

Fièvre chez l'immunodéprimé

Introduction

- I. Quand évoquer le diagnostic d'infection de l'immunodéprimé, quelles causes et quels micro-organismes rechercher ?
- II. Quels signes de gravité faut-il immédiatement rechercher ?
- III. Quels examens complémentaires demander ?
- IV. Quels traitements d'urgence administrer sans délai ?
- V. Prévention

Situations de départ

- 44 Hyperthermie/fièvre.
- 291 Suivi du patient immunodéprimé.

Item, hiérarchisation des connaissances

Item 191 – Fièvre chez un patient immunodéprimé

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition de la neutropénie fébrile	Fièvre et neutropénie < 500
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître les facteurs de risque des principales infections fongiques	Candidémie : neutropénie prolongée, allogreffe, réanimation, brèche digestive... Cryptococcose : VIH
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques de l'examen clinique en cas de neutropénie fébrile	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux agents pathogènes responsables d'infections en fonction du type de déficit immunitaire	

A	Éléments physiopathologiques	Citer les trois principales portes d'entrée de fièvre du neutropénique	Tube digestif, peau (cathéter), poumon
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	Étiologie	Citer les principaux agents infectieux responsables d'infection en fonction des situations d'immunodépression	Neutropénie, asplénie, déficit de l'immunité cellulaire
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	Antibioprophylaxie, vaccins, éducation thérapeutique
B	Prise en charge	Connaître les indications et contre-indications vaccinales chez l'immunodéprimé	

Introduction

A Toute infection chez un patient immunodéprimé est potentiellement grave. L'infection doit être recherchée de manière systématique et rigoureuse devant chaque épisode fébrile ou devant tout symptôme inexpliqué. Quand l'infection est favorisée spécifiquement par le déficit immunitaire, on parle d'infection opportuniste.

Il existe trois grandes catégories d'immunosuppression :

- le déficit de l'immunité innée (neutropénie essentiellement) ;
- le déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T) consécutif à une infection par le VIH, à un traitement immunosuppresseur (utilisé en cas de greffe, notamment) ou à une corticothérapie prolongée ;
- le déficit humoral (lymphocytes B, anticorps), rencontré chez les patients aspléniques vrais ou fonctionnels, ou dans des contextes d'hypo/agammaglobulinémie ou de déficits en complément.

Bien souvent les signes cliniques sont amoindris : il est essentiel de mettre en place une stratégie diagnostique systématisée parallèlement à une stratégie thérapeutique en urgence, dans un premier temps souvent empirique puis secondairement réajustée en fonction de la documentation microbiologique.

Vignette clinique

Monsieur X., 55 ans, se présente aux urgences pour altération de l'état général fébrile depuis 24 heures. Il présente comme principal antécédent un cancer du côlon traité par chimiothérapie. Sa dernière cure de chimiothérapie, protocole FOLFOX (5-fluoro-uracile + oxaliplatine), remonte à 10 jours.

À son arrivée aux urgences :

Paramètres vitaux : score de Glasgow à 15, PA 90/60 mmHg, FC 130 bpm, FR 20 cycles/min, température 39 °C.

Examen physique :

- › cardiovasculaire : absence de signe d'hypoperfusion périphérique, absence de signe d'insuffisance cardiaque, mollets souples et indolores ;
- › pulmonaire : murmure vésiculaire bilatéral et symétrique, sans bruit surajouté ;
- › abdominal : souple, indolore, dépressible ;
- › urologique : absence de signe fonctionnel urinaire, absence de douleur à l'ébranlement des fosses lombaires, absence de lésion au niveau des muqueuses ;
- › cutané : absence de lésions, PAC non inflammatoire.

Nous sommes donc devant une altération de l'état général **fébrile, à J10 d'une chimiothérapie**, sans point d'appel clinique, avec instabilité hémodynamique.

Les examens complémentaires de première intention comprennent une **numération sanguine à la recherche d'une neutropénie et un bilan exhaustif à la recherche de défaillances d'organes associées**, ainsi que la réalisation de **prélèvements bactériologiques multiples**. Le patient est placé en isolement protecteur en cas de neutropénie. Le patient bénéficie par ailleurs aux urgences de l'administration d'un litre de sérum salé isotonique sur 30 minutes, permettant de faire remonter la pression artérielle à 134/70 mmHg, avec une fréquence cardiaque à 102 bpm.

Biologie :

- › numération sanguine : **GB 1 000/mm³ dont 480 PNN**, hémoglobine 9,5 g/dL, plaquettes 200 000/mm³ ;
- › gazométrie artérielle en air ambiant : pH = 7,30, PaO₂ 80 mmHg, PaCO₂ 28 mmHg, bicarbonatémie 14 mmol/L, lactatémie 3,5 mmol/L ;
- › le reste du bilan biologique est en attente ;
- › prélèvements bactériologiques :
 - ECBU : prélèvement réalisé, examen pour l'instant non analysé ;
 - hémocultures : deux paires prélevées simultanément par ponction périphérique et sur PAC.

