

## Chapitre 2 : Fièvre et infections

### **La fièvre motif de consultation aux urgences**

Cette question a fait l'objet d'un travail dans le service de l'Institut Jules Bordet (1). Il y a eu plus de 400 visites au cours d'une année (2008) au service des urgences pour épisode fébrile. **Un quart étaient en relation avec des neutropénies fébriles.** La principale pathologie qui ressort est le cancer du sein chez la femme au stade localisé et en phase thérapeutique curative. Il s'agit de complications dues à des chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes dont la toxicité hématologique est importante. La fièvre était la plainte principale chez ces patients dans environ 80% des cas, qu'ils fussent neutropéniques ou non. L'anamnèse révélait dans plus de 85% des cas des plaintes localisées et des signes cliniques étaient présents dans 75%. Une chimiothérapie était en cours dans 55% des cas chez les patients non-neutropéniques. Après l'examen clinique à l'admission, seuls 5% des patients ne présentaient pas de problème orientant vers la cause de la fièvre.

Dans les neutropénies fébriles, 88% avaient un **score MASCC** (2) de faible gravité. Ce score permet de proposer une prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile s'il est élevé (supérieur à 21). Le principal diagnostic retenu en salle d'urgences, pour les neutropénies fébriles, était l'infection ORL ou buccodentaire et pour les patients non-neutropéniques, une infection respiratoire. Il y avait cependant une large variété de causes possibles. Des antibiotiques ont été instaurés chez quasiment tous les patients avec une neutropénie fébrile et chez 2/3 des non-neutropéniques. Cette antibiothérapie était orale chez la moitié des patients avec neutropénie fébrile et chez 40% de ceux avec une fièvre sans neutropénie. L'évolution a nécessité une admission chez plus de 90% des patients avec neutropénie fébrile et 70% des patients non-neutropéniques. Environ 4% des patients ont été directement admis en soins intensifs. Le taux de décès dans les deux groupes était de 8%. Le diagnostic final reposait pour les neutropénies fébriles, sur des infections microbiologiquement documentées dans 53 % des cas, des bactériémies dans 29% et des infections cliniquement documentées dans 46%. Une infection a été documentée dans 72% des cas. Le principal foyer clinique était respiratoire. Un algorithme a été proposé pour la prise en charge du patient ambulatoire en cas de neutropénie fébrile.

### **Epidémiologie du sepsis**

Une étude de registre américaine réalisée sur plus de 20 ans (3) montre **l'importance du sepsis chez les patients cancéreux.** L'origine de l'infection est respiratoire dans près de la moitié des cas en cas de cancer pulmonaire et elle est génito-urinaire en cas de cancer du sein ou de la prostate ou abdominale pour les tumeurs du système digestif. Bien que le taux de sepsis reste élevé chez les patients cancéreux, on note une diminution de la mortalité au cours du temps passant d'un taux de 40% à un peu plus de 20% en 20 ans. En cas de cancer, on note un risque de décès doublé par rapport à un patient sans comorbidité.

Une autre étude épidémiologique américaine montre un **risque de décès accru en cas de sepsis survenant dans un contexte oncologique** (4). L'étude porte sur un total de 1.104.363 hospitalisations pour sepsis en 2013-2014. La mortalité hospitalière dans les sepsis liés au cancer était de 27,9% contre 19,5% dans ceux non liés au cancer. Le sepsis lié au cancer était associé à une augmentation absolue ajustée de la mortalité hospitalière allant de 2,2% à 15,2% par rapport au sepsis du non-cancéreux. La différence de mortalité était plus importante chez les jeunes adultes et diminuait avec l'âge. 23,2% des patients sortis d'un sepsis lié au cancer ont été réhospitalisés dans les 30 jours, contre 20,1% pour un sepsis non lié au cancer ( $p < 0,001$ ).

### **Neutropénie fébrile**

Une étude prospective française (5) a montré une mauvaise prise en charge de la neutropénie fébrile en pratique courante. Cette étude multicentrique a mis en évidence que le traitement réalisé était rarement en adéquation avec les recommandations de pratique clinique, que ce soit

dans le sepsis sévère ou chez les patients à faible risque. Par contre, la prise en charge était meilleure en cas de haut risque en n'étant adéquate que dans 68% des cas.

Le principe du traitement de la neutropénie fébrile repose sur l'administration d'une **antibiothérapie empirique basée sur un pari antibiotique**. La prise en charge **va dépendre du risque évalué par le score MASCC** (6,7). D'autres scores existent comme celui de Talcott (8) ou le CISNE (9). **En cas de risque faible**, on peut proposer une **antibiothérapie orale** à base de ciproxine et amoxicilline – clavulanate (10). Cette approche nécessite d'une part un bon suivi ambulatoire et d'autre part l'administration possible d'antibiotiques par voie orale, ce qui n'est pas le cas en cas de troubles digestifs. Dans ce cas, on passera à une antibiothérapie intraveineuse. Chez les **malades à haut risque**, on donnera d'emblée une **antibiothérapie par voie intraveineuse** après documentation microbiologique (11). Différents antibiotiques peuvent être donnés : pipéracilline/tazobactam, carbapénème ou céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération. Le germe qui doit être visé par cette antibiothérapie empirique est le ***Pseudomonas aeruginosa***. C'est en effet le grand tueur dans la neutropénie fébrile. Cependant, les infections peuvent être dues à de nombreuses autres bactéries.

La situation sera évaluée après 3 à 5 jours d'antibiothérapie empirique. En cas de bonne réponse au traitement, on poursuivra pendant quelques jours le traitement en l'adaptant éventuellement à la documentation microbiologique. En cas de persistance de la fièvre, il faudra envisager des causes d'échec du traitement, d'origine infectieuse, comme un germe résistant aux antibiotiques, une infection à staphylocoque résistant à la méthicilline une infection fongique, un foyer profond non drainé ou l'infection d'une prothèse comme un cathéter intraveineux. Il ne faut pas non plus négliger les causes de fièvre non infectieuses comme une maladie thrombotique, une fièvre médicamenteuse ou le cancer sous-jacent.

### **Infections en rapport avec l'immunodépression**

Le patient cancéreux présente des **déficits de son système immunitaire** (12), qu'il s'agisse de la **fonction phagocytaire** dont le plus bel exemple est la neutropénie, de **l'immunité cellulaire** en rapport avec l'affection néoplasique le traitement immunosuppresseur ou une corticothérapie ou de **l'immunité humorale** mettant le patient fonctionnellement en état d'asplénie comme un myélome multiple. En cas de déficit de la fonction phagocytaire, ce sont surtout les infections bactériennes à cocci à Gram positif et à bacilles à Gram négatif d'origine digestive qui sont en cause, ou moins souvent des infections fongiques de type candidose ou aspergillose voire virales comme l'herpès simplex. En cas de déficit de l'immunité cellulaire, on se trouve souvent face à des germes rarement en cause dans des infections ordinaires comme des bactéries atypiques, des mycobactéries, une pneumocystose, des infections virales comme le cytomégalovirus. En cas de déficit de l'immunité humorale, ce sont surtout les germes encapsulés qui sont en cause comme le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*.

Un cas particulier est celui de la **greffe de cellules souches allogéniques** où on distingue différentes périodes à risque après la réalisation de la greffe. Après le traitement myéloablatif, pendant la phase d'aplasie correspondant en pratique aux 15 premiers jours, on a le même risque que pour une neutropénie fébrile. Dans la deuxième partie de premier mois, il y a risque d'infections bactériennes et fongiques qui s'étend pendant toute la phase aigüe jusqu'au jour 100. Ensuite viennent les infections virales et notamment des lymphoproliférations liées au virus d'Epstein-Bar.

### **Les grands opportunistes**

Les grands opportunistes peuvent être des **virus** comme **l'herpès zoster** responsable d'une varicelle (le fait d'avoir déjà fait une varicelle ne protège pas d'une récidive en cas d'une immunosuppression) et le **cytomégalovirus** (13,14) qui peut être tératogène pour du personnel soignant féminin porteur d'une grossesse.

On peut également avoir des **infections à champignons** et notamment à candida (15). Le **candida** peut donner des infections superficielles comme un muguet de la sphère oropharyngée ou une œsophagite mycotique. Il peut également être source d'une fongémie avec la formation d'abcès profonds comme d'une candidose hépatosplénique ou une endophtalmite.

Un autre champignon très pathogène est **l'aspergillus** (16,17). Chez l'immunodéprimé, l'aspergillus est responsable d'infections invasives qui se manifestent par une fièvre ne répondant pas aux antibiotiques antibactériens. Le diagnostic est souvent établi grâce à une tomodensitométrie thoracique avec l'apparition de nodules aux bords flous en verre dépoli qui vont se creuser et donner des images en grelot. L'aspergillose peut se disséminer dans d'autres organes dont le cerveau. Le diagnostic répond à différents critères et chez l'immunodéprimé profond, il faudra envisager rapidement la mise sous antimycotique spécifique.

Le ***Pneumocystis jiroveci*** est une infection mycotique très particulière pouvant donner des pneumopathies interstitielles diffuses (18,19). Les images sont en verre dépoli et peuvent aboutir à des lésions en rayon de miel le diagnostic repose sur le lavage broncho-alvéolaire et le traitement sur l'administration haute dose de cotrimoxazole.

Il peut également y avoir une série d'atteintes cérébrales liées à des germes opportunistes comme l'aspergillus, le toxoplasme (ce germe peut être tératogène chez la femme enceinte) ou le poliomavirus JK responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive.

Les points principaux de ce chapitre sont :

- Le sepsis est une complication importante et fréquente chez le patient cancéreux.
- Le risque de décès est accru en cas de sepsis survenant dans un contexte oncologique.
- La neutropénie fébrile est la principale urgence oncologique. Sa prise en charge repose sur l'administration d'une antibiothérapie empirique basée sur un pari antibiotique et l'évaluation du risque par un score comme le MASCC.
- Le patient cancéreux présente des déficits de son système immunitaire : fonction phagocytaire (comme la neutropénie), immunité cellulaire, immunité humorale. Ces déficits prédisposent à des infections à germes particuliers et opportunistes.
- Les principaux opportunistes sont le cytomégalovirus, le Candida, l'Aspergillus, le Pneumocystis.

#### Références

1. Debey C, Meert AP, Berghmans T, Thomas JM, Sculier JP. La fièvre chez les patients se présentant aux urgences d'un hôpital cancérologique : place de la neutropénie fébrile. RevMedBrux. 2011 Mar;32(0035-3639 (Print)):74–82.
2. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(0732-183X):3038–51.
3. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest. 2006 Jun;129(0012-3692 (Print)):1432–40.

4. Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, Prescott HC. Epidemiology and Outcomes of Cancer-Related Versus Non-Cancer-Related Sepsis Hospitalizations\*: *Crit Care Med*. 2019 Oct;47(10):1310–6.
5. André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R68.
6. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *AnnIntensive Care*. 2011;1(2110-5820 (Electronic)):22.
7. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *AnnOncol*. 2011 Nov;22(1569-8041 (Electronic)):2358–65.
8. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of Early Discharge for Low-Risk Patients With Febrile Neutropenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3977–83.
9. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465–71.
10. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794–810.
11. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Apr;102(4):349–59.
12. Blot F. Pronostic des infections en oncohématologiePrognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Réanimation*. 2003 May;12(3):235–47.
13. Frange P, Leruez-Ville M. Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalovirus – état des lieux et perspectives. *Réanimation*. 2016 Jan;25(1):123–31.
14. Hantz S, Alain S. Infections à cytomégalovirus. *Rev Prat*. 2019;69:301–6.
15. Champion EW, Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
16. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Med Baltim*. 2000 Jul;79(0025–7974):250–60.
17. Blanchard E, Gabriel F, Jeanne-Leroyer C, Servant V, Dumas P-Y. Aspergillose pulmonaire invasive. *Rev Mal Respir*. 2018 Feb;35(2):171–87.
18. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *NEnglJMed*. 2004 Jun 10;350(1533–4406):2487–98.

19. Rouyer M, Stoclin A, Blanc F-X. La pneumocystose chez le patient adulte non infecté par le VIH. *Rev Mal Respir.* 2015 Dec;32(10):985–90.