

Chapitre 10. Immunodépression et infections chez le neutropénique.

Support Care Cancer (1997) 5:234–240
© Springer-Verlag 1997

ORIGINAL ARTICLE

T. Berghmans
F. Crokaert
E. Markiewicz
J. P. Sculier

Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital

Table 1 Documented pathogens in positive blood cultures ($n=45$)

Pathogen	Pulmonary	Urinary	Skin	Central venous catheter	Other	Not identified	Total
<i>Streptococcus</i> spp.	1	2	–	–	–	7	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	–	1	2	–	2	5
Coagulase-negative staphylococcus	–	–	–	2	–	5	7
<i>Corynebacterium</i> spp.	–	–	–	–	–	3	3
<i>Escherichia coli</i>	2	–	–	–	1	2	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	–	–	–	–	–	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	–	–	–	–	–	2
Other <i>Pseudomonas</i> spp.	–	–	–	–	–	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	–	–	1	–	–	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	–	–	1	–	–	2
Other aerobic Gram-negative bacilli	–	–	–	1	–	–	1
<i>Candida</i> spp.	–	1	–	3	–	1	5
Total	9	3	1	10	1	21	45

Table 2 Documented pathogens with negative blood cultures ($n=118$)

Pathogen	Pulmonary	Urinary	Ear, nose and throat	Skin	Other	Total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	—	—	—	—	2
Other <i>Streptococcus</i> spp.	3	2	—	1	1	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	1	—	1	2	14
Coagulase-negative staphylococcus	3	1	—	1	—	5
<i>Corynebacterium</i> spp.	—	—	—	1	—	1
<i>Escherichia coli</i>	2	11	—	1	—	14
<i>Klebsiella</i> spp.	5	3	—	—	—	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	—	1	—	3
Other <i>Pseudomonas</i> spp.	3	—	—	1	—	4
<i>Haemophilus</i> spp.	4	—	—	—	—	4
Other aerobic Gram-negative bacilli	5	1	—	1	1	8
<i>Clostridium difficile</i>	—	—	—	—	5	5
Other anaerobic species	2	—	—	2	—	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	—	—	—	—	1
<i>Pneumocystis carinii</i>	2	—	—	—	—	2
<i>Trichomonas vaginalis</i>	—	—	—	—	2	2
<i>Candida albicans</i>	1	—	10	1	—	12
Other <i>Candida</i> spp.	—	1	5	—	—	6
<i>Aspergillus</i> spp.	4	—	—	—	—	4
Herpes viruses	0	—	11	1	—	12
Total	48	21	26	12	11	118



VARICELLE (Herpes zoster)

Nos moyens de défense

- 1^{ère} ligne : défenses non spécifiques
- 2^{ème} ligne : défenses immunitaires innées
- 3^{ème} ligne : défenses immunitaires adaptatives

1^{ère} ligne : les défenses non spécifiques

- **Obstruction viscérale néoplasique** : elle entraîne une colonisation de zones de l'organisme habituellement stériles et peut être source d'infections bactériennes et mycotiques.
- **Atteinte des barrières anatomiques** : cathéters, actes invasifs, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie sont sources de lésions muqueuses et cutanées qui prédisposent à des infections bactériennes, herpétiques ou à Candida.

2^{ème} ligne : défenses immunitaires innées

- Cellules phagocytaires (récepteurs toll-like) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes (polynucléaires)
- Cellules NK (interféron γ)
- Cytokines inflammatoires (fièvre et inflammation): $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6
- Récepteurs toll-like (production cytokines, phagocytose) : TLR4 (LPS BGN), TIR (récepteurs toll-interleukine 1) (bactéries, virus)
- Complément (voies des lectines et alternes) : vasodilatation, chimiotaxisme, opsonisation bactériennes, lyse, activation phagocytose
- **Neutropénie** : définie comme un taux de polynucléaires circulants $< 1.000/\text{mm}^3$, elle est due soit à l'effet aplasiant du traitement anticancéreux, soit à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules néoplasiques. Elle prédispose surtout aux infections bactériennes et mycotiques.
- **Splénectomie** : elle prédispose à des infections à bactéries encapsulées (comme le pneumocoque) qui peuvent être fulgurantes.

3^{ème} ligne : défenses immunitaires adaptatives

- Acteurs cellulaires : lymphocytes T et B via cellules présentatrices d'antigènes et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH I (CD8+) ou II (CD4+)
- Acteurs humoraux : anticorps (Ig M, G, E et D)
- **La déficience des cellules T** : cette atteinte de l'immunité cellulaire se rencontre dans les lymphomes, certaines leucémies et lors de traitements comme la corticothérapie, la chimiothérapie ou les greffes de moelle osseuse. Elle prédispose à une large gamme d'infections dont la listériose, la pneumocystose et l'infection à CMV.
- **La déficience des cellules B** : elle se rencontre dans certaines hémopathies malignes (myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique) ou lors de certaines thérapies (corticoïdes, chimiothérapie) et prédispose surtout aux infections bactériennes.

Tableau 1

Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

	Complications infectieuses
Déficit de la fonction phagocytaire Neutropénie	Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...)
	Infections fongiques: candidose, aspergillose, (± mucormycose)
	Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial
Déficit de l'immunité cellulaire	Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries
	Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose
	Infections virales: herpès-simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus, Herpesvirus type 6, virus Epstein-Barr; adénovirus.
Déficit de l'immunité humorale/asplénie	Bactéries, en particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i>), <i>M. catarrhalis</i> , ...
	Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus.
	Infections parasitaires: babésiose (<i>asplénie</i>)

La neutropénie fébrile

Définition

= fièvre de plus de 38,5°C en une prise (ou de 38°C à 3 reprises sur moins de 24 heures) dans un contexte de neutropénie (PN < 1000/mm³ ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm³)

- sévère si PN < 100/mm³

Attitude

- examen clinique :
 - rechercher un foyer : pharyngite (! herpès), dentaire, mucosite, anorectal (TV, TR), pulmonaire, urinaire, digestif (diarrhée, typhlite), cutané (! *ecthyma gangrenosum* par *Pseudomonas*; Herpès zoster, maculopapules en cas de candidémie ...), sinusite, infection sur cathéter (! PAC)
 - rechercher signes hémorragiques liés à une éventuelle thrombopénie associée
- faire d'office RX thorax, hémocultures, EMU + culture, frottis de gorge, EHC, biologie (ionogramme, fonction rénale ...)
- suivre la température (non rectale) toutes les 3h



Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

Principes du traitement

- Évaluer le risque par le score MASCC

Caractéristiques	Poids
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie fébrile avec des symptômes modérés	3
Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé)	3
Age < 60 ans	2
TOTAL (compris entre 0 et 26)	

si faible risque (score MASCC \geq 21)

- une antibiothérapie orale à large spectre peut être proposée en ambulatoire dans des centres expérimentés
 - par exemple ciproxine 2 x 750 mg/j + amoxicilline-clavunamate 3 x 500 mg/j ou moxifloxacine 400 mg/j

si risque élevé

- Envisager isolement en chambre individuelle (masque, blouse, lavage des mains) – *mesure discutée*
- **initialement** : à débiter juste après la réalisation des hémocultures
 - association b-lactamine à large spectre (céphalosporine ou Tienam^R ou Méronem^R ou Tazocin^R) + aminoside (Amikacine-Amukin^R), à adapter aux données cliniques
 - les aminoglycosides seront évités les 8 premiers jours suivant un traitement par cisplatine (risque de toxicité du traitement)
- **tardivement** (> 3e-4e jour) si la fièvre persiste : envisager
 - antibiothérapie par vancomycine (staphylocoque non couvert)
 - couverture empirique d'une mycose
 - fièvre liée aux médicaments
 - fièvre néoplasique

TABLEAU I

Posologies d'antibiotiques classiquement utilisées chez le patient neutropénique ayant une fonction rénale normale [13]

Molécule	Doses
Céfépime	2 g IV toutes les 8-12 heures
Pipéracilline-tazobactam	4 g/500 mg IV toutes les 6-8 heures
Ceftazidime	1-2 g toutes les 8 heures ou dose de charge de 2 g, puis 6 g IVSE par 24 heures
Imipénème	500 mg toutes les 6 heures à 1 g toutes les 6-8 heures, jusqu'à 50 mg/kg/jour 1 g IV toutes les 6-8 heures pour les patients graves
Méropénem	0,5-1 g IV toutes les 8 heures 1 g IV toutes les 8 heures pour les patients graves
Amikacine	15-20 mg/kg IV 1 fois par jour 25-30 mg/kg/jour pour les patients graves
Gentamycine, tobramycine	3-5 mg/kg IV 1 fois par jour 7-8 mg/kg/j pour les patients graves
Vancomycine	15-20 mg/kg/jour toutes les 8-12 heures, ou dose de charge de 15 mg/kg/j IV, puis 30-60 mg/kg IVSE par 24 heures Dose de charge de 25-30 mg/kg pour les patients graves
Teicoplanine	6-12 mg/kg IV toutes les 12 heures de j1 à j4 puis 6-12 mg/kg/jour
Ciprofloxacine	400 mg toutes les 8-12 heures
Colimycine	75 000-150 000 UI/kg par 24 heures en 3 fois

