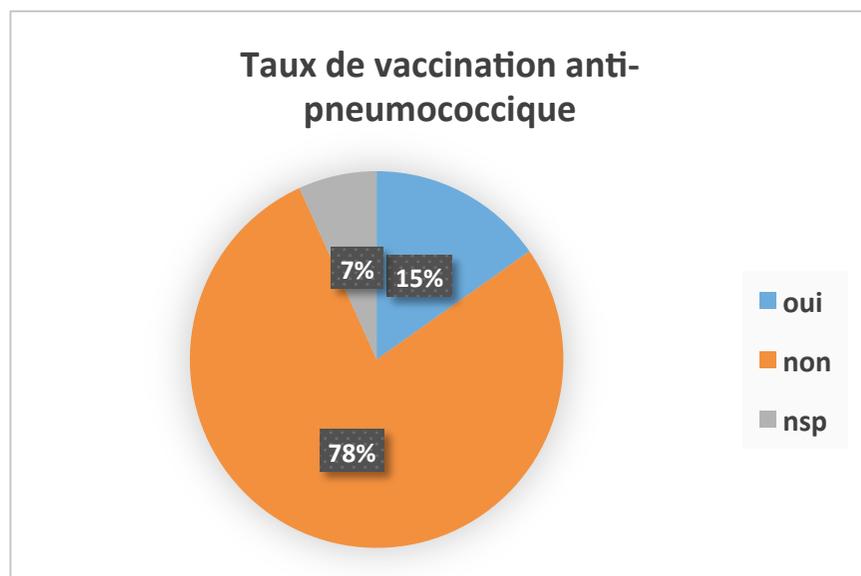
Vaccination et cancer bronchique

- Information des patients
- Raisons de non vaccination anti-grippale :



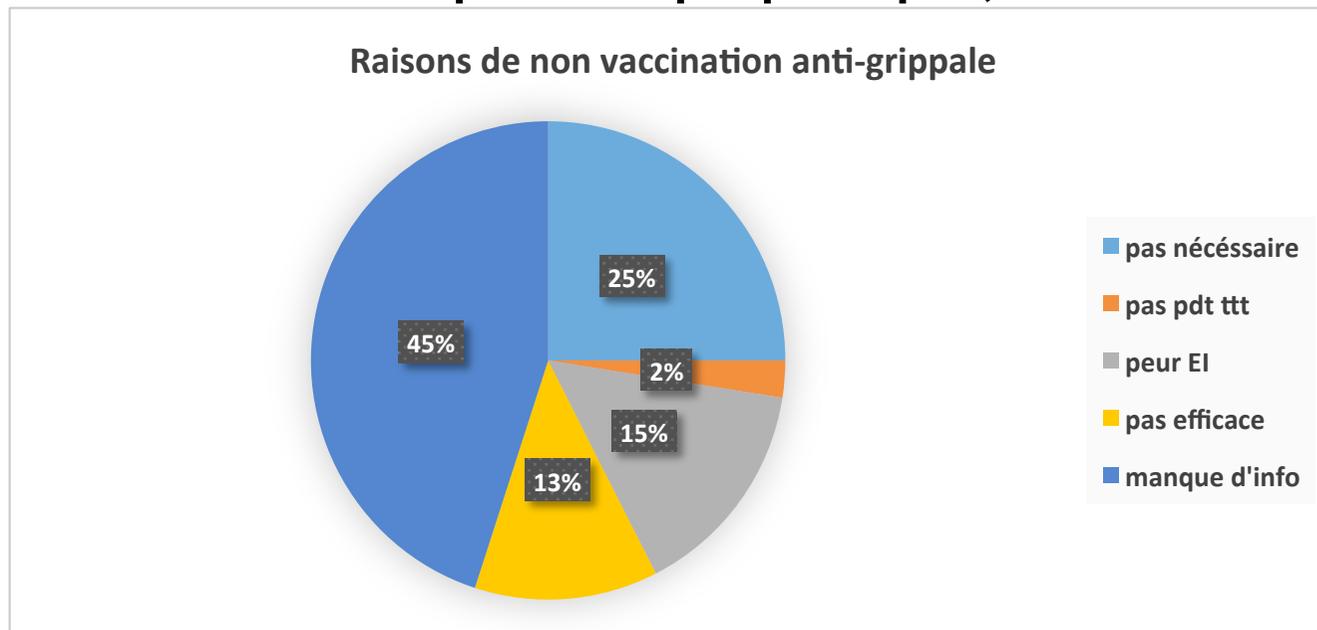
Vaccination et cancer bronchique

- **Information des patients**
- **Enquête menée dans l'HDJ d'oncologie thoracique CHU Toulouse (avril 2016)**
- **Vaccination anti-pneumococcique :**
 - 15,2 % des patients ont été vacciné contre le pneumocoque, 78% déclarent ne pas être vaccinés, 6,7% ne savent pas et 5 patients n'ont pas répondu à la question.
 - La plupart par manque d'information



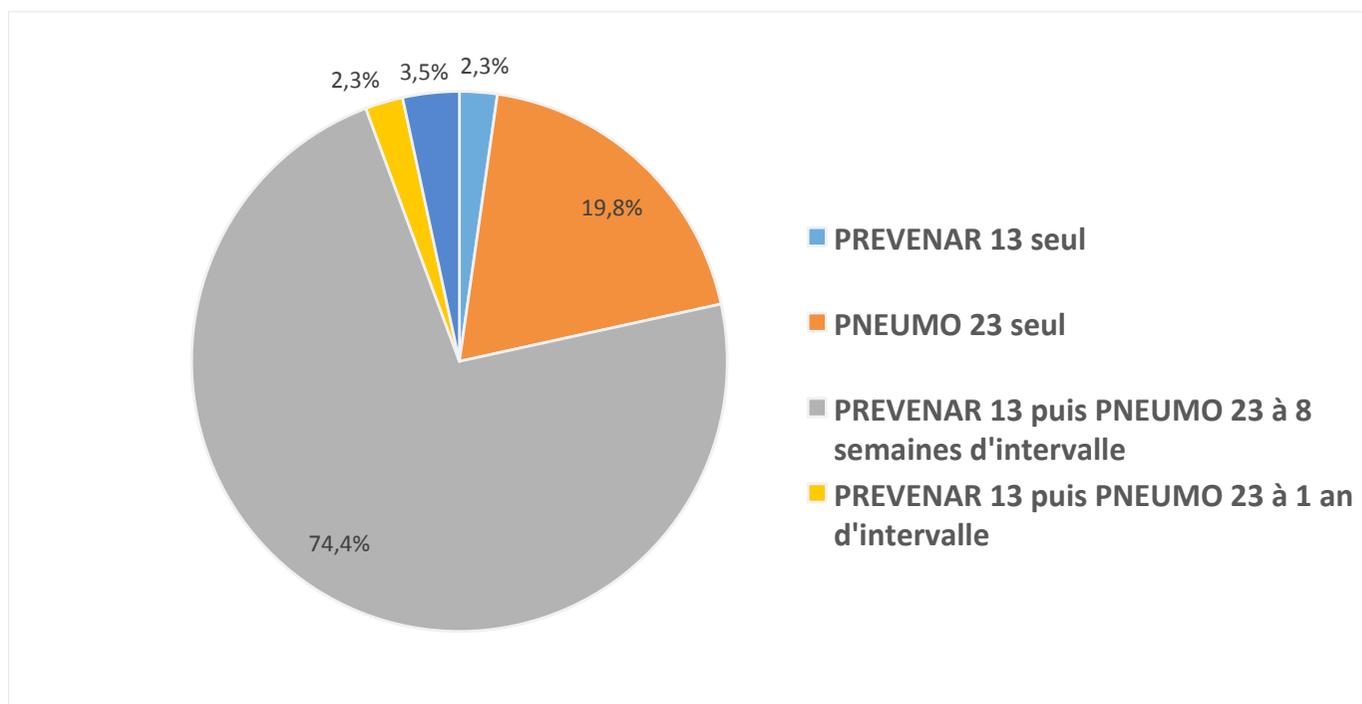
Cancer -> Infection

- Questionnaire médecins
- Enquête menée avec l'aide du GREPI et de l'IFCT en France (avril 2016)
- Vaccination anti-grippale :
 - 78% des médecins la propose
 - Parmi les 22% qui ne la propose pas, les raisons sont:



Vaccination et cancer bronchique

- Questionnaire médecins
- Vaccination anti-pneumococique :
 - 57% des médecins la propose
 - 43% ne la propose pas
- Schéma proposé

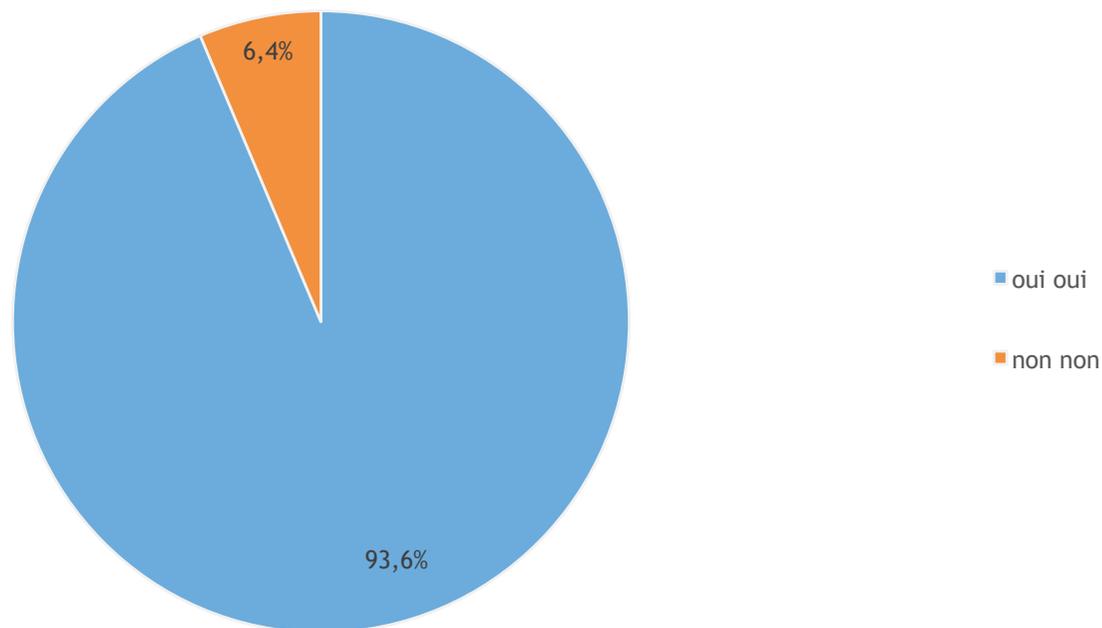


Redureau, Murriss, Mazières 2016, non publié

Vaccination et cancer bronchique

- Questionnaire médecins
- Vaccinations anti-grippal et anti-pneumococique :

Pensez-vous qu'il soit nécessaire d'améliorer la diffusion des recommandations vaccinales?



Vaccination et cancer bronchique

- **Recommandations vaccinales.**

Hors-série | 20 avril 2016

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016

- **Vaccination anti-grippale**

Schéma vaccinal

Vaccins administrés par voie intramusculaire :

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 ml	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Vaccination et cancer bronchique

- **Vaccination anti-grippale**

Recommandation HCSP 2013 :

En cours de chimiothérapie et dans les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie :
vaccination recommandée à l'automne et en période endémique soit 1 injection annuelle

Une revaccination à un mois d'intervalle est recommandée en période endémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.

Quand vacciner en cours de chimiothérapie ?

3 études contradictoires :

- En faveur d'une vaccination précoce (*Meerlveld-Eggink et al. Ann Oncol, 2011*) : vaccination à J4 plus immunogène qu'à J16
- En faveur d'une vaccination à distance de la cure de chimio (*Ortbals et al. Ann Intern Med, 1977*) : 93% d'efficacité vs. 57%
- Pas de différence entre J0 et J7 (*Puthillah et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2011*)

En pratique: dès que possible !

Vaccination et cancer bronchique

- **Recommandations vaccinales. Pneumocoque.**

Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IIP*

Immunodéprimés,
syndrome néphrotique,
brèche ostéo-méningée,
implant cochléaire ou
candidat à l'implantation :**

**Non vaccinés
antérieurement :**

VPC13 puis VP23 (S8)

**Vaccinés depuis plus de 3
ans avec le VP23 :** VPC13 puis
VP23 (S8)

**Risque élevé d'IIP*
(sauf immunodépri-
més, brèche ou
implant) :**

VP23 une dose

Vaccination et cancer bronchique

- **Recommandations vaccinales. Pneumocoque.**

Recommandation HCSP 2013 :

Schéma vaccinal chez les personnes en cours de chimiothérapie:

- Une dose de **vaccin conjugué 13-valent PREVENAR 13®** suivie d'une dose de **vaccin non conjugué 23-valent PNEUMO 23®** au moins **2 mois après**
- Rappel 3 mois après la fin de la chimiothérapie chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque : une **dose de vaccin conjugué** suivi d'une dose de **vaccin non conjugué 23-valent PNEUMO 23®** dans un délai de minimum 2 mois

Cette stratégie permet de couvrir 75% des souches impliquées dans les infections invasives.

 *Pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin polysidique non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin conjugué. A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.*

Conclusion

- **Cancers du poumon et infections sont étroitement liés dans leur épidémiologie et histoire naturelle**
- **Intérêt de « savoir » avec les outils du pneumologue : ECBC, endoscopie, sérologie**
- **Suivre les recommandations pour les traitements. Intérêt de concertation pluridisciplinaires**
- **Prévenir +++ : intérêt des vaccinations**