Examens complémentaires : radiographie de thorax : normale.

Le tableau est donc celui d'une neutropénie fébrile sans point d'appel clinique, avec des critères macro- et microcirculatoires d'hypoperfusion. Le médecin réanimateur de garde est donc contacté pour discuter de l'orientation du patient en soins intensifs-réanimation. L'avis de l'oncologue référent est utile pour préciser le pronostic de la maladie sous-jacente et le projet thérapeutique. Il est essentiel de prescrire une **antibiothérapie probabiliste en urgence après réalisation des prélèvements microbiologiques**, et de maintenir ou mettre en place un **isolement protecteur** (isolement géographique et de contact).

La réévaluation du patient et sa réorientation éventuelle seront rediscutées de manière collégiale à 48–72 heures.

I. Quand évoquer le diagnostic d'infection de l'immunodéprimé, quelles causes et quels micro-organismes rechercher ?

Il existe trois grands types d'immunosuppression. Nous allons les détailler par ordre de fréquence.

Quel que soit le type d'immunosuppression, le risque bactérien est au premier plan et doit toujours être pris en compte dans la stratégie diagnostique et thérapeutique.

A. Déficit de l'immunité innée

Il s'agit d'un déficit le plus souvent quantitatif de la phagocytose (neutropénie, monocytopenie) et à un moindre degré de la présentation d'antigènes (monocytopenie). La principale entité à connaître est la **neutropénie fébrile**. On distingue la stratification suivante, selon la numération de PNN relevée au moment de l'évaluation ou bien telle qu'attendue dans les 48 heures :

- neutropénie : PNN < 1 000/mm³ ;

- neutropénie sévère : PNN < 500/mm³ ;
- neutropénie profonde (risque infectieux majeur) : PNN < 100/mm³.

Il est essentiel de chercher **une cause** à la baisse des polynucléaires neutrophiles, qui peut s'accompagner d'une monocytopenie, contribuant ainsi aux altérations de phagocytose :

- **chimiothérapie cytostatique** ou **radiothérapie** pour des **cancers solides**. La neutropénie dure généralement moins de 7 jours ;
- **chimiothérapie cytostatique** ou **radiothérapie** pour des **hémopathies**. La neutropénie dure généralement plus de 7 jours et est responsable de la majorité des admissions en secteur de soins intensifs-réanimation dans ce contexte ;
- **cause médicamenteuse** : on parle d'agranulocytose médicamenteuse ;
- certaines hémopathies malignes peuvent être responsables d'une **neutropénie spontanée** par infiltration maligne médullaire ou bien d'une altération fonctionnelle des PNN malgré un compte préservé (neutropénie fonctionnelle, non évaluable en pratique de routine).

Trois portes d'entrées sont à rechercher systématiquement, toutes favorisées par la baisse de l'immunité liée à la neutropénie :

- **porte d'entrée digestive** au sens large : translocation bactérienne liée à une altération de l'épithélium digestif par les chimiothérapies, à l'origine d'infection par des bacilles à Gram négatif de type entérobactéries, des cocci à Gram positif de type entérocoque et des bactéries anaérobies strictes. Le tube digestif est aussi une porte d'entrée majeure pour les infections invasives à *Candida*. On peut intégrer dans cette catégorie les atteintes de la cavité buccale. La mucite est en effet une des complications des chimiothérapies, à l'origine d'infection par cocci à Gram positif de type streptocoques et par des bactéries de la sphère oropharyngée de manière générale (groupe HACEK) ;
- **porte d'entrée cutanée** : les Port-A-Cath® (PAC), les voies veineuses centrales (parfois posées au long cours et tunnélisées, c'est-à-dire avec un long trajet sous-cutané avant la ponction vasculaire), la pose multiple de voies veineuses périphériques, à l'origine d'infection par cocci à Gram positif type staphylocoques, mais aussi souvent à bacilles à Gram négatif. À la frontière avec la porte d'entrée digestive, il faut penser aux atteintes des tissus mous au niveau périnéogénital ;
- **porte d'entrée pulmonaire**, avec une présentation clinioradiologique parfois pauvre, limitée à une dyspnée et une hypoxie.

Encadré 44.1

Micro-organismes responsables

B Attention : dans 60 % des cas, il n'existe ni documentation microbiologique ni foyer retrouvé.

Les hémocultures représentent la principale source de documentation microbiologique, positives dans 20 à 30 % des cas. Dans les infections documentées, les bactéries pyogènes sont les plus fréquentes, avec deux tiers de cocci à Gram positif (staphylocoques, streptocoques) et un tiers de bacilles à Gram négatif. Parmi les bacilles à Gram négatif, il est important de prendre en compte le *Pseudomonas aeruginosa*, très fréquent chez l'immunodéprimé. Il est aussi important de vérifier l'absence d'infection sur cathéter (Port-A-Cath®, PICC line...), dispositifs très fréquemment retrouvés chez ces patients.

À noter qu'il faut considérer le risque d'infection fongique invasive (aspergilloses et candidoses) lorsque la neutropénie est profonde et se prolonge au-delà de 15 jours. Ces infections sont cependant souvent efficacement prévenues par des traitements prophylactiques intégrés dans les protocoles de prise en charge, notamment en hématologie.

Rappels des principaux antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* : pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, céfépime, imipénème et méropénème (pas l'ertapénème), amikacine (pas la gentamicine), ciprofloxacine.

B. Déficit cellulaire

Le déficit cellulaire est secondaire à un défaut de fonctionnement des lymphocytes T.

Il s'agit d'un déficit le plus souvent secondaire d'une part à la lymphopénie liée à l'infection par le VIH (lymphocytes T4) et, d'autre part, aux traitements antirejet dans le cadre des greffes d'organe ou de moelle, ainsi qu'aux corticothérapies prolongées.

Il expose aux infections communautaires mais également aux infections opportunistes notamment aux bactéries intracellulaires, aux parasites et aux champignons.

1. Déficit cellulaire et VIH

Cette thématique sort du cadre de cette question. Il convient de se reporter à l'item correspondant (Item 169). On rappellera pour mémoire que le type de micro-organisme à rechercher dépend de l'intensité de la lymphopénie CD4.

Rappel

Infections à rechercher selon le nombre de CD4 (dernière antériorité en dehors d'un épisode infectieux) :

- $> 200/\text{mm}^3$: infections communautaires et tuberculose ;
- $< 200/\text{mm}^3$: pneumocystose, toxoplasmose, candidose œsophagienne ;
- $< 100/\text{mm}^3$: cryptococcose ;
- $< 50/\text{mm}^3$: infections à CMV, mycobactéries atypiques.

En pratique, les patients séropositifs pour le VIH arrivent souvent en soins intensifs-réanimation du fait d'une défaillance qui va révéler une pathologie opportuniste, elle-même inaugurale du VIH au stade sida : par exemple, une détresse respiratoire faisant suite à une dyspnée fébrile d'aggravation progressive dans un contexte d'altération de l'état général pourra amener au diagnostic de pneumocystose pulmonaire, ou un trouble de conscience avec signe de focalisation à celui de toxoplasmose cérébrale. On se rapportera aux chapitres traitant les défaillances d'organe concernées.

2. Déficit cellulaire et greffés d'organes ou de tissus

Le risque infectieux dépend de plusieurs facteurs :

- type de greffe : organes solides *versus* cellules souches hématopoïétiques ;
- le temps par rapport à la greffe : < 1 mois, entre 1 et 6 mois, > 6 mois ;
- le type de traitements immunosuppresseurs ;
- le statut du greffon.

Compte tenu de la complexité et des enjeux liés au greffon, il est indispensable de contacter rapidement le médecin transplantateur référent, qui pourra aussi guider la gestion des médicaments immunosuppresseurs.

C. Déficit humoral

Il correspond à un déficit quantitatif de production (déficit lymphocytaire B, hypogammaglobulinémie) ou qualitatif d'action des anticorps (asplénie, déficit en complément), et peut donc concerner tant l'immunité innée que l'immunité adaptative.

Le déficit lymphocytaire B est surtout actuellement induit par les biothérapies (anticorps monoclonal anti-CD20, rituximab). Les hypogammaglobulinémies sont acquises dans le cadre des hémopathies lymphoprolifératives et du myélome ou sont constitutionnelles (déficit immunitaire commun variable, par exemple).

Les asplénies sont fonctionnelles (par exemple, dans la drépanocytose ou après une irradiation locale) ou anatomiques (splénectomie chirurgicale). Les déficits en complément sont très rares et sont majoritairement constitutionnels.

Encadré 44.2

Micro-organismes impliqués en fonction du type de déficit humoral

- **B** La rate participe à l'immunité anti-infectieuse et surtout antibactérienne. Elle est le site de la phagocytose des bactéries opsonisées et surtout des bactéries résistantes à l'opsonisation grâce à leur capsule. **Les asplénies exposent donc au risque d'infections à germes encapsulés** (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Salmonella*).
- **Les hypogammaglobulinémies (déficits en anticorps) exposent surtout aux risques de pneumonies à germes encapsulés**, notamment à pneumocoque. Les patients sont aussi susceptibles de présenter des infections graves à VZV.
- Le complément a un rôle dans l'immunité antibactérienne via l'opsonisation de certaines bactéries et la lyse bactérienne directe, notamment du méningocoque par le complexe d'attaque membranaire (C5b9). **Les déficits du complément exposent donc à un risque d'infection invasive à méningocoque.**

A Quiz 1

Monsieur B., drépanocytaire SS, consulte pour fièvre et céphalées.

