
Fièvre chez un patient immunodéprimé



Chapitre 47 Fièvre chez un patient immunodéprimé

- A. Pour comprendre
- II. Diagnostic
- III. Critères de gravité
- IV. Situations d'urgence et prise en charge
- V. Prévention des infections

Item 187. Fièvre chez un patient immunodéprimé

Objectifs pédagogiques

- Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
 - Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
 - Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.
-

I Pour comprendre

A Généralités

Le principal risque de l'immunodépression est la survenue d'infections.

Il existe trois grands types d'immunodépression, parfois intriqués, qui conditionnent le risque infectieux : la neutropénie, le déficit de l'immunité cellulaire et le déficit de l'immunité humorale (tableau 47.1).

Tableau 47.1

Les différents types et causes d'immunodépression

| Types d'immunodépression | Causes |
|----------------------------------|--|
| Neutropénie | Chimiothérapie Radiothérapie |
| Déficit de l'immunité cellulaire | Hémopathies Greffes de moelle ou d'organes Infection par le VIH Traitements immunosuppresseurs Corticothérapie au long cours |
| Déficit de l'immunité humorale | Splénectomies Hypo-/agammaglobulinémies Myélome Déficit en complément |

L'immunodépression peut être liée aux effets secondaires de certains traitements (biothérapies, anti-TNF α notamment) et/ou à certaines pathologies. Des pathologies chroniques, entraînant un certain degré d'immunodépression, augmentent le risque infectieux : diabète sucré, insuffisance rénale chronique, éthyliste chronique et cirrhose. Enfin, il existe des déficits congénitaux qui peuvent atteindre toutes les lignées cellulaires (parfois simultanément) et l'immunité humorale. Dans la très grande majorité des cas, ces déficits sont découverts dès la naissance ou dans la petite enfance.

B Fièvre chez le patient immunodéprimé

La survenue d'une **fièvre** chez le patient immunodéprimé doit faire évoquer en premier lieu une **infection** et faire mettre en place un traitement antibactérien (voire un traitement antiviral et/ou antifongique) probabiliste.

II Diagnostic

La **fièvre** est définie par :

- une **température corporelle centrale supérieure à 38 °C** ;
- contrôlée une seconde fois à 4 heures d'intervalle.

Lorsque la température est comprise entre 37,5 et 38 °C, il s'agit d'une **fébricule**.

La survenue d'une **fièvre** chez un patient, dont l'immunodépression était connue ou est révélée en cette circonstance, évoque en premier lieu une **infection** dont il

faut s'efforcer d'**identifier l'origine sans en retarder la prise en charge**.

Le diagnostic positif et étiologique repose sur :

- l'examen clinique :
 - anamnèse,
 - type de chimiothérapie,
 - antibiotiques déjà reçus,
 - recherche de foyer infectieux et d'une porte d'entrée : **mucite, cathéter**,
 - recherche de signes de gravité ;

La fièvre est souvent le seul symptôme.

- les examens complémentaires. Les examens microbiologiques sont incontournables :
 - des hémocultures (au moins deux en périphérie et sur cathéter),
 - un examen cyto bactériologique des urines (ECBU),
 - un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC),
 - des coprocultures en cas de diarrhée,
 - des prélèvements orientés par les symptômes : antigénuries, antigénémies, *polymerase chain reaction* (PCR) virale,
 - parfois des examens invasifs : lavage broncho-alvéolaire, biopsie guidée par l'imagerie.

Le bilan biologique est complété par la réalisation du dosage de la procalcitonine (PCT) et d'un bilan de gravité.

Les examens d'imagerie comprennent :

- une radiographie de thorax ;
- selon les foyers infectieux suspectés :
 - une échographie abdominale ou cardiaque,
 - une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

Plus rarement, la **fièvre** peut être d'origine **non infectieuse** :

- paranéoplasique (cancer du rein et du côlon) ;
- spécifique d'une hémopathie (lymphomes ou autres) ;
- spécifique d'une maladie de système (lupus, sarcoïdose, maladie de Crohn...);
- liée à une maladie thromboembolique veineuse ;
- d'origine médicamenteuse ou allergique ;
- secondaire à une maladie endocrinienne (phéochromocytome et hyperthyroïdie).

Seule la prise en charge d'une fièvre d'origine infectieuse est envisagée dans ce chapitre.