La fièvre chez les patients se présentant aux urgences d'un hôpital cancérologique : place de la neutropénie fébrile

*Febrile neutropenia at the emergency department of a
cancer hospital*

**C. Debey^{1,2}, A.-P. Meert¹, T. Berghmans¹, J.-M. Thomas² et
J.-P. Sculier¹**

¹Unité des Soins Intensifs médico-chirurgicaux et Urgences oncologiques & Oncologie Thoracique,
Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'ULB, ²Département de Médecine générale, ULB

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 74-82

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

	Neutropénies fébriles	Non neutropéniques
Nombre de patients	76	237
Nombre d'épisodes fébriles	88	320

Observations récoltées sur l'année 2008

Tableau 2 : Caractéristiques de la consultation.

	Neutropénies fébriles (N = 88)	Non neutropéniques (N = 320)	P
Motif de consultation :			
• Fièvre plainte principale	74 (84,1 %)	227 (70,9 %)	0,013
• Fièvre plainte associée	14 (15,9 %)	93 (29,1 %)	
Médiane température (°C)*	38,1 (35,6-40)	37,9 (34-40,2)	
Température ≥ 38,5 °C	29 (35,4 %)	83 (30,3 %)	
Frissons	33 (60 %)	117 (59,4 %)	
Plaintes focalisées à l'anamnèse	78 (88,6 %)	280 (87,5 %)	0,77
Signes à l'examen physique	65 (73,9 %)	244 (76,3 %)	0,64
Ni plainte focalisée ni signe physique	5 (5,7 %)	19 (5,9 %)	0,92
Chimiothérapie en cours	77 (87,5 %)	181 (56,9 %)	

Tableau 3 : Examens biologiques en salle d'urgences.

	Neutropénies fébriles (N = 88)	Non neutropéniques (N = 320)
Médiane globules blancs	919,5 (10-18.300)	8.405 (1.040-110.000)
Médiane neutrophiles absolus	175 (0-498)	6.135 (530-42.280)
Médiane CRP (mg/l)	58,3 (1-333,5)	68,3 (1,1-341,1)
CRP < 10 mg/l	7 (8 %)	25 (8 %)
Score MASCC :		
• ≥ 21	78 (88,6 %)	NA
• < 21	10 (11,4 %)	NA
NA : non applicable.		

Tableau 5 : Diagnostic en salle d'urgences.

	Neutropénies fébriles (N = 88)	Non neutropéniques (N = 320)
Infection avec foyer :	54 (61,4 %)	214 (67,3 %)
• Infection respiratoire	12 (22,2 %)	66 (30,8 %)
• Infection cutanée	4 (7,4 %)	29 (13,6 %)
• Infection ORL ou bucco-dentaire	21 (38,9 %)	17 (7,9 %)
• Infection urinaire	8 (14,8 %)	30 (14 %)
• Infection digestive	5 (9,3 %)	32 (15 %)
• Infection DAVI	1 (1,9 %)	4 (1,9 %)
• Infection articulaire	0 (0 %)	2 (0,9 %)
• Péricardite	0 (0 %)	1 (0,5 %)
• Collection surinfectée	0 (0 %)	7 (3,3 %)
• Virose	3 (5,6 %)	26 (12,1 %)
Infection sans foyer	33 (37,5 %)	0 (0 %)
Cause non infectieuse	1 (1,1 %)	22 (6,9 %)
Fièvre d'origine indéterminée	0 (0 %)	82 (25,8 %)

Tableau 6 : Traitement instauré en salle d'urgences.

	Neutropénies fébriles (N = 88)	Non neutropéniques (N = 320)	P
Type de traitement :			< 0,00001
• Antibiothérapie	83 (94,3 %)	201 (63,2 %)	
• Autre	5 (5,7 %)	117 (36,8 %)	
Voie d'administration des antibiotiques :			0,036
• Orale	43 (51,8 %)	77 (38,3 %)	
• Intraveineuse	40 (48,2 %)	124 (61,7 %)	

Tableau 7 : Evolution des patients.

	Neutropénies fébriles (N = 88)	Non neutropéniques (N = 320)	P
Destination :			< 0,0005
• Domicile	8 (9,1 %)	82 (25,6 %)	
• Hospitalisation :			
- Salle	76 (86,4 %)	212 (66,3 %)	
- Soins intensifs	4 (4,5 %)	11 (3,4 %)	
• Sortie exigée	0 (0 %)	12 (3,8 %)	
• Transfert	0 (0 %)	3 (0,9 %)	
Médiane durée d'hospitalisation	6 (1-90)	7 (1-92)	
Evolution en fin d'hospitalisation :			
• Domicile	73 (92,4 %)	196 (87,9 %)	
• Décès	6 (7,6 %)	18 (8,1 %)	
• Transfert	0 (0 %)	9 (4 %)	
Nous n'avons pas de données concernant l'évolution en fin d'hospitalisation d'un des patients neutropéniques. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 79 hospitalisations.			

Tableau 8 : Diagnostic en fin d'hospitalisation pour les neutropénies fébriles (N = 80).

Infection :	58 (72,5 %)		
	Microbiologiquement documentée 31 (53,4 %)	Hémoculture + 9 (29 %)	Cliniquement documentée 27 (46,6 %)
• Respiratoire	8 (25,8 %)	2 (22,2 %)	6 (22,2 %)
• Digestive	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (7,4 %)
• Cutanée	2 (6,5 %)	0 (0 %)	2 (7,4 %)
• ORL ou bucco-dentaire	1 (3,2 %)	1 (11,1 %)	12 (44,4 %)
• Urinaire	11 (35,5 %)	0 (0 %)	1 (3,7 %)
• DAVI	2 (6,5 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)
• Bactériémie isolée	4 (12,9 %)	4 (44,4 %)	0 (0 %)
• Collection surinfectée	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
• Péricardite	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
• Mixte	2 (6,5 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)
• Virose	1 (3,2 %)	0 (0 %)	4 (14,8 %)
Cause non infectieuse	0 (0 %)		
Fièvre d'origine indéterminée	22 (27,5 %)		

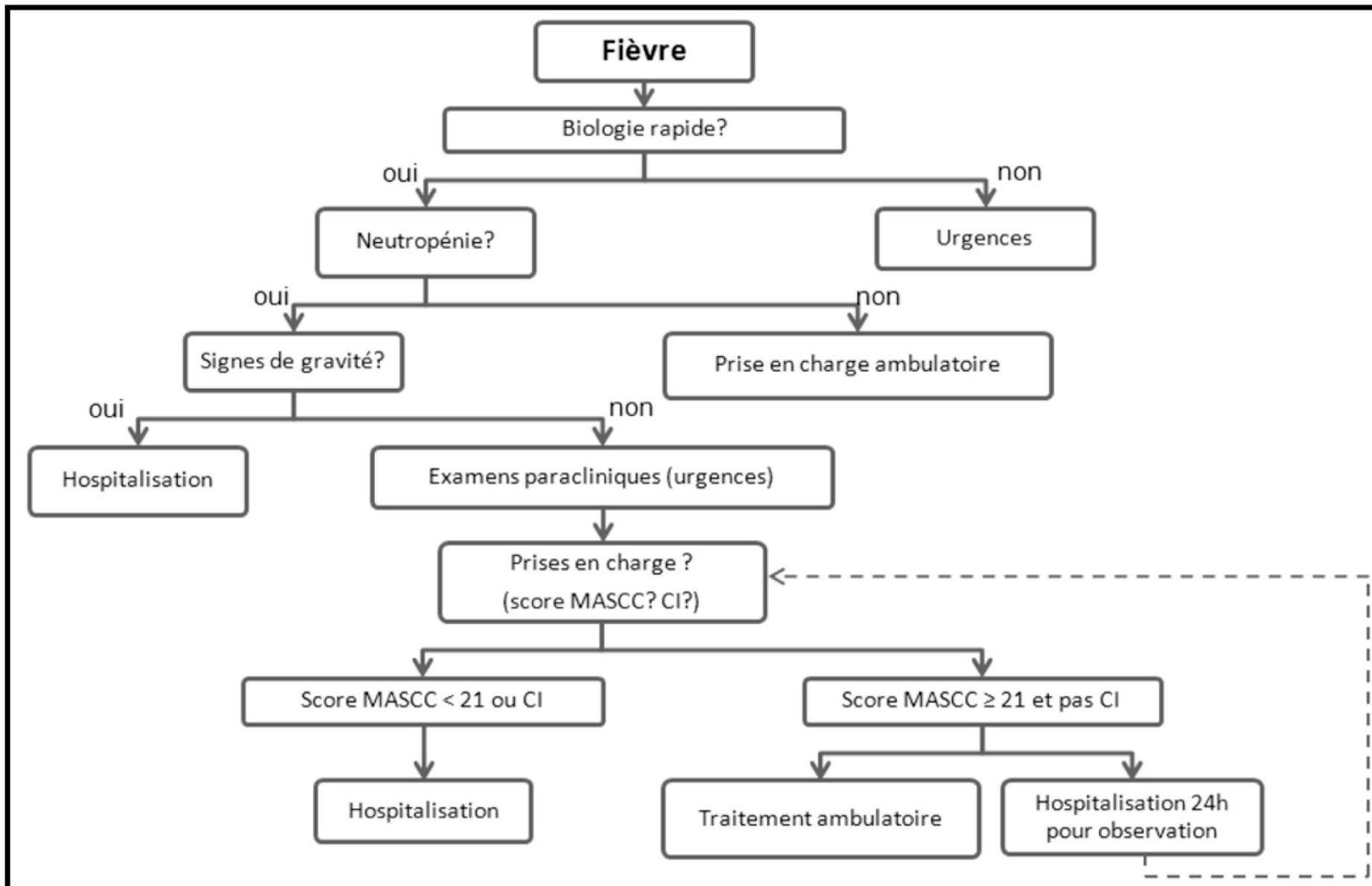
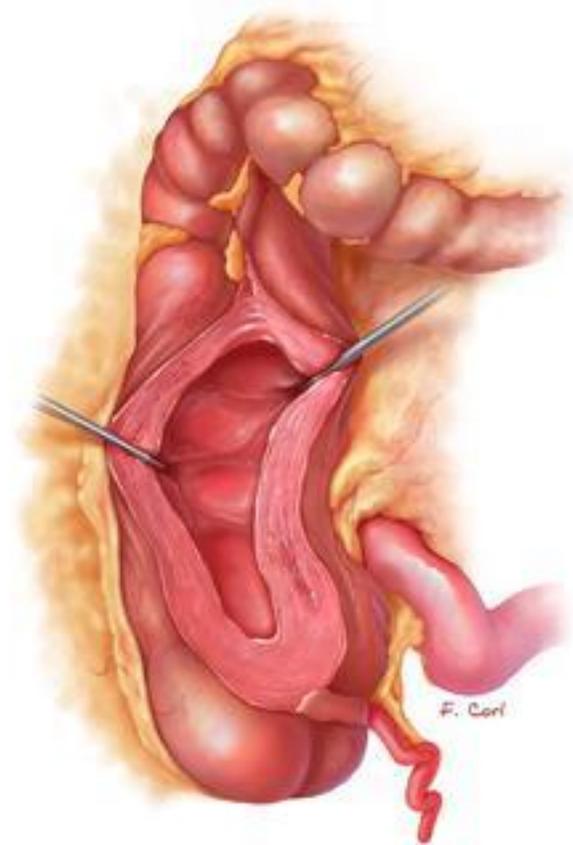


Figure : Algorithme proposé pour la prise en charge du patient ambulatoire avec une neutropénie fébrile. CI : contre-indications.

L'entérocolite du neutropénique : la principale cause d'abdomen aigu en soins intensifs oncologiques

TYPHLITE



Caractéristiques

- principale cause d'abdomen aigu observée chez le neutropénique
- encore appelée entérocolite nécrosante, colite agranulocytaire ou typhlite (en cas d'atteinte du caecum)
- mortalité de 20 à 60 % selon les séries

Tableau clinique

très variable:

- neutropénie fébrile
- diarrhée aqueuse
- douleurs abdominales diffuses ou localisées
- complications : perforation digestive, abcès, *pneumatosis intestinalis*, hémorragie digestive, obstruction, sepsis et choc septique

Mise au point

- abdomen à blanc
- échographie abdomen
- TDM abdomen
- hémocultures: positives dans 30 à 40 % des cas

diagnostic d'exclusion en fait : exclure la pancréatite, la candidiase hépatique, la diverticulite, la perforation digestive, l'obstruction colique, l'infarctus splénique, la cholécystite lithiasique, l'appendicite, la gastrite ...

Ne pas oublier les champignons pathogènes

- Dans une série de 50 patients, une **aspergillose digestive** a été retrouvée chez 11 patients dont neuf à l'autopsie.
- Dans une série de 134 patients admis en soins intensifs avec une entérocolite du neutropénique patients avec une mortalité hospitalière de 38,8 % (20), un pathogène a été documenté chez 81 patients dont 17 **infections fongiques** (20 %).



Approche thérapeutique

conservatrice si possible :

- mise au repos digestive : aspiration digestive, alimentation parentérale
- antibiothérapie i.v. à large spectre (couvrant les anaérobies) et, si pas de réponse, envisager antifongiques
- examens radiologiques (TDM, écho) répétés avec ponction transpariétale des collections identifiées ou intervention chirurgicale en cas de complication ou de sepsis prolongé de plus de 24 h