Considérez-vous ce patient comme un patient « standard » ? Quels sont les éléments fondamentaux de votre prise en charge ?

II. Quels signes de gravité faut-il immédiatement rechercher ?

L'immunodépression est un signe de gravité en elle-même car, quel qu'en soit le mécanisme, elle expose le patient à des infections plus graves. Il ne faut donc pas hésiter à orienter ces patients vers une structure de soins intensifs-réanimation le temps de l'évaluation initiale et de la surveillance si ces dernières ne peuvent pas être effectuées dans de bonnes conditions, y compris en l'absence de signe évident de gravité. Le moindre signe de gravité doit faire systématiquement orienter les patients vers ces structures.

L'avis d'un spécialiste (médecin spécialiste ou équipe référente) est donc essentiel et une prise en charge en milieu hospitalier est la règle.

Les signes de gravité à rechercher n'ont rien de spécifique et on pourra se référer aux chapitres dédiés.

Quelques notions spécifiques sont à connaître.

À l'interrogatoire, il est essentiel de dater le début de la fièvre, le délai d'apparition par rapport à la dernière chimiothérapie par exemple, les traitements en cours, les antibiothérapies reçues antérieurement. Il est également intéressant de rechercher dans le dossier **la notion de colonisation à bactéries multirésistantes ou hautement résistantes, afin de pouvoir adapter l'antibiothérapie probabiliste.**

L'examen clinique est souvent pris à défaut, la symptomatologie étant souvent moins marquée

que chez le patient immunocompétent, du fait de l'altération de la réponse inflammatoire. Il en est de même de la sémiologie radiologique, souvent fruste sur les radiographies thoraciques.

Un patient neutropénique peut ainsi présenter une authentique pneumonie sans foyer de crépitations à l'auscultation et sans syndrome alvéolaire radiologique. Les signes cliniques et radiologiques peuvent apparaître ou s'aggraver lors de la sortie de neutropénie.

Il est cependant primordial de réaliser un examen cardiorespiratoire complet et abdominopérinéal consciencieux.

Il est nécessaire également de rechercher systématiquement trois portes d'entrée clés :

- digestive : présence de diarrhées, douleurs abdominales. On inclura un examen de la bouche (gingivostomatite) et de la région périnéogénitale (anorectite, abcès) ;
- cutanée : attention aux abords vasculaires. On évaluera notamment les éventuels PAC, point de ponction des voies veineuses profondes et trajets sous-cutanés des cathéters veineux profonds tunnés ;
- pulmonaire : toute dyspnée ou hypoxie doit alerter, y compris en l'absence de foyer à l'auscultation.

Les autres foyers sont classiques et il faudra les rechercher si les trois précédents ne sont pas incriminés. On pensera notamment à la sphère urinaire et aux sinusites, assez fréquentes dans ce contexte.

III. Quels examens complémentaires demander ?

Le bilan biologique est systématique en urgence.

Il doit comporter :

- une **numération-formule sanguine**, qui permettra de quantifier l'importance de la neutropénie ou de la monocytopenie. Dans un contexte infectieux aigu, la lymphopénie a peu de valeur pour évaluer le statut immunitaire ;
- un **bilan biologique exhaustif, afin d'évaluer les éventuelles défaillances d'organe** : fonction rénale, bilan hépatique, coagulation, gaz du sang si point d'appel respiratoire, lactatémie (++) artérielle ou veineuse ;
- un **bilan microbiologique de première intention** : le minimum est la réalisation de deux séries d'hémocultures aéro/anaérobies à 30 minutes d'intervalle. Les points d'appel cliniques pourront faire l'objet de prélèvements spécifiques (ECBU, hémocultures prélevées sur PAC ou voie centrale, ECBC, etc.).

En cas de suspicion d'infection de cathéter on pourra effectuer des hémocultures différentielles (prélèvements périphériques et sur cathéters concomitants) et analyser les temps de pousse. La positivité des prélèvements sur cathéter 2 heures avant les prélèvements effectués en périphérie permettra d'incriminer l'abord vasculaire et de conforter une décision d'ablation, parfois difficile à prendre chez des patients dont l'abord est complexe et précieux. Il faut tout faire pour effectuer ces prélèvements avant l'antibiothérapie, qui devra être rapidement introduite s'il y a des signes de gravité. Cela nécessite une bonne coordination dans la prise en charge de ces patients, notamment en cas d'admission à l'hôpital depuis le domicile. Le cas particulier de la défaillance respiratoire dans un contexte d'infection respiratoire potentielle doit faire discuter la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire avec prélèvements microbiologiques larges, dans un environnement permettant le recours à l'assistance respiratoire si nécessaire.

Concernant les examens complémentaires non biologiques, la **radiographie de thorax** est

systématique. Les autres examens complémentaires seront demandés en fonction de l'orientation clinique : une échographie abdominale, une échographie rénale, une échographie cardiaque, un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le scanner thoracique doit être fait au moindre point d'appel respiratoire devant le manque de sensibilité de la radiographie de thorax dans ce contexte.

Il faut bien garder en tête que ces examens vont parfois donner des résultats différents de ceux que l'on obtient chez le sujet immunocompétent : absence d'hyperleucocytose, biomarqueurs d'inflammation peu élevés, absence de leucocyturie sur l'ECBU, absence de pléiocytose sur la ponction lombaire, radiographie de thorax normale, etc.

Scanner thoracique

B Le scanner thoracique, plus sensible, va pouvoir démasquer des signes de pneumonie qui n'auraient pas été détectés à la radiographie de thorax.

Pour les pneumonies bactériennes, la sémiologie n'a rien de particulier à part sa paucité.

En fonction du contexte, on pourra aussi objectiver des signes évocateurs de pneumocystose (syndrome interstitiel bilatéral, avec images de « verre dépoli »), ou d'aspergillose invasive (image en « grelot » avec croissant gazeux, aspergillome dans une cavité, mais aussi opacités arrondies non spécifiques, nécrose parenchymateuse, syndrome bronchique non spécifique).

A Quiz 2

Monsieur X., 44 ans, est pris en charge en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë depuis 48 heures. Dans ses antécédents : il est transplanté rénal depuis 3 mois, son induction post-greffe a comporté du sérum antilymphocytaire et désormais il est sous mycophénolate-mofétil, tacrolimus et corticoïdes. Il prend également une prophylaxie anti-CMV par valganciclovir compte tenu d'un greffon CMV⁺ pour un receveur CMV⁻. Il ne prend pas sa prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Vous disposez des éléments suivant :

- constantes : PA 130/80 mmHg, FR 30 cycles/min, SpO₂ 92 % sous oxygénothérapie à haut débit, température 39 °C ;
- cliniquement : polypnéique, tirage sus-claviculaire ;
- GDS : pH = 7,50, PCO₂ 25 mmHg, PaO₂ 55 mmHg, HCO₃⁻ 20 mmol/L ;
- radiographie de thorax : syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral ;
- ECBC : examen direct en bactériologie négatif, antigénuries légionelle et pneumocoque négatives ; sérologies *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* prélevées et en attente ;
- antibiothérapie probabiliste par céfotaxime + spiramycine débutée depuis 48 heures.

Compte tenu du contexte, quelle pathologie devez vous évoquer ? Comment faire le diagnostic ? Quelles thérapeutiques devez-vous mettre en place ?

IV. Quels traitements d'urgence administrer sans délai ?

A Les traitements d'urgence concernent les infections bactériennes de l'immunodéprimé.

La prise en charge initiale doit comprendre :

- hospitalisation le plus souvent ; il faut envisager facilement le transfert en secteur de soins intensifs-réanimation ;
- un isolement protecteur chez les patients neutropéniques ;
- une antibiothérapie probabiliste large spectre en urgence après prélèvement microbiologique ;
- ne pas oublier de traiter un foyer profond et/ou de retirer le matériel infecté, en fonction des points d'appel : ablation de PAC, drainage urinaire d'une pyélonéphrite obstructive, etc.

Prise en charge en ambulatoire

Un patient présentant une neutropénie fébrile peut être pris en charge en ambulatoire, à condition de réunir tous les critères suivants :

- âge < 65 ans ;
- neutropénie attendue brève, inférieure à 8 jours ;
- PNN > 100/mm³ ;
- **absence de signe de gravité** ;
- absence de foyer documenté, notamment pulmonaire ou cutané ;
- absence de comorbidité associée ;
- absence d'antibiothérapie récente ;
- absence d'intolérance digestive ;
- présence d'un accompagnement à domicile ;
- contact avec un médecin spécialiste référent possible à tout moment ;
- bonne compréhension.

Encadré 44.3

Cas particuliers

Antibiothérapie de la neutropénie fébrile

B Dans le cadre de la neutropénie fébrile < 7 jours, le traitement de première intention consiste en :

- une antibiothérapie large spectre, le plus souvent active sur *Pseudomonas aeruginosa* : pipéracilline-tazobactam, céphalosporines (céfépime, ceftazidime), pénèmes ;
- si prise en charge ambulatoire : antibiothérapie orale par amoxicilline-acide clavulanique, ± ciprofloxacine (réévaluation précoce nécessaire).

Dans le cadre d'une neutropénie fébrile > 7 jours, le traitement de première intention doit en outre comporter :

- une hospitalisation systématique ;
- un isolement protecteur ;
- ± amikacine, à discuter en fonction de la gravité et de la fonction rénale ;
- ± molécules anti-SARM si point d'appel cutané, à choisir en prenant en compte la fonction rénale et les autres foyers associés.

Dans ce contexte, si la fièvre persiste plus de 3 jours, il est nécessaire de prendre en compte le risque fongique, nécessitant d'une part le prélèvement des biomarqueurs fongiques (bêta-D-glucane, antigénémie aspergillaire au minimum) et l'ajout d'un traitement antifongique empirique ou préemptif si présence de signes cliniques, radiologiques ou biologiques orientant plus spécifiquement vers une infection fongique invasive.

Il est important de tenir compte des antécédents bactériologiques du patient, notamment rechercher la notion de colonisation ou d'infection par bactérie multirésistante (BMR) et bactérie hautement résistante (BHR), afin de moduler l'antibiothérapie probabiliste, ainsi que des antibiothérapies antérieures. L'écologie des services où sont pris en charge les patients peut aussi impacter le choix de l'antibiothérapie.

Encadré 44.3 Suite.

Antibiothérapie de la splénectomie

L'antibiothérapie est urgente et doit couvrir les germes encapsulés. Elle doit être débutée après réalisation des

prélèvements microbiologiques. En cas de fièvre inexpliquée, on optera pour une antibiothérapie probabiliste comportant une céphalosporine de troisième génération en parentéral.

V. Prévention

B Elle est affaire de spécialistes, mais avoir quelques notions générales permet de considérer certains micro-organismes en cas de faille dans cette prophylaxie.

Chez les patients aplasiques après chimiothérapie ou greffe en hématologie, les schémas prophylactiques comportent des antifongiques pour le risque aspergillaire (par exemple, posaconazole) et des antiviraux pour le risque de réactivation des herpès virus, particulièrement le CMV. Ces protocoles varient en fonction du type d'hémopathie, du type de chimiothérapie et de greffe éventuelle.

Chez les patients sous immunosuppresseurs au long cours après une greffe d'organe solide, les protocoles comportent une prévention de la pneumocystose et de la réactivation de l'*herpes simplex*.

Chez les patients sous corticoïdes au long cours et chez les patients séropositifs pour le VIH et présentant moins de 200 lymphocytes CD4, la prophylaxie comporte une prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose (triméthoprime-sulfaméthoxazole en première intention).

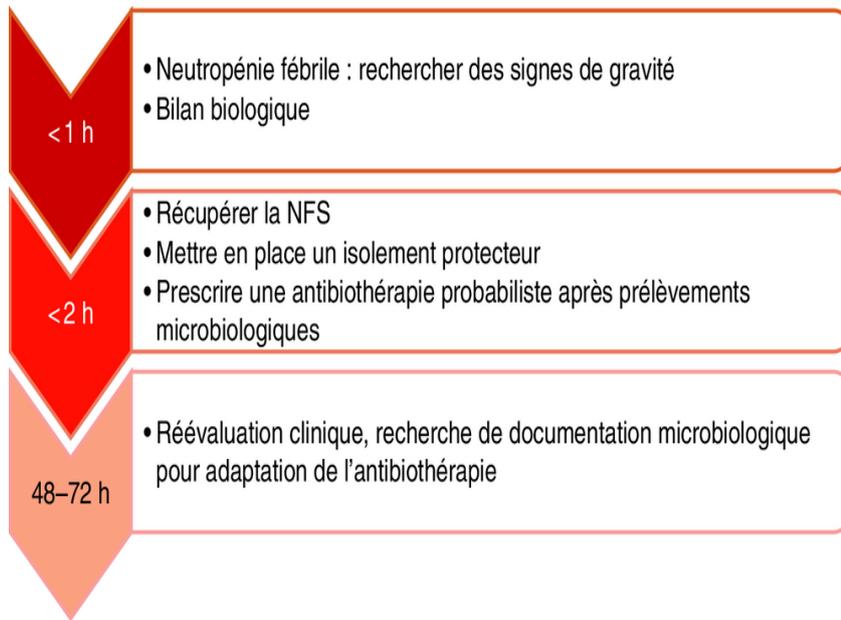
Enfin, chez les aspléniques, c'est le risque bactérien qui est couvert par une antibioprofylaxie, dont la durée et les modalités dépendent de l'âge et des signes d'hyposplénisme.

Tous ces patients doivent être à jour de leur calendrier vaccinal¹. La vaccination saisonnière contre la grippe est hautement souhaitable, y compris pour l'entourage de ces patients. On ajoutera pour les splénectomisés une vaccination antipneumococcique, antiméningococcique et anti-*Haemophilus influenzae*. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.

Les patients souffrant de déficits en immunoglobulines peuvent bénéficier de substitutions régulières d'immunoglobulines polyvalentes.

L'éducation thérapeutique des patients est essentielle : toute symptomatologie évocatrice d'infection (fièvre, frissons, altération de l'état général, symptôme inhabituel) doit amener à une consultation en urgence.

Tic-tac...



Une situation clinique... Deux prises en charge

Interne de garde dans les étages, Louise est appelée en hospitalisation d'hématologie pour Madame Z., 70 ans, en raison d'un pic fébrile à 39 °C à deux reprises à 4 heures d'intervalle.

Elle est prise en charge pour une induction d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un contexte de leucémie aiguë myéloïde. Elle n'a aucun autre antécédent.

Constantes : pression artérielle 130/80 mmHg, SpO₂ 94 % sous O₂ 2 litres/min, FR 18 cycles/min, température 39 °C.

Où Louise ne fait pas bien...

Louise se rend au chevet de Madame Z. L'examen cardiorespiratoire et abdominal est sans particularité. Madame Z. se plaint d'avoir froid, elle ne la découvre pas plus.

Elle prescrit une radiographie de thorax, une NFS.

La radiographie de thorax est sans particularité, la formule retrouve une neutropénie profonde avec 50 PNN/mm³.

Louise prescrit un isolement protecteur et une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique.

Où l'on peut faire confiance à Louise

Louise se rend au chevet de Madame Z., l'examen cardiorespiratoire et abdominal est sans particularité. Elle ne s'en satisfait pas. Elle retrouve notamment un orifice de PAC rouge et inflammatoire. Elle prescrit alors une NFS, une paire d'hémocultures différentielles sur veine périphérique et sur le PAC en complément d'un bilan microbiologique complet. Elle perfuse la patiente sur voie périphérique et condamne l'utilisation du PAC. Elle prescrit un isolement protecteur et une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline-tazobactam et vancomycine.

Elle retournera voir la patiente 2 heures plus tard, afin de s'assurer de la bonne tolérance hémodynamique, après avoir appelé son sénior pour confirmer sa prise en charge et discuter de l'organisation de l'ablation du PAC.

Réponses aux quiz

Quiz 1

Monsieur B. n'est pas à prendre comme un patient standard : du fait de sa drépanocytose, il est considéré comme asplénique (asplénie fonctionnelle). Il convient alors de rechercher de manière systématique une infection à germes encapsulés. La prise en charge consistera en :

– un interrogatoire : histoire de la maladie, vérification du statut vaccinal concernant le pneumocoque, l'*Haemophilus*

- influenzae* et le méningocoque et la prise d'une antibioprofylaxie par pénicilline V ;
- un examen clinique : recherche de choc septique, examen cutané à la recherche d'un purpura fulminans ;
 - un traitement : introduire en urgence une antibiothérapie ciblant les germes encapsulés par amoxicilline-acide clavulanique en pré-hospitalier ou une céphalosporine de troisième génération en intra-hospitalier ;
 - à distance de l'infection : compléter le calendrier vaccinal si besoin, ± mettre en place une antibioprofylaxie.

Quiz 2

Devant une radiographie de thorax retrouvant un discret infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral, un contexte de greffe rénale récente, la mauvaise compliance à la chimioprofylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®), l'absence d'antibioprofylaxie, la négativité de la recherche de bactéries intracellulaires atypiques, la dissociation radioclinique, vous devez évoquer la pneumocystose.

Pour la mettre en évidence, vous devez envoyer en mycologie un crachat profond ou un lavage broncho-alvéolaire pour un examen direct à la recherche de kystes à la coloration argentique et en immunofluorescence, ± PCR pneumocystose. Pour rappel, le *Pneumocystis jirovecii* n'est pas cultivable. Le direct est très souvent négatif dans le cadre de pneumocystose chez un patient non VIH en raison d'une moindre charge fongique.

La prise en charge consistera en la mise en place d'un traitement curatif par triméthoprime-sulfaméthoxazole per os ou IV pendant 3 semaines. L'intérêt d'une corticothérapie adjuvante n'est pas établi dans la pneumocystose du patient non VIH.