III Critères de gravité

Toute fièvre aiguë chez le patient immunodéprimé est une **urgence diagnostique et thérapeutique**.

Les critères de gravité sont liés à :

- l'infection :
 - localisation de l'infection et importance de l'inoculum (poumons > abdomen > rein et voies urinaires). Les infections neuroméningées et cutanéomuqueuses (fasciite nécrosante, gangrène gazeuse) sont de plus mauvais pronostic,
 - **signes de sepsis** ou de **choc septique** : défaillance d'organes (*Sepsis-related Organ Failure Assessment* score ou SOFA), qSOFA (*quick* SOFA) = deux critères parmi

- hypotension artérielle, polygnée et troubles de la conscience, marbrures cutanées, acidose lactique ;
- l'immunodépression, dont il faut évaluer la nature et la profondeur :
 - numération formule sanguine (NFS), électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines, du complément et du taux des lymphocytes (CD4 et CD8),
 - neutropénie et sa durée prévisible.

IV Situations d'urgence et prise en charge

Toute fièvre aiguë chez le patient immunodéprimé est une **urgence diagnostique et thérapeutique**.

Les situations d'urgences dépendent :

- de la sévérité du tableau clinique ;
- de la cause du processus infectieux (foyer, germe) ;
- du type et de la profondeur de l'immunodépression ;
- du terrain : pathologie principale et traitement (chimiothérapie ++).

Les manifestations associées à la fièvre orientent, selon leur gravité (y compris potentielle), le patient vers un secteur de réanimation pour surveillance et prise en charge des défaillances d'organes. La prise en charge doit être adaptée au type d'immunodépression.

A Neutropénie fébrile

1 Définition et causes de la neutropénie

- Neutropénie : polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1000/mm³.
- Neutropénie sévère : PNN < 500/mm³.
- Neutropénie associée à un risque infectieux majeur : PNN < 100/mm³.

L'atteinte des autres lignées (érythrocytes et plaquettes) est un facteur de gravité supplémentaire.

L'étiologie de la neutropénie est le plus souvent connue ou évidente (tableau 47.2).

Tableau 47.2

Causes des neutropénies

| | |
|--|---|
| Néoplasies solides | Post-chimiothérapie/ radiothérapie Infiltration médullaire par des métastases cancéreuses |
| Hémopathies | Post-chimiothérapie/ radiothérapie Hémopathies malignes (leucémies ++) Myélodysplasie Neutropénie congénitale |
| Agranulocytose médicamenteuse (PNN < 100/mm³) | Toxicité directe Immuno-allergique |

2 Principaux germes impliqués

- Bacilles à Gram négatif** (fréquents), très souvent résistants aux antibiotiques :
 - Escherichia coli* et autres entérobactéries (*Klebsiella* ++). Ils sont d'origine digestive et peuvent infecter la sphère urinaire ou respiratoire ;
 - Pseudomonas aeruginosa*, c'est un germe ubiquitaire, vivant sur les sols et dans les endroits humides.
- Cocci à Gram positif** :
 - staphylocoques à coagulase négative et dorés : souvent résistants à la méticilline, d'origine cutanée ; infections favorisées par les dispositifs intravasculaires ;
 - streptocoques d'origine buccale (mucite) ou digestive.
- Champignons ou levures :
 - le risque d'infection fongique augmente si la neutropénie fébrile se prolonge au-delà de 15 jours ;
 - candidoses profondes et candidémies ;
 - aspergillose sinusienne et/ou pulmonaire et aspergillose invasive ;
 - mucorales, rares mais de pronostic effroyable.
- Virus : notamment herpèsvirus.

3 Prise en charge

- L'isolement protecteur** doit être mis en place dès le diagnostic de neutropénie.
- Hospitalisation en secteur de **réanimation** au moindre signe de gravité car les situations cliniques peuvent se dégrader très rapidement.
- Bilan étiologique infectieux :
 - inventaire des traitements anti-infectieux administrés antérieurement ;
 - inventaire des prélèvements microbiologiques positifs antérieurs : écologie du patient ;
 - exhaustif de l'épisode infectieux : malheureusement peu contributif car le germe n'est retrouvé que dans un tiers des cas.
- Antibiothérapie** :
 - instituée en **urgence si les PNN sont < 500/mm³** et en cas de signes de gravité, ou en cas de persistance de la fièvre après le 3^e jour ;
 - d'abord **probabiliste**, à large spectre, bactéricide et idéalement synergique ;
 - puis **adaptée** aux résultats des prélèvements bactériologiques ;
 - doit être poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie et même maintenue au-delà en cas d'infection fongique.
- L'instauration ou l'intensification d'un traitement par facteurs de croissance (*granulocyte-colony stimulating factor* ou G-CSF) sont recommandées, car il réduit la durée de la neutropénie.

