

Infection chez la personne fragile

1. Généralités

L'attribut de patient fragile est aujourd'hui souvent utilisé pour caractériser le risque infectieux de certains malades. Cette notion de fragilité inclut des populations très diverses telles que les patients d'âges extrêmes ou souffrant de comorbidités sévères. La plupart de ces conditions expose à des infections plus sévères du fait de limitations des capacités d'adaptation physiologique. La représentation microbiologique revêt le spectre des germes communautaires responsables des infections dans la population générale. Les recommandations d'antibiothérapie traitent ce sujet en proposant le plus souvent une extension du spectre microbiologique couvrant plus largement les germes communautaires.

Ce chapitre est centré sur les patients présentant un certain degré d'immunodépression. Le statut d'immunodéprimé est défini par la présence d'une maladie ou d'un traitement qui modifie la réponse immunitaire de telle sorte qu'il augmente le risque infectieux aux germes communautaires mais également aux germes opportunistes ou usuellement non pathogènes.

1.1. Organisation de la défense anti-infectieuse

1.1.1. *Barrières anti-infectieuse*

L'interface entre le milieu extérieur et l'organisme est le premier lieu de défense contre les microorganismes responsables d'infections. Les mécanismes de défense sont à la fois mécaniques (barrière physique que constituent la peau et les muqueuses, les tractus respiratoire, digestif et urinaire) et biologiques avec la production de substances limitant l'infection (mucus, protéines induisant la clairance des microorganismes).

1.1.2. *Réponse immunitaire innée*

L'organisme dispose d'un arsenal de défense aspécifique cellulaire et humoral. La réponse de la phase aiguë se développe indépendamment du microorganisme causal. L'organisation de ces mécanismes compose la réponse immunitaire innée. La présence d'une agression va induire libération des cytokines pro-inflammatoires (parmi lesquelles IL-1, IL-6, TNF- α , interféron- γ) par les macrophages et les lymphocytes

activés et les cellules endothéliales (IL-8). Ces facteurs solubles vont attirer vers le foyer infectieux polynucléaires neutrophiles et macrophages qui vont, d'une part, libérer des antibiotiques naturels par dégranulation et, d'autre part, phagocyter et détruire les microorganismes.

1.1.3. Réponse immunitaire adaptative

Le système d'immunité innée collabore avec le système adaptatif. Les antigènes issus de la dégradation des microorganismes sont présentés par les cellules de l'immunité innée au système adaptatif. Les lymphocytes B produisent des anticorps dirigés contre les antigènes. Les anticorps se lient aux cibles antigéniques et contribuent à éradiquer les microorganismes en attirant les leucocytes. Les anticorps activent également le système du complément, détruisant les parois cellulaires des agents infectieux. Les anticorps favorisent l'opsonisation par la fixation à la membrane de protéines (telles que le facteur du complément C3b) et la phagocytose.

1.2. Définition des populations

Il n'existe pas de consensus formel sur la définition de l'immunodépression. Les aspects pratiques de la définition sont la nécessité d'explorations microbiologiques spécifiques, d'antibiothérapie spécifiques, éventuellement de traitements adjuvants spécifiques.

1.2.1. Facteurs de risque pouvant causer l'immunodépression

Prenant en compte ces caractéristiques, les maladies en cause sont les cancers évolutifs, les hémopathies malignes et le SIDA (syndrome de l'immunodéficience humaine). La corticothérapie, les chimiothérapies anticancéreuses ou non anticancéreuses sont responsables de neutropénie ou d'altération des fonctions lymphocytaires. De plus, certains patients cumulent plusieurs facteurs d'immunodépression (pathologie maligne, neutropénie, traitements lymphopéniants et corticoïdes). Ces patients immunodéprimés sont également fragilisés par de multiples autres facteurs qui peuvent participer au risque infectieux : âge avancé, comorbidités (diabète, insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire), dénutrition, fragilité des barrières cutanéomuqueuses et présence de corps étrangers (cathéters centraux, sonde urinaire à demeure, ...). Il est donc difficile de cibler un pathogène précis chez tel patient selon son type d'immunosuppression.

1.2.2. Infections opportunistes et nosocomiales

En plus des micro-organismes communautaires classiques, ces patients sont à risque de développer des infections opportunistes selon leur niveau d'immunosuppression et/ou nosocomiales de par leurs contacts

fréquents avec le milieu de soins. De plus, ces micro-organismes sont souvent multi-résistants du fait d'antibiothérapies répétées. Parmi les bactéries fréquemment en cause figurent des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp), des bacilles gram négatifs (BGN) non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*), des cocci gram positