

ITEM 191

Fièvre chez un immunodéprimé

- I. Fièvre chez le patient neutropénique
- II. Fièvre chez un patient porteur d'un déficit de l'immunité humorale
- III. Fièvre chez un patient présentant un déficit de l'immunité cellulaire

Situations de départ

- 2 Diarrhée.
- 16 Adénopathies unique ou multiples.
- 17 Amaigrissement.
- 20 Découverte d'anomalie à l'auscultation pulmonaire.
- 21 Asthénie.
- 44 Hyperthermie/ fièvre.
- 58 Splénomégalie.
- 163 Expectorations.
- 178 Demande, prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique.
- 179 Réaction inflammatoire sur pièce opératoire, biopsie.
- 180 Interprétation d'un compte rendu d'anatomopathologie.
- 182 Analyse de la bandelette urinaire.
- 186 Syndrome inflammatoire aigu ou chronique.
- 188 Découverte de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) sur un crachat.
- 190 Hémoculture positive.
- 193 Analyse de l'électrophorèse des protéines sériques.
- 203 Élévation de la protéine C-réactive (CRP).
- 216 Anomalies des leucocytes.
- 231 Demande d'un examen d'imagerie.
- 255 Prescrire un anti-infectieux.
- 279 Consultation de suivi d'une pathologie chronique.
- 291 Suivi du patient immunodéprimé.
- 311 Prévention des infections liées aux soins.
- 322 Vaccinations de l'adulte et de l'enfant.
- 352 Expliquer un traitement au patient.
- 354 Évaluation de l'observance thérapeutique.

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

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
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	

Pour comprendre

A La fièvre aiguë de l'immunodéprimé est une situation fréquente et potentiellement grave. Elle signe généralement l'existence d'une infection et impose rapidement la mise en œuvre d'un traitement approprié à la symptomatologie et au germe en cause. Elle ne doit jamais être considérée comme banale et nécessite une surveillance rapprochée, au moins quotidienne, de l'évolution. Une aggravation de la symptomatologie et/ou une inefficacité du traitement nécessitent de nouvelles explorations, généralement en hospitalisation.

B Il est important de comprendre que la démarche diagnostique dépend du contexte d'immunodépression. Les germes à l'origine d'un sepsis ne sont ainsi pas les mêmes en cas de déficit portant sur les lymphocytes T, les lymphocytes B ou les polynucléaires neutrophiles.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de dégager les premiers éléments de la prise en charge. Ils visent à préciser ou analyser :

- les caractéristiques de la fièvre : caractère isolé ou non, délai d'apparition (moins de 5 jours ou plus), caractéristiques cliniques, signes de gravité (tachycardie > 120/min, polypnée > 24/min, troubles de conscience, déshydratation, etc.);
- le type de déficit immunitaire présenté par le patient : si le patient est sous immunosuppresseur, la date du début du traitement est à préciser; il faut également rechercher si le patient reçoit ou non une prophylaxie anti-infectieuse comme du Bactrim® en cas de déficit lymphocytaire T;

- la notion d'antécédents d'épisodes infectieux bactériologiquement documentés : ce paramètre est important, notamment lors de la prise en charge d'une neutropénie post-chimiothérapie, les patients pouvant rester colonisés par les germes à l'origine d'un précédent épisode infectieux;
- l'existence de facteurs mécaniques favorisant, comme la présence d'un cathéter veineux central, qui est un élément important de l'orientation thérapeutique.

Au terme de ce recueil d'informations et en fonction de la symptomatologie clinique, on peut alors orienter le diagnostic vers les probables germes responsables, afin de déterminer les explorations et les traitements appropriés.

I. Fièvre chez le patient neutropénique

A. Contexte

A La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1\,500/\text{mm}^3$ mais le risque infectieux est majeur si $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$.

La définition d'une neutropénie fébrile associe :

- fièvre : température $\geq 38\text{ }^\circ\text{C}$ à deux reprises ou pendant plus d'1 heure ou toute température $\geq 38,3\text{ }^\circ\text{C}$;
- polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 0,5\text{ G/l}$.

Il s'agit d'une **urgence thérapeutique**.

B Les neutropénies sont essentiellement observées à la suite de traitement par chimiothérapie d'un cancer, tumeur solide ou leucémie. Il existe une période de neutropénie plus ou moins longue lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Certains médicaments peuvent, enfin, présenter une toxicité conduisant à une agranulocytose.

B. Pathogènes

La durée de la neutropénie est un élément essentiel pour apprécier le risque microbiologique. Les neutropénies de courte durée (moins de 7 jours) sont associées à des infections à entérobactéries et à streptocoques.

Les neutropénies prolongées (plus de 7 jours) exposent par ailleurs à des infections par *Pseudomonas aeruginosa* et à des infections fongiques (*Aspergillus* ou *Candida*) si la neutropénie est profonde.

A Les trois principales portes d'entrées infectieuses chez le neutropénique fébrile sont :

- respiratoire;
- tube digestif (de la bouche à l'anus);
- peau, favorisée par les abords veineux (cathéter veineux périphérique et central).

C. Symptomatologie clinique et prise en charge

B Certains examens microbiologiques sont systématiques :

- hémocultures aéro-anaérobies périphériques et centrales si cathéter veineux central avant toute antibiothérapie;
- examen cytobactériologique des urines (ECBU);

- examens complémentaires biologiques : NFS, TP, TCA, fibrinogène, ionogramme, fonction rénale et hépatique, CRP;
- examens complémentaires d'imagerie : radiographie de thorax de face ou scanner thoracique sans injection.

Certains examens seront réalisés en fonction d'un point d'appel :

- examen cytobactériologique des crachats (ECBC), prélèvement nasopharyngé pour PCR des virus respiratoires en période épidémique si symptômes respiratoires;
- si diarrhée :
 - coproculture;
 - recherche de *Clostridium* si antibiothérapie préalable.

La persistance de la fièvre à 48 heures d'une antibiothérapie probabiliste doit faire réaliser :

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'un foyer infectieux profond;
- une antigénémie aspergillaire et *B/D*-glucanes, hémocultures mycologiques pour appuyer une suspicion d'infection fongique (aspergillose) si neutropénie ≥ 7 jours.

La prise en charge dépend du contexte :

- chez un patient autonome sans signe de gravité avec une durée de neutropénie estimée à moins de 7 jours, la prise en charge est ambulatoire par une antibiothérapie orale associant amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine; une hospitalisation est requise en cas de persistance de la fièvre après 3 jours;
- chez un patient avec une neutropénie de plus de 7 jours, l'hospitalisation est nécessaire pour réaliser une antibiothérapie couvrant *Pseudomonas aeruginosa* (céfépime ou association pipéracilline-tazobactam); des signes de gravité imposent l'adjonction d'un aminoside.

En cas de suspicion d'infection, de cathéter central ou devant des signes d'infection cutanée ou des tissus mous, il faut ajouter un traitement par glycopeptides (vancomycine).

La persistance de la fièvre conduit à chercher une aspergillose (antigénémie aspergillaire, tomodensitométrie thoracique) chez un patient présentant une neutropénie chronique.

Il est important de retenir deux autres points dans la prise en charge d'une fièvre chez un patient neutropénique :

- l'origine infectieuse de la fièvre est rarement documentée et le traitement antibiotique doit être arrêté lors de la sortie d'aplasie;
- lorsque l'épisode fébrile a été précédé d'infections bactériologiquement documentées, l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les germes précédemment isolés.

A À noter que si les infections fongiques s'observent régulièrement chez les patients neutropéniques (PNN $< 0,5$ G/l) plus de 7 jours (aspergillose, candidémie), d'autres contextes exposent à des infections par ces pathogènes. Ainsi, les infections fongiques invasives surviennent également chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque :

- **B** cathéter vasculaire central (nutrition parentérale) (candidémie);
- colonisation préalable (candidémie);
- antibiothérapie antérieure (candidémie);
- chirurgie abdominale lourde (candidémie);
- insuffisance rénale (candidémie);
- séjour prolongé en réanimation (candidémie);
- toxicomanie IV (candidémie);
- corticothérapie (candidémie, pneumocystose...);
- infection par le VIH avec $CD4 < 200/mm^3$ (candidémie, pneumocystose);
- infection par le VIH avec $CD4 < 100/mm^3$ (cryptococcose);
- patient allogreffé (candidémie, pneumocystose, aspergillose...).

II. Fièvre chez un patient porteur d'un déficit de l'immunité humorale

A. Contexte

Le déficit peut être au premier plan et déjà connu ou être révélé par l'infection.

B. Pathogènes

Les principaux germes retrouvés ici sont les bactéries extracellulaires encapsulées, particulièrement *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, ainsi que les *Neisseriae* dans les déficits en complément.

C. Déficiences en anticorps

Lors des déficits en gammaglobulines, l'infection s'installe principalement dans la sphère ORL ou le poumon, et est généralement purulente. Il peut s'agir d'une sinusite, d'une ethmoïdite, d'une mastoïdite, d'une otite, d'une pleurésie ou encore d'une pneumopathie franche lobaire aiguë. Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée en urgence, soit ciblant le pneumocoque (amoxicilline), soit éventuellement plus large (céphalosporines de troisième génération de type céfotaxime ou ceftriaxone).

D. Asplénisme

La fièvre chez un patient asplénique est une urgence thérapeutique du fait du risque d'OPSI (*Overwhelming Post-Splenectomy Infection*) : tableau d'infection fulgurante, le plus souvent à pneumocoque.

En cas de fièvre inexplicée chez un patient asplénique, une antibiothérapie active sur les bactéries encapsulées doit être débutée en urgence après les prélèvements microbiologiques adaptés : céphalosporines de troisième génération parentérale (céfotaxime, ceftriaxone).

La prévention du risque infectieux chez le patient inclut :

- vaccinations : si splénectomie : au moins 2 semaines avant la splénectomie ou au moins 2 semaines après si splénectomie en urgence :
 - antipneumococcique : vaccin conjugué 13-valents puis vaccin polysaccharidique 23-valents au moins 2 mois après le vaccin conjugué puis 5 ans après ;
 - antiméningococcique : tétravalent ACYW135 et B ;
 - anti-*Haemophilus B* : 1 seule injection ;
 - ne pas oublier le calendrier vaccinal usuel (pas de contre-indication vaccinale chez l'asplénique) ;
- antibioprophylaxie par pénicilline V (oracilline) pendant 2 ans après une splénectomie chez l'adulte ;
- éducation du patient : consultation en cas de fièvre, vaccination, carte de splénectomisé.

E. Déficits en complément

Les défauts autosomiques récessifs en C2, C3, C4 et en facteurs H et I entraînent des infections bactériennes récurrentes, alors que ceux des composés du complexe d'attaque membranaire (C5 à C9) et les défauts en properdine liés à l'X entraînent uniquement des infections invasives à *Neisseria*.

C La cause actuelle la plus fréquente de fièvre associée à un déficit du complément est liée à l'utilisation d'anticorps thérapeutiques anti-C5 (éculizumab, Soliris®) qui bloquent le complexe d'attaque membranaire C6-C7-C8.

III. Fièvre chez un patient présentant un déficit de l'immunité cellulaire

A. Contextes

A Les trois situations les plus classiques sont :

- la greffe d'organe ;
- l'infection par le VIH ;
- **B** les traitements immunosuppresseurs hors greffe.

C Cependant de nombreuses situations peuvent s'accompagner d'un déficit de l'immunité cellulaire :

- des déficits secondaires : de plus en plus fréquents, suite à l'administration d'un traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune ou une transplantation d'organe. Il est important de savoir que les corticoïdes, même à petites doses (5 mg par jour), dépriment le système immunitaire lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée. Il faut citer évidemment ici également l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- des déficits héréditaires de l'immunité cellulaire, rares.

B. Pathogènes

B Dans les déficits immunitaires cellulaires, les infections sont assez polymorphes, impliquant des virus (herpèsvirus), des bactéries intracellulaires (*Mycobacterium tuberculosis*, mycobactéries atypiques), des parasites (*Toxoplasma gondii*) ou des champignons (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida*). Le déficit immunitaire est rarement isolé et peut s'associer en fonction du contexte à un certain degré de déficit humoral, notamment au cours de l'infection par le VIH, ou touchant les neutrophiles, par exemple dans les suites d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En fonction du contexte, les infections attendues peuvent être différentes.

C. Patient transplanté d'organe

L'infection est, chez ces patients, la première complication du traitement. Le type d'infection dépend de son délai de survenue par rapport à la date de la transplantation.

1. Phase précoce

Pendant la phase précoce qui couvre le premier mois et surtout les 15 premiers jours suivant la greffe, les infections sont le plus souvent nosocomiales. Il s'agit de pneumopathies postopératoires, d'infections urinaires sur sonde urétérale ou d'infections sur cathéter.

2. Phase intermédiaire

La phase intermédiaire concerne les mois 2 à 6, en particulier les 3 premiers mois. Le déficit de l'immunité cellulaire est alors majeur, lié au traitement. Les infections sont, en l'absence de prophylaxie, liées à deux germes opportunistes majeurs : *Pneumocystis jirovecii* et le cytomégalovirus.

3. Phase tardive

Six mois après la transplantation, le déficit immunitaire est moindre, sauf chez les patients chez qui la reconstitution immunitaire après déplétion T par globulines antithymocytaires reste très incomplète.

Les infections opportunistes sont moins fréquentes, mais peuvent s'observer plusieurs années après la greffe sous forme de pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* (surtout en cas d'administration prolongée de corticoïdes), d'infection ou de réinfection tardive à CMV, d'abcès cérébraux (*Nocardia*, *Aspergillus*, très rarement toxoplasmose).

La survenue d'une fièvre prolongée peut également révéler une tuberculose ou un syndrome lymphoprolifératif B lié au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Les infections communautaires sont plus fréquentes.

C Il est à noter que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques prédispose par ailleurs à une fréquence accrue d'infection par *Aspergillus*, notamment respiratoire, du fait des épisodes de neutropénie prolongée et des effets secondaires de l'irradiation corporelle totale sur le parenchyme pulmonaire.

D. Patient sous traitement immunosuppresseur (hors greffe)

B Les patients sous traitement immunosuppresseur sont exposés aux mêmes types d'infections que les patients greffés (cf. [Annexe](#) consacrée aux immunosuppresseurs et biothérapies).

L'utilisation de plus en plus large de thérapies ciblées, notamment d'anticorps anti-cytokines, peut induire des risques infectieux spécifiques. Ainsi, les anticorps ciblant le TNF, très largement utilisés au cours notamment de la polyarthrite rhumatoïde, exposent à des risques spécifiques, en particulier à des infections tuberculeuses imposant leur dépistage (intradermoréaction, production d'interféron par IGRA : *Interferon Gamma Release Assay*) lors de la mise en place de ce traitement.

C Toutefois, ce dépistage peut être pris en défaut. Un grand nombre de thérapies ciblées sont en cours de développement, ce qui exige d'être attentif aux recommandations de prophylaxie et de surveillance spécifiques de chacune d'entre elles.

B Enfin, il faut rappeler que les corticoïdes administrés de manière chronique (prise de 20 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 15 jours) induisent un déficit immunitaire T. Ces médicaments, même lorsque la durée de traitement est courte, peuvent être à l'origine d'une anguillulose maligne associant une fièvre, des diarrhées, des douleurs abdominales et des signes extradiigestifs avec notamment une atteinte pulmonaire, tableau dont le pronostic est assez sévère. Cela impose le traitement de principe de ce pathogène avant l'introduction d'un traitement par corticoïdes chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie, même plusieurs années auparavant.

E. Prophylaxie

La prévention des infections est un élément important de la prise en charge des déficits immunitaires. Cette prévention tient compte de la fréquence et de la sévérité des infections attendues, mais également de la toxicité des médicaments utilisés. Par ailleurs, outre l'utilisation de médicaments, le recours à la vaccination doit être envisagé chaque fois que cela est possible.

L'existence d'un déficit immunitaire est une contre-indication à la vaccination avec un vaccin atténué. Cependant, la vaccination contre la fièvre jaune n'est contre-indiquée chez le sujet infecté par le VIH qu'en cas d'un taux de CD4 inférieur à 0,2 G/l.

L'existence d'un déficit immunitaire diminue l'efficacité des autres vaccins qui, même si leur efficacité est diminuée, ont cependant un intérêt important (vaccinations antigrippale ou antipneumococcique). Lorsque la mise en place d'un traitement immunosuppresseur peut être planifiée, il convient de vacciner le patient au moins 2 semaines avant le début de celui-ci.

Les vaccinations peuvent être envisagées 3 mois après l'arrêt d'un traitement par corticoïdes si celui-ci comporte une dose supérieure à 20 mg d'équivalent-prednisone par jour pendant plus de 15 jours.

Points clés

- La fièvre est un symptôme fréquent chez les sujets immunodéprimés et peut être liée à une infection grave.
- Les tableaux cliniques et les pathogènes sont variables selon que le déficit immunitaire est cellulaire, humoral ou lié à une neutropénie.
- La fièvre est une urgence thérapeutique chez le patient immunodéprimé et doit conduire à une évaluation clinique rapide, la réalisation de prélèvements microbiologiques et la mise en place d'un traitement.
- La fièvre des patients neutropéniques est rarement documentée et relève d'une antibiothérapie probabiliste.
- La prophylaxie passe par les vaccinations et/ou une antibioprofylaxie adaptée au type de déficit immunitaire.