Le traitement anti-infectieux dépend de la durée présumée de la neutropénie : courte (< 7 j) ou longue (> 7 j) durée.

Encadré 47.1 Prises en charge d'une neutropénie fébrile

Neutropénie de courte durée < 7 jours

- Antibiothérapie probabiliste large spectre :**

- **amoxicilline/acide clavulanique** ou ceftriaxone ou céfotaxime ;
- ± ciprofloxacine ou amikacine.
- Traitement initié à l'hôpital par voie IV puis ambulatoire par voie orale, voire d'emblée en ambulatoire si :
 - absence de signe de gravité ;
 - possibilité de surveillance médicale ;
 - conditions de vie correctes ;
 - patient compliant et observant.
- En cas d'échec de cette prise en charge, de persistance de la fièvre après 72 h, d'antécédent de traitement antibiotique dans les 3 mois : prise en charge identique à celle des neutropénies de longue durée.

Neutropénie de longue durée > 7 jours

- **Hospitalisation** : surveillance et prise en charge des complications.
- Antibiothérapie probabiliste large spectre couvrant *P. aeruginosa* :
 - **piperacilline/tazobactam** ou céfépime ou ceftazidime ou imipiném ;
 - ± **amikacine** si : choc septique ou suspicion de bacilles à Gram négatif multirésistants (discuter ciprofloxacine en cas d'insuffisance rénale) ;
 - ± **vancomycine** si : choc septique ou infection cutanée ou infection de cathéter (qui sera alors retiré) ou d'écologie connue de staphylocoques résistants ou d'hémoculture positive à cocci à Gram positif (discuter daptomycine en cas d'insuffisance rénale) ;
 - ± ciprofloxacine ou spiramycine ou lévofloxacine si suspicion de pneumopathie à germes intracellulaires.
- En cas de persistance de la fièvre après 72 heures d'antibiothérapie large spectre, il faudra :
 - rechercher une infection fongique invasive : antigénémie aspergillaire, β-D-glucane ;

- hémocultures fongiques ; scanner thoracique et sinus ± lavage broncho-alvéolaire ;
- **débuter un traitement antifongique probabiliste** : amphotéricine B liposomale (Ambisome®) ou caspofungine ou micafungine ; discuter voriconazole si forte suspicion d'aspergillose invasive.

La neutropénie présumée de courte durée est celle qui fait suite à une chimiothérapie pour un cancer solide. Dans les autres cas, la neutropénie est en général plus prolongée.

B Déficit de l'immunité cellulaire

Les déficits de l'immunité cellulaire exposent aux infections à bactéries intracellulaires, à herpèsvirus, parasites et fongiques (tableaux 47.3 et 47.4). Ce type de déficit immunitaire est notamment rencontré chez les patients transplantés, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et traités par immunosuppresseurs et/ou biothérapies.

Tableau 47.3

Principales infections favorisées par un déficit de l'immunité cellulaire

| | |
|--|--|
| Infections à bactéries intracellulaires | Tuberculose et mycobactéries atypiques Légionellose Listériose, salmonellose |
| Infections virales | <i>Herpes viridae</i> : HSV, CMV, EBV, VZV |
| Infections parasitaires | Toxoplasmose |
| Infections fongiques | Pneumocystose Aspergillose Candidose Cryptococcose |

