

Fièvre chez un patient immunodéprimé

Connaissances pour la validation du 2^e cycle des études médicales

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître la définition de la neutropénie fébrile
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les facteurs de risque des principales infections fongiques
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques de l'examen clinique en cas de neutropénie fébrile
B	Éléments physio-pathologiques	Connaître les principaux agents pathogènes responsables d'infections en fonction du type de déficit immunitaire
A	Éléments physio-pathologiques	Citer les 3 principales portes d'entrée de fièvre du neutropénique
A	Identifier une urgence	Reconnaître le caractère urgent de la prise en charge thérapeutique d'une neutropénie fébrile et d'un patient immunodéprimé fébrile
B	Étiologies	Citer les principaux agents infectieux responsables d'infection en fonction des situations d'immunodépression
B	Examens complémentaires	Connaître les examens complémentaires à effectuer chez le neutropénique fébrile en fonction de l'orientation clinique
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement antibiotique de la neutropénie fébrile, en fonction de sa profondeur
B	Prise en charge	Connaître les grands principes de la prévention du risque infectieux chez l'asplénique et le traitement d'urgence de l'asplénique fébrile
B	Prise en charge	Connaître les indications et contre-indications vaccinales chez l'immunodéprimé



Points importants

- Situation clinique fréquente, potentiellement grave, qui requiert souvent un **avis spécialisé**.
- L'analyse du **type d'immunodépression** est importante.
- Trois urgences thérapeutiques : **neutropénie fébrile, fièvre chez l'asplénique, sepsis/choc septique**.
- La présence d'une immunodépression impose de prendre en compte la possibilité d'une **infection opportuniste**.
- Toute **neutropénie fébrile** (fièvre chez un sujet dont la pathologie oncohématologique est traitée par chimiothérapie, ou chez qui a été récemment instauré un médicament potentiellement responsable d'agranulocytose, ou de toutes autres neutropénies) nécessite une antibiothérapie en urgence.
- La symptomatologie de la neutropénie fébrile est **pauvre** du fait de l'absence d'effecteurs phagocytaires et donc de foyer franc.
- Toute fièvre chez un **asplénique** doit être traitée par une antibiothérapie probabiliste par céphalosporine de 3^e génération (après hémocultures) du fait du risque **d'infection fulminante à pneumocoque**.
- Une fièvre dans les autres situations d'immunodépression est surtout une urgence diagnostique.
- Correction si possible du déficit immunitaire.
- Importance des **stratégies prophylactiques** vaccinales et médicamenteuses.

1 Bases pour comprendre

A

On distingue plusieurs catégories d'immunodépression :

- **Neutropénie** : entraîne un déficit du système immunitaire inné dans ses fonctions de phagocytose et de présentation d'antigènes. Cette situation est essentiellement due à des traitements myélotoxiques, notamment les chimiothérapies. Une altération des barrières muqueuses (mucite) et cutanées (présence de cathéters) est souvent associée ;
- **Déficits de l'immunité humorale** : ils correspondent à un déficit de production des anticorps (ou immunoglobulines, produits par les lymphocytes B du système immunitaire adaptatif). Causes principales : déficit immunitaire commun variable, hémopathies lymphoïdes ;
- **Déficit de l'activation du complément** : les protéines du complément complètent l'action des anticorps en facilitant la phagocytose (par opsonisation), le chimiotactisme leucocytaire, et exercent une action microbicide (complexe d'attaque membranaire). Un déficit de son activation diminue l'immunité humorale ;
- **Déficits de l'immunité cellulaire** : ils correspondent à un déficit qualitatif ou quantitatif des lymphocytes T du système immunitaire adaptatif (causes : immunosuppresseurs, hémopathies, greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide, infection à VIH...) ;
- **Déficits plus sélectifs** :
 - Certaines situations ou états pathologiques induisent certains déficits sélectifs et aboutissent à une susceptibilité pour certaines infections. Par exemple : le déficit en fractions du complément, favorise les infections invasives à bactéries encapsulées ; **la splénectomie** ou **l'asplénie** combine un déficit lymphocytaire B, un déficit humoral et une altération du complément et de l'opsonisation ; d'autres pathologies courantes, telles que le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'éthylisme, la cirrhose sont associées à un risque infectieux accru ;
 - Les biothérapies bloquent spécifiquement certaines molécules effectrices du système immunitaire. Par exemple : les anti-TNF α et d'autres anticorps monoclonaux bloquent certaines cytokines ou récepteurs à la surface des cellules effectrices de l'immunité.

L'immunodépression a 3 conséquences :

- l'impossibilité de mettre en place **une réponse immunitaire adaptée** vis-à-vis d'agents infectieux endogènes ou exogènes,
- **des signes cliniques minorés** rendant difficile l'appréciation de la **gravité clinique** qui peut être **sous-estimée**,
- la possibilité d'une **multiplication plus rapide** du ou des agent(s) infectieux en cause.

Retenir que :

- **toute fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé est donc une URGENCE DIAGNOSTIQUE en raison de la GRAVITÉ potentielle,**
- **toute fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé est infectieuse jusqu'à preuve du contraire.**

B

2

Les principaux agents infectieux responsables d'infection en fonction du déficit immunitaire (T-191-1 et T-191-2)

- Le tableau T-191-1 résume les principales situations d'immunodépression et les principaux agents infectieux isolés dans ces situations.
- Chez les patients neutropéniques (T-191-2). Les bactéries Gram positif sont impliquées dans 2/3 des cas, les bactéries Gram négatif dans le tiers restant. La majorité des infections à bactéries Gram positif est due à des staphylocoques coagulase négative dont le point de départ est généralement un cathéter

veineux central. Ces agents infectieux ne sont pas responsables d'infections rapidement fatales ; un retard dans l'instauration de l'antibiothérapie n'est généralement pas préjudiciable. 15 % des infections sont dues à 3 bactéries Gram positif (*S. aureus*, streptocoques oraux et pneumocoque), elles sont responsables d'infections rapidement évolutives. Les bactéries Gram négatif sont la première cause de mortalité. Elles sont responsables d'infections rapidement évolutives et l'antibiothérapie probabiliste doit les prendre en compte. La bactérie la plus fréquemment impliquée est *E. coli*. *P. aeruginosa* est la 1^{re} cause de mortalité par infection chez le neutropénique, mais elle ne représente que 5 % des causes de neutropénies fébriles (T-191-2). La notion

B

T-191-1 : Principales situations d'immunodépression et principaux agents infectieux en cause

Mécanisme	Étiologie	Sites infectieux	Principaux pathogènes (non exhaustif)
Neutropénie	<ul style="list-style-type: none"> Leucémies Chimiothérapies Radiothérapie Aplasia médullaire/allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 	<ul style="list-style-type: none"> Poumons Périnée Peau Cavité buccale et sphère ORL Tube digestif 	Neutropénie courte : <ul style="list-style-type: none"> BGN (<i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> spp.) CGP (<i>S. aureus</i> ou coagulase négative, <i>Streptococcus</i> spp.) HSV (mucite) Neutropénie prolongée : <ul style="list-style-type: none"> Infections fongiques invasives (<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.) <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques Entérobactéries <i>Candida</i> spp. Autres champignons
Anomalies fonctionnelles : PNN, macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Chimioradiothérapie Granulomatoses chroniques familiales 	<ul style="list-style-type: none"> Poumon Peau Foie Tout autre organe 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques Entérobactéries <i>Candida</i> spp. Autres champignons
Déficit de l'immunité humorale	<ul style="list-style-type: none"> Acquise le plus souvent : myélome, maladie de Waldenström, LLC, LNH, chimiothérapie, syndrome néphrotique Déficit immunitaire commun variable Agammaglobulinémie congénitale 	<ul style="list-style-type: none"> Poumons Sphère ORL Tube digestif 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumocoque au 1^{er} plan <i>Haemophilus influenzae</i> Méningocoque
Asplénie	<ul style="list-style-type: none"> Post-chirurgicale Fonctionnelle : drépanocytose homozygote, lupus, PR, amylose 	<ul style="list-style-type: none"> Poumons Sang 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumocoque au 1^{er} plan <i>Haemophilus influenzae</i> Méningocoque
Déficits du complément	<ul style="list-style-type: none"> Congénitaux 	<ul style="list-style-type: none"> Méninges Sang 	Méningocoque (infections à répétition)
Déficits de l'immunité cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Infection à VIH (lymphocytes T CD4+ < 200/mm³) Corticothérapie prolongée Immunosuppresseurs Période post-transplantation (cellules souches hématopoïétiques, organe solide) LLC, maladie de Hodgkin Déficits congénitaux 	<ul style="list-style-type: none"> Méninges SNC Œil Poumons Sang... 	Bactéries opportunistes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Listeria</i> <i>Salmonella</i> spp. Mycobactéries (tuberculeuses et atypiques) <i>Nocardia</i> spp. <i>Legionella</i> spp. Champignons : <ul style="list-style-type: none"> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Parasites : <ul style="list-style-type: none"> <i>Toxoplasma gondii</i> Virus : <ul style="list-style-type: none"> <i>Herpesviridae</i>, HPV, JC virus, BK virus

PNN, polynucléaires neutrophiles - LLC, leucémie lymphoïde chronique - LNH, lymphome non-Hodgkinien - SNC, système nerveux central - PR, polyarthrite rhumatoïde.

de colonisation ou d'infection préalable par une bactérie multirésistante (BMR) est importante pour aider au choix de l'antibiothérapie probabiliste. En cas de neutropénie prolongée > 1 semaine, les infections fongiques invasives sont possibles (*Candida* spp., voire *Aspergillus* spp.).

B

T-191-2 : Agents infectieux les plus fréquemment responsables d'infections chez un patient neutropénique

Bactéries

Entérobactéries dont <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	Fréquents. Origine digestive ou urinaire, rarement respiratoire. Bactéries souvent multi-résistantes du fait des antibiothérapies itératives et de la transmission croisée
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Assez fréquent. La colonisation du tube digestif ou des voies respiratoires précède l'apparition des bactériémies et des infections.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Origine cutanée et/ou cathéters veineux centraux
Staphylocoques coagulase négative	Très fréquent (cathéter), souvent multirésistants. Bactériémie de bon pronostic.

Champignons et levures

<i>Candida</i> spp.	Candidoses buccales quasi-systématiques. Colonisation digestive fréquente. Candidémie et localisations profondes (foie, rate) chez les patients traités pour leucémie aigues et/ou par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
<i>Aspergillus</i> , mucorales	Contamination aérienne. Atteinte pulmonaire et sinusienne Survenue en cas de neutropénie prolongée.

Virus

<i>Herpesviridae</i>	Fréquent, précoce. Associé à la mucite.
----------------------	---

A

Les infections opportunistes doivent être systématiquement évoquées (T-191-1), notamment en cas d'infection à VIH avec taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ (Cf. item 169).

1. FIÈVRE DU PATIENT NEUTROPÉNIQUE

Le terme de neutropénie s'applique en-dessous de 1500/mm³ polynucléaires neutrophiles (PNN). L'urgence infectieuse concerne le seuil de PNN < 500/mm³, notamment si les PNN sont inférieurs à 100/mm³.

Les neutropénies fébriles sont donc définies par :

- **PNN < 500/mm³,**
- **et fièvre : une mesure de température ≥ 38,3°C,** ou 2 prises de température ≥ 38°C à 1 heure d'intervalle.

La neutropénie est **le plus souvent secondaire à une chimiothérapie** anticancéreuse avec un délai d'apparition de 2 à 10 jours en fonction des chimiothérapies.

La chimiothérapie anticancéreuse est également souvent responsable de lésions de la muqueuse du tube digestif. De plus, la neutropénie déséquilibre les interactions avec la flore bactérienne et fongique hébergée par tout individu (microbiote). **Le tube digestif** étant l'organe le plus richement colonisé par cette flore naturelle, les translocations bactériennes (= passage d'agents infectieux du microbiote dans le sang) les plus fréquentes ont pour origine le tube digestif.

D'autre part, de nombreux patients sont porteurs de **cathéters veineux centraux**, qui favorisent les infections à point de départ cutané.

Les 3 portes d'entrée les plus fréquentes sont donc :

- **Le tube digestif** dans son ensemble (de la cavité buccale jusqu'à l'anus) ;
- La peau, les cathéters veineux centraux ;
- Les poumons.

L'examen clinique est souvent **pauvre** chez un patient neutropénique fébrile, du fait de **l'absence de foyer inflammatoire**.

La fièvre est donc souvent la principale, voire la seule manifestation de l'infection.

Des signes fonctionnels ou physiques mineurs peuvent être révélateurs d'une infection déjà évoluée.

La présence d'un sepsis marque l'urgence absolue et la nécessité d'une orientation rapide vers une unité de soins intensifs.

De la même façon, l'interprétation des examens complémentaires peut poser problème :

- 40 % des patients neutropéniques avec pneumonie ont une radiographie thoracique normale au début de la fièvre, et l'auscultation est en général normale ;
- La pléiocytose peut manquer dans le LCS en cas de méningite ;
- La leucocyturie est souvent absente dans les infections urinaires.

La fréquence et la gravité des infections sont proportionnelles à :

- **La profondeur** de la neutropénie : le risque infectieux est important si PNN < 500/mm³ ; il est majeur si PNN < 100/mm³ ;
- **La durée** : risque infectieux important pour une neutropénie > 1 semaine (on peut prévoir la durée de neutropénie en fonction du type de chimiothérapie et de l'hétopathie sous-jacente) ;

3

Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

A

La fièvre chez un patient neutropénique nécessite une démarche diagnostique codifiée et un traitement rapide : URGENCE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE en raison du risque d'évolution rapide vers un choc septique qui peut être fatal.

La plupart des autres situations d'immunodépression sont des urgences diagnostiques sans être obligatoirement des urgences thérapeutiques (= pas d'antibiothérapie empirique si fièvre inexpliquée, sauf sepsis / choc septique). Le fait de contacter rapidement le centre ou le médecin référent du patient en cas de fièvre inexpliquée permet d'orienter le patient au mieux dans son parcours de soins.

- La **rapidité** d'installation de la neutropénie. Les fièvres survenant chez le neutropénique se répartissent en 3 catégories (T-191-2).

A**Conduite à tenir pratique devant un patient neutropénique.****Interrogatoire et examen clinique****Anamnèse**

- Caractéristiques de la fièvre (courbe thermique).
- Signes associés.
- Traitements en cours et récents (antibiotiques, immunosuppresseurs, antipyrétiques, facteurs de croissance hématopoïétiques).
- Allergies.
- Date de la dernière chimiothérapie.
- Nature du cancer.
- Antécédents infectieux, colonisation par BMR.

Examen physique

- Constantes : température, pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire, conscience, diurèse.
- Recherche de signes de gravité : sepsis / choc septique.
- Rechercher un foyer infectieux. Inspecter la cavité buccale, le périnée, les poumons, l'ensemble du revêtement cutané, les cathéters, et l'organe atteint en cas de tumeur solide.

B**Examens complémentaires****Bilan biologique**

- NFS plaquettes.
- Hémostase : TP, TCA, fibrinogène.
- Fonctions rénale (créatininémie, urée) et bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines).
- Bilan inflammatoire : CRP.

Bilan microbiologique

- **Hémocultures** : réalisées avant toute antibiothérapie. En cas de voie centrale, il est impératif de prélever des **hémocultures couplées simultanées** en périphérie et sur le cathéter veineux central (mesure du temps différentiel de pousse : une infection du cathéter est probable si la culture est plus précocement positive (d'au moins 2 h) pour le flacon prélevé sur le cathéter).
- Bandelette urinaire + ECBU (même en l'absence de leucocyturie).
- Coproculture dans certains cas, et/ou recherche de *Clostridioïdes difficile*.

Imagerie

La radiographie thoracique debout de face est indiquée. Néanmoins, cet examen manque de sensibilité dans la situation de neutropénie fébrile. Ainsi, l'indication de **scanner thoracique sans injection de produit de contraste est large voire systématique** chez un patient neutropénique depuis plus d'1 semaine ou présentant un ou des signe(s) respiratoire(s).

Vérifier la numération plaquettaire et coagulation avant un examen invasif (ponction lombaire ou pleurale, pose ou dépose de cathéter veineux central, endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire...).

Orientation et prise en charge thérapeutique**B**

- Une neutropénie fébrile à faible risque (non profonde, de durée prévisible < 7 jours), sans signe de gravité ni antécédent à risque (insuffisance respiratoire chronique par exemple) et sans intolérance digestive, peut être traitée à domicile sous étroite surveillance clinique.
- En l'absence de ces 3 éléments favorables, ou si la fièvre persiste > 24 h-48 h, hospitalisation en service spécialisé. Prendre alors contact avec le service qui prend en charge habituellement le patient (identifier le médecin référent). Prévoir l'isolement protecteur du patient lors de l'hospitalisation.
- Antibiothérapie empirique : une neutropénie fébrile nécessite une antibiothérapie empirique (en pratique, on traite sans être certain qu'il existe une infection bactérienne) en urgence pour deux raisons :
 - Les polynucléaires étant la première ligne de défense de l'organisme, une infection bactérienne chez un neutropénique progresse rapidement et peut aboutir au décès en l'absence de prise en charge adaptée précoce (par exemple : le taux de mortalité est de 60 % à 24 heures en cas de bactériémie à *P. aeruginosa* non traitée chez un neutropénique) ;
 - L'examen clinique ne permet pas de distinguer entre fièvre d'origine bactérienne ou non.
 - L'antibiothérapie est donc :
 - urgente, débutée le plus rapidement possible ;
 - probabiliste le plus souvent, parfois orientée par l'examen clinique ;
 - débutée après les prélèvements (hémocultures surtout), sans en attendre les résultats ;
 - à large spectre, active sur bactéries Gram négatif et positif. On cible plus particulièrement les entérobactéries et les streptocoques, voire *Pseudomonas aeruginosa*, pour les neutropénies prévues de courte durée ; l'association avec un aminoside (amikacine) et la prise en compte de *P. aeruginosa* sont systématiques en cas de sepsis/choc septique ou de suspicion de bacilles Gram négatif multirésistants ; un traitement antistaphylococcique par un glycopeptide (vancomycine) est associé en 1^{re} intention en cas d'infection cutanée, de suspicion clinique d'infection sur cathéter veineux central (pus à l'orifice d'entrée, tunnellite, dermohypodermite), d'une colonisation connue à SARM ou de sepsis/choc septique à l'admission du patient.
 - bactéricide ;
 - le choix de l'antibiotique prend en compte : la gravité, les antibiotiques déjà reçus par le patient, les antécédents infectieux, la colonisation potentielle du patient par des BMR et l'écologie du service (en général, un protocole écrit existe dans les services concernés).
- La réévaluation de l'antibiothérapie est impérative à 48-72 h, ou avant si aggravation clinique, ou si un examen microbiologique est positif. A noter qu'une ou des hémoculture(s) positive(s) à bactérie à Gram positif en attendant l'identification et l'antibiogramme sont des indications pour débuter un traitement par un glycopeptide. Il est possible de réduire le spectre de l'antibiothérapie probabiliste initiale en cas de

bonne évolution sans isolement d'un pathogène multirésistant. Si persistance de la fièvre malgré l'antibiothérapie, rechercher :

- une infection fongique invasive : antigénémie aspergillaire, scanner thoracique et des sinus et, selon les résultats, fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire ; ajout systématique d'un traitement antifongique probabiliste ;
- un foyer infectieux profond (TDM abdomino-pelvienne), une endocardite infectieuse (échographie cardiaque), une thrombophlébite septique, notamment sur cathéter (dopplers veineux).
- Le traitement anti-infectieux est maintenu au moins pendant la durée de la neutropénie. L'antibiothérapie peut être arrêtée après 48 h d'apyrexie si la neutropénie s'est corrigée et qu'aucun pathogène ni foyer infectieux n'a été identifié.

Selon la durée prévisible d'aplasie :

≤ 7 jours et sans hospitalisation :
amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine

> 7 jours ou avec hospitalisation :
β-lactamine large spectre à activité antipycocyanique (piperacilline-tazobactam ou céfépime)
± amikacine ± vancomycine

NB : β-lactamines actives sur *P. aeruginosa* :

- Piperacilline, ceftazidime, céfépime ou carbapénèmes (imipénème, meropénème). Un carbapénème peut être utilisé en cas d'ATCD ou facteurs de risque d'infection/colonisation à entérobactérie BLSE.
- Le spectre de ces molécules ne comprend pas le SARM.

B

2. DÉFICIT DE L'IMMUNITÉ HUMORALE : ASPLÉNIE / SPLÉNECTOMIE

Antibiothérapie probabiliste urgente active sur les bactéries encapsulées (pneumocoque surtout), débutée après les prélèvements (hémocultures) si fièvre **inexpliquée** : **céphalosporine de 3^e génération** parentérale (céfotaxime ou ceftriaxone)

Retenir que :

- La vaccination anti-pneumococcique ne permet pas d'écarter le risque pneumococcique sur terrain immunodéprimé.
- Risque de **bactériémies foudroyantes** à bactéries encapsulées (95 % pneumocoque).
- Gravité majorée en cas d'infection par protozoaires intracellulaires (*Plasmodium*).

3 Prévention des infections chez les patients immunodéprimés

B

1. VACCINATIONS

- Recommandations spécifiques selon le type d'immunodépression (Cf. calendrier vaccinal annuel) et recommandations spécifiques du HCSP.
- Vaccins vivants atténués contre-indiqués en cas d'immunodépression profonde.

2. CAS PARTICULIER DE L'ASPLÉNIQUE

Prévention vaccinale par vaccins conjugués (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, méningocoques) + **antibioprofylaxie orale** par pénicilline V (généralement 2 ans postsplénectomie chez l'adulte) + vaccination antigrippale annuelle.

Pour en savoir plus

- Recommandations de vaccinations des personnes immunodéprimées : www.hcsp.fr. Avis et rapports : Rapport de décembre 2014.