À distance de l'infection, il faudra également mettre en place une prophylaxie secondaire par triméthoprime-sulfaméthoxazole en relais du traitement curatif.

e-learning CEMIR

La vidéo « Fièvre chez l'immunodéprimé » est accessible par ce QR code :



Entraînement

DP 1

Une patiente de 63 ans consulte aux urgences pour une dyspnée.

Elle est suivie depuis 3 ans pour un myélome multiple, actuellement en troisième ligne de traitement par lénalidomide associée à une corticothérapie discontinuée à fortes doses. Son traitement habituel ne comporte que des antalgiques de palier 3 (oxycodone à libération immédiate et prolongée). Au cours des 6 derniers mois, elle a présenté des épisodes infectieux mineurs après chimiothérapie, traités par antibiotiques en ambulatoire. Elle rapporte une dyspnée d'effort évoluant rapidement vers une dyspnée de repos en 72 heures, associée à une toux sèche. Elle est vaccinée contre le SARS-CoV-2 et la grippe saisonnière, et dit avoir gardé ses petits-enfants en bas âge une semaine auparavant. Elle a consulté son médecin traitant il y a 48 heures qui a introduit un traitement par amoxicilline-acide clavulanique.

Les paramètres vitaux sont : température 38,3 °C, fréquence cardiaque 110/min, pression artérielle 140/80 mmHg, fréquence respiratoire 32/min, SpO₂ en air ambiant 82 %. Il existe un tirage des muscles sternocléidomastoïdiens, et l'auscultation trouve des râles crépitants diffus. Il n'existe ni œdème des membres inférieurs, ni signe de phlébite, ni signe de congestion droite. L'examen cutané est sans particularité.

Les gaz du sang artériels prélevés immédiatement à l'arrivée de la patiente (à considérer en air ambiant car l'oxygénothérapie vient tout juste d'être introduite) montrent : pH = 7,54, PaCO₂ 28 mmHg, PaO₂ 48 mmHg, HCO₃⁻ 23,6 mmol/L, SaO₂ 80 %.

Le reste du bilan montre :

- NFS : GB 4,9 G/L dont 4,5 polynucléaires neutrophiles, 0,2 monocytes et 0,2 lymphocytes, hémoglobine 10 g/dL,

plaquettes 154 G/L ;

- créatinine 121 $\mu\text{mol/L}$, TP 80 %, TCA 36/33 s ;
- PCR rapide grippe, SARS-CoV-2, VRS négatives.

Une radiographie thoracique est réalisée.

A Question 1 – QRU

Quel type d'administration d'oxygène débutez-vous immédiatement en premier aux urgences ?

- A O₂ 2 litres/min aux lunettes
- B O₂ 15 litres/min au masque haute concentration
- C O₂ 5 litres/min au masque haute concentration
- D intubation et ventilation mécanique

B Question 2 – QRM

L'évolution ventilatoire est rapidement défavorable avec apparition d'une hypoxémie réfractaire malgré une FiO₂ à 100 % sous ventilation non invasive. La patiente est alors intubée et sédatur pour permettre une ventilation mécanique invasive. Un scanner pulmonaire est réalisé sans injection, en coupes millimétriques.



Quelle(s) anomalie(s) est (sont) présente(s) ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

- A intubation sélective
- B verre dépoli
- C condensation alvéolaire
- D épaississement des septa
- E opacités en rayon de miel

B Question 3 – QRPL

Parmi les pathogènes ci-dessous, quels sont les cinq que vous devez évoquer pour expliquer ce tableau clinico-radiologique ?

- A *Streptococcus pneumoniae*
- B *Pseudomonas aeruginosa*
- C *Pneumocystis jirovecii*

- D *Candida albicans*
- E *Legionella pneumophila*
- F *Mycoplasma pneumoniae*
- G *Aspergillus fumigatus*
- H *Mycobacterium tuberculosis*
- I *Nocardia*
- J *herpes simplex virus*
- K cytomégalovirus
- L *Neisseria meningitidis*

B Question 4 – QRM

Quel(s) traitement(s) anti-infectieux proposez-vous en première intention ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

- A céfotaxime
- B pipéracilline-tazobactam
- C spiramycine
- D cotrimoxazole
- E voriconazole

B Question 5 – QRM

Vous évoquez notamment une pneumocystose pulmonaire.

Quelles techniques diagnostiques microbiologiques sont pertinentes pour explorer une potentielle infection à *Pneumocystis jirovecii* ?

- A hémocultures
- B coloration de Gomori-Grocott sur un prélèvement respiratoire (LBA ou expectoration)
- C coloration de Ziehl-Neelsen sur un prélèvement respiratoire (LBA ou expectoration)
- D PCR *Pneumocystis* sur un prélèvement respiratoire (LBA ou expectoration)
- E culture fongique d'un prélèvement respiratoire (LBA ou expectoration)

Les corrigés sont à retrouver page 953.