Tableau 47.4

Prise en charge des infections liées à l'immunodépression cellulaire

| Infections | Diagnostic | Traitement curatif ± prophylactique |
|----------------------------|---|---|
| Tuberculose | - BAAR à l'examen direct - <i>M. tuberculosis</i> en culture - Granulome épithélioïde avec nécrose caséeuse - Avant biothérapie : dépistage par Quantiféron® (ou IDR) et radiographie thoracique | - Isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide (2 mois) puis isoniazide, rifampicine (4 à 10 mois) - Quantiféron® positif : isoniazide, rifampicine (3 mois) ou isoniazide (9 mois). Biothérapie après 3 semaines de traitement |
| Pneumocoque (pneumonie ++) | - Hémoculture et/ou ECBC positifs à pneumocoque - Antigénurie | - Amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone - Prophylaxie : vaccination antipneumococcique |

| | | |
|---|---|---|
| Pneumocystose | <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome interstitiel bilatéral - Pneumocyste à l'examen direct d'un ECBC ou d'un LBA après coloration de Gomori-Grocott - PCR positive (nombreux faux positifs) | <ul style="list-style-type: none"> - Cotrimoxazole à dose curative (3 semaines) - Puis cotrimoxazole à dose prophylactique (3 mois ou tant que les CD4 < 200/mm³) ou post-greffe ou corticothérapie prolongée - Supplémentation en folinate de calcium |
| Toxoplasmose cérébrale | <ul style="list-style-type: none"> - TDM/IRM cérébrale - PCR dans le LCR (rarement positif) - Test thérapeutique de 15 jours - Biopsie cérébrale <p>N.B. : une sérologie positive élimine quasiment le diagnostic</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Pyriméthamine + sulfadiazine ou cotrimoxazole à dose curative (6 semaines) - Puis cotrimoxazole à dose préventive (3 mois et tant que les CD4 < 200/mm³) ou post-greffe ou corticothérapie prolongée - Supplémentation en folinate de calcium |
| Cryptococcose | <ul style="list-style-type: none"> - Mise en évidence de <i>C. neoformans</i> sur le LCR après coloration à l'encre de Chine - Culture du LCR positive à <i>C. neoformans</i> - Antigénémie positive - Ag + sur le LCR | <ul style="list-style-type: none"> - Amphotéricine B liposomale + 5-fluorocytosine (2 semaines) - Puis fluconazole (8 semaines et tant que les CD4 < 200/mm³ ou immunodépression persistante) |
| Candidose œsophagienne | <ul style="list-style-type: none"> - Aspect en rail en FOGD - Prélèvements locaux : culture + à <i>Candida</i> | Fluconazole |
| Candidose systémique | Hémoculture + à <i>Candida</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Caspofungine 14 jours après la dernière hémoculture négative - Prophylaxie post-greffe de moelle osseuse par fluconazole (100 jours) |
| Aspergillose invasive | <ul style="list-style-type: none"> - Image en grelot sur le scanner thoracique ou sinusien - PCR plasmatique positive - LBA ou prélèvement de sinus + à <i>Aspergillus</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Voriconazole > 3 mois - Prophylaxie par posaconazole des patients en induction ou consolidation de LAM ou sous immunosupresseur pour une GVH |
| Herpès (récurrences ++) | <ul style="list-style-type: none"> - Clinique (++) - PCR HSV positive sur écouvillons oro-faciaux/génitaux | <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir ou valaciclovir à dose curative (5 jours) - Prophylaxie systématique par aciclovir ou valaciclovir en post-greffe de moelle osseuse |
| Infections à CMV : → Rétinite → (Entéro-)colite (et autres atteintes digestives) → Encéphalite (et autres atteintes neurologiques) | <ul style="list-style-type: none"> - PCR plasmatique positive - Fond d'œil - ± Angiographie - Endoscopie digestive : ulcérations inflammatoires, cellules à inclusions virales en anatomopathologie, PCR positive sur les biopsies - PCR positive sur le LCR | <ul style="list-style-type: none"> - Ganciclovir à dose curative (15 à 21 jours) - Puis prophylaxie secondaire par ganciclovir ou valganciclovir tant que l'immunodépression persiste - Pas de prophylaxie primaire systématique mais surveillance PCR plasmatique et traitement précoce |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Infection à mycobactéries atypiques | <ul style="list-style-type: none"> - <i>M. avium</i> intracellulaire en culture - Granulome épithélioïde avec nécrose caséuse | <ul style="list-style-type: none"> - Clarithromycine + éthambutol ± rifampicine (3 à 6 mois) - Puis azithromycine à dose prophylactique tant que les CD4 < 50/mm³ |
|-------------------------------------|---|---|

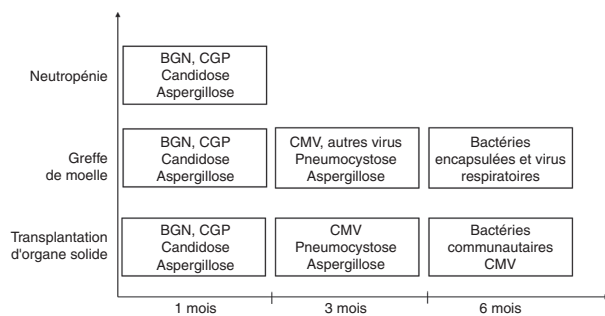
1. Ag + = antigène positif ; BAAR = bacille acido-alcolo-résistant ; ECBC = examen cyto bactériologique des crachats ; GVH = *graft versus host* ; HSV = *herpes simplex virus* ; IDR = intradermoréaction ; LAM = leucémie aiguë myéloïde ; LBA = lavage broncho-alvéolaire ; LCR = liquide céphalorachidien ; PCR : *polymerase chain reaction*.

1 Patient transplanté d'organe solide ou de moelle osseuse

Le risque infectieux et la nature de l'infection dépendent de plusieurs facteurs (figure 47.1) :

- type de transplantation : organe solide (rein, foie, cœur, poumon) ou moelle osseuse ;
- délai de survenue après la greffe (< 1 mois, > 1 mois) ;
- type et intensité du traitement immunosuppresseur ;
- nature de l'agent infectieux, importance de l'inoculum et localisation de l'infection.

Figure 47.1
Risques infectieux en fonction du type d'immunodépression.



BGN : bacilles à Gram négatif ; CGP : cocci à Gram positif ; CMV : cytomegalovirus.

Fièvre chez le patient transplanté d'organe solide

Les déficits immunitaires intéressent la phagocytose (effets des corticoïdes) et la fonction lymphocytaire T (effets des immunosuppresseurs : ciclosporine, mycophénolate mophétel, aziathioprime, sérum antilymphocytaire, anticorps monoclonaux anti-CD4).

La nature et le type d'infection dépendent du délai de survenue par rapport à la transplantation.

- Infections précoces (< 1 mois post-greffe) :
 - **bactériennes** essentiellement, nosocomiales et portant sur l'organe transplanté (voies urinaires, foie et voies biliaires, poumon) et le site opératoire (abdomen, médiastin). Une contamination à partir des bactéries du donneur est possible ;
 - **fongiques**, surtout dues à l'aspergillus car la pneumocystose est prévenue par la chimioprophylaxie par cotrimoxazole ;

- parasitaires (toxoplasme), rarement car prévenue par la chimioprophylaxie par cotrimoxazole ;
- virales (réactivation *herpes simplex virus* ou HSV) prévenues par la mise en place d'une chimioprophylaxie par valaciclovir.
- Infections tardives (1 à 6 mois post-greffe) :
 - essentiellement dues aux traitements immunosuppresseurs ;
 - infections à cytomegalovirus ou CMV (qui aggrave l'immunodépression) ;
 - pneumocystose, aspergillose.
- Infections plus tardives (> 6 mois post-greffe) :
 - l'immunodépression est alors moins profonde ;
 - pneumonies et infections communautaires ;
 - infections tardives à CMV ;
 - parfois, l'immunodépression reste profonde (plusieurs rejets aigus) : les infections opportunistes sont alors possibles : pneumocystose, aspergillose.
- Infections susceptibles d'être transmises par le greffon :
 - VIH ;
 - *human T-lymphotropic virus type 1* (HTLV1), CMV, *Epstein-Barr virus* (EBV) ;
 - hépatites B et C ;
 - toxoplasmose ;
 - syphilis ;
 - elles doivent être dépistées avant la greffe chez le donneur.

Fièvre chez les allogreffés de moelle osseuse

Le risque infectieux est très important du fait :

- du conditionnement prégreffe avec irradiation corporelle totale et chimiothérapie myélo-ablative (favorisant les pneumonies à CMV et les aspergilloses invasives) ;
- de la neutropénie prolongée (favorisant les infections fongiques) ;
- de la réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host* ou GVH) qui aggrave l'immunodépression.

La nature et le type d'infection sont ici aussi conditionnés par le délai de survenue par rapport à la transplantation :

- phase précoce post-greffe (< 1 mois) :
 - neutropénie profonde,
 - pneumonies **bactériennes**, à bacilles à Gram négatif et cocci à Gram positif (bactéries multirésistantes), mais aussi à légionnelles,
 - infections virales à HSV ;
- phase tardive post-greffe (1-4 mois) :
 - immunosuppression médicamenteuse et GVH,

- pneumonies **virales** : CMV, grippe, adénovirus, virus respiratoire syncytial (VRS), virus zona-varicelle (VZV),
- infections **fongiques** : aspergillose et autres agents fongiques émergents, et candidoses systémiques ;
- phase plus tardive post-greffe (> 100^e jour) :
 - GVH chronique,
 - infections à germes encapsulés,
 - infections virales,
 - infections fongiques.

La GVH peut également être à l'origine d'une fièvre, d'une atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle) et/ou d'une atteinte hépatique ou digestive. Elle représente un des diagnostics à envisager devant une fièvre chez le greffé de moelle après le 1^{er} mois post-greffe.

2 Fièvre chez le patient infecté par le VIH

Le niveau d'immunodépression est variable chez le patient infecté par le VIH :

- le patient traité et bien contrôlé présente les pathologies communautaires habituelles mais contracte plus d'**infections respiratoires** et de **réurrences herpétiques** que les sujets non infectés par le VIH ;
- les infections opportunistes surviennent chez les patients infectés par le VIH ayant un taux de lymphocyte T CD4 < 200/mm³ (tableau 47.5).

Tableau 47.5
Principales infections opportunistes du patient VIH selon le taux de CD4

| Taux de CD4 | Infections |
|---------------------------|--|
| Indifférent | Tuberculose : pulmonaire ou extrapulmonaire |
| | Pneumocoque (pneumonie ++) |
| | Herpès (réurrences ++) |
| CD4 < 200/mm ³ | Pneumocystose (<i>P. jirovecii</i>) |
| | Toxoplasmose cérébrale |
| | Candidose œsophagienne |
| CD4 < 100/mm ³ | Cryptococcose |
| | Autres : LEMP, diarrhées parasitaires |
| CD4 < 50/mm ³ | Infections à CMV : rétinite, entérocologie et autres atteintes digestives, encéphalite et autres atteintes neurologiques |
| | Infection à mycobactéries atypiques |

CMV = cytomégalovirus ; LEMP = leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

3 Fièvre chez le patient traité par corticoïdes au long cours et/ou immunosuppresseurs

De nombreuses pathologies auto-immunes ou inflammatoires sont traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

Ces thérapeutiques sont à l'origine (tableau 47.5) :

- d'un déficit de la phagocytose qui entraîne :
 - des infections à **bactéries pyogènes**,
 - des **bactériemies** surtout à staphylocoques ;
- d'un déficit spécifique de l'immunité humorale et cellulaire qui majore le risque d'infections opportunistes :
 - **pneumocystose**,
 - **tuberculoses** et autres mycobactéries,
 - nocardiose,
 - infections à VZV.

4 Fièvre chez le patient traité par anticytokines

L'utilisation des anticytokines connaît actuellement un grand essor dans le traitement des maladies systémiques auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et la maladie de Crohn... Il s'agit essentiellement d'anticorps anti-TNF α . Ces traitements majorent le risque de réactivation de **tuberculose**, augmente le risque d'infection sur prothèse et d'infection sévère (tableau 47.6). Il existe également une majoration du risque de syndrome lymphoprolifératif EBV induit. Le natalizumab est un anticorps utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques qui est associé à un risque spécifique de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Tableau 47.6
Principales manifestations infectieuses des patients sous corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou biothérapie.

| Médicaments | Infections |
|---|--|
| Ciclosporine > mycophénolate mofétil > azathioprine > méthotrexate Corticoïdes au long cours | Aspergillose, candidose, pneumocystose Tuberculose, infections à pyogènes et staphylocoques Infections à CMV, HSV, EBV, VZV, HPV |
| Anti-TNF α , anti-IL6, anti-IL1, anti-CD20, CTLA-4 mimétique... | Tuberculose, mycobactéries, légionellose, listérioses, salmonelloses, autres bactéries, Pneumocystose, cryptococcose, toxoplasmose Infections à HSV, VZV, EBV |
| Anti-intégrines α (natalizumab) | LEMP (virus JC) |

CMV = cytomégalovirus ; EBV = Epstein-Barr virus ; HPV = human papilloma virus ; HSV = herpes simplex virus ; LEMP = leuco-encéphalopathie multifocale progressive ; VZV = virus zona-varicelle.

C Déficit de l'immunité humorale

1 Déficit en immunoglobulines

Il est d'origine constitutionnelle ou acquise. L'hypogammaglobulinémie acquise est rencontrée dans les situations suivantes :

- myélome, maladie de Waldenström ;
- syndromes lymphoprolifératifs (leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes) ;
- syndrome néphrotique (perte protéique).

Les principaux risques liés à l'hypogammaglobulinémie sont :

- les infections respiratoires à germes encapsulés (pneumocoque, *Haemophilus*) ;
- les infections cutanées, urinaires et les bactériémies récidivantes.

L'antibiothérapie probabiliste repose sur les **céphalosporines de 3^e génération** (ceftriaxone ou céfotaxime) et est associée à un aminoside en cas de choc septique. En fonction des germes mis en évidence et de leur antibiogramme, une désescalade sur l'amoxicilline pourra être envisagée.

2 Déficit en complément

Il est essentiellement d'origine congénitale sauf le déficit en C3 qui est souvent acquis. Le risque de **méningite à méningocoques** et d'**infections récidivantes à germes pyogènes** doit être redouté. L'antibiothérapie probabiliste reposera sur les **céphalosporines de 3^e génération** (céfotaxime ou ceftriaxone) et est associée à un aminoside en cas de choc septique.

Un déficit en complément doit systématiquement être recherché en cas de méningite à méningocoque ou de choc septique inexplicé.

3 Asplénie et hyposplénie

L'origine peut être fonctionnelle (drépanocytose, thalassémie, lupus, hypertension portale) ou post-chirurgicale (splénectomie). Il existe un risque d'infections à **bactéries encapsulées** (pneumocoque, *Haemophilus*, méningocoque, salmonelles), d'infections à entérovirus et d'infections par des parasites intracellulaires : *Plasmodium*, *Babesia*.

L'antibiothérapie probabiliste parentérale repose sur les **céphalosporines de 3^e génération** (céfotaxime ou ceftriaxone) et sera associée à un aminoside en cas de choc septique.

D Infections liées à une pathologie métabolique

1 Diabète sucré

L'hyperglycémie diminue l'activité phagocytaire, le chimiotactisme et le pouvoir bactéricide des polynucléaires. Les infections les plus rencontrées sont celles de la sphère urinaire et les candidoses génitales (vaginites et balanites), ainsi que les infections cutanéomuqueuses : pied diabétique, mal perforant plantaire (bactéries pyogènes, pyocyanique et staphylocoque), ostéites.

2 Alcoolisme et cirrhose

L'alcool est à l'origine d'une altération du chimiotactisme des leucocytes favorisant les infections notamment à pneumocoque. Les infections causent un quart des décès des

patients cirrhotiques : pneumonies à pneumocoques associées à des bactériémies et infections du liquide d'ascite à *Escherichia coli* et autres entérobactéries.

3 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique entraîne une baisse modérée de l'immunité cellulaire et une altération de la phagocytose des monocytes.

Le risque infectieux est essentiellement lié aux bactériémies à staphylocoques résistants à la méticilline à point de départ cutané (cathéter tunnélisé, fistule artérioveineuse) ou du péritoine (cathéter de dialyse péritonéale).

V Prévention des infections

A Généralités

Les précautions standard, notamment le lavage des mains, s'appliquent chez les patients immunodéprimés comme dans les autres cas.

La **vaccination contre la grippe** est recommandée chez tous les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou acquis.

B Transplantation d'organes et de moelle osseuse

Plusieurs mesures de prophylaxie sont à mettre en place :

- prophylaxie de la toxoplasmose et de la pneumocystose par **cotrimoxazole** (pentamidine ou atovaquone) jusqu'au 6^e mois post-greffe ;
- prophylaxie des infections à HSV par **valaciclovir** (ou aciclovir) ;
- prophylaxie des infections à CMV par valganciclovir si le donneur est CMV + et le receveur est CMV – en transplantation d'organe solide. Dans les autres cas, **surveillance de la polymérase chain reaction (PCR) CMV sanguine** et traitement précoce par ganciclovir ou valganciclovir ou foscavir dès que la PCR est positive et sans attendre l'apparition de signes cliniques ;
- **surveillance de l'antigénémie aspergillaire** et investigation précoce à la recherche d'arguments pour une aspergillose invasive sur les prélèvements fongiques et/ou à l'imagerie, afin de traiter précocement par voriconazole ou isavuconazole ;
- prévention des infections liées aux cathéters :
 - favoriser les poses au bloc opératoire de voies veineuses tunnélisées,
 - utiliser les abords veineux en condition stricte d'asepsie avec des personnels formés ;
- proposition de vaccination contre le VZV en prégreffe selon les sérologies ;
- préventions supplémentaires pour les patients greffés de moelle osseuse :
 - **isolement protecteur** : chambre stérile, flux laminaire, alimentation stérile,
 - prophylaxie de la candidose par **posaconazole** dans les 100 jours post-greffe,
 - antibioprophylaxie par lévofloxacine jusqu'à sortie d'aplasie (pour certains).

C Splénectomie

- Vaccination contre les germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae*).
- Antibio prophylaxie par pénicilline V (Oracilline®) orale pour une durée de 2 ans chez l'adulte et de 5 ans chez l'enfant.

D Déficit en immunoglobuline

- Injections d'immunoglobulines polyvalentes IV itérative.
- **Vaccination contre les germes encapsulés** (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae*).

E Infection par le VIH

- Prophylaxie de la toxoplasmose et de la pneumocystose par **cotrimoxazole** dès que les lymphocytes T CD4 sont $< 200/\text{mm}^3$.
- Prophylaxie contre les mycobactéries atypiques par azithromycine dès que les lymphocytes T CD4 sont $< 50/\text{mm}^3$.
- Prophylaxie contre l'anguillulose par ivermectine en cas d'antécédent de séjour en zone d'endémie.

F Corticothérapie au long cours

Prophylaxie contre l'anguillulose par ivermectine en cas d'antécédent de séjour en zone d'endémie.

Points clés

Immunodépression + fièvre = urgence diagnostique et thérapeutique :

- évoquer en premier lieu une cause infectieuse ;
- infection d'évolution rapide, grave, à germes opportunistes ;
- admission en réanimation : ≥ 1 défaillance d'organe, choc, purpura, signes neuroméningés.

Neutropénie fébrile (+++):

- bacilles à Gram négatif (++), cocci à Gram positif, HSV et *Candida* → résistances !
- cause et durée de la neutropénie, cause de la fièvre :
 - examen clinique, hémocultures, ECBU ± autres,
 - radiographie de thorax ± TDM thoraco-abdomino-pelvienne ;

- isolement protecteur ;
- antibiothérapie probabiliste urgente ;
- neutropénie fébrile simple = monothérapie :
 - si présumée $< 7\text{J}$: amoxicilline/acide clavulanique ou céphalosporines de 3^e génération,
 - si présumée $> 7\text{J}$: pipéracilline/tazobactam ou autre anti-*Pseudomonas aeruginosa* ;
- association :
 - amikacine si état de choc, suspicion bacilles à Gram négatif multirésistants,
 - vancomycine si état de choc ou infection de cathéter central (retrait du cathéter),
 - caspofungine si facteurs de risque et/ou fièvre après 72 h d'antibiotique.

Déficits de l'immunité cellulaire :

- transplantés d'organe ou de moelle, VIH, immunosuppresseurs, corticoïdes, biothérapies ;
- mycobactéries, légionellose, listériose et salmonellose ; HSV, CMV, EBV, VZV ; pneumocystose, aspergillose, candidose, cryptococcose ; parasites (toxoplasmose) ;
- voir [tableau 47.4](#) : prise en charge des infections liées à l'immunodépression cellulaire.

Déficits humoraux (immunoglobulines, complément, asplénie) :

- rechercher et traiter les germes encapsulés (pneumocoque ++)
- céphalosporines de 3^e génération ± aminoside ± immunoglobulines IV ;
- rechercher un déficit en complément si méningite à méningocoque.

Pour en savoir plus

Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. ; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013 ; 98(12) : 1826-35.

Pizzo PA. Fever in Immunocompromised Patients. *Engl J Med* 1999 ; 341 : 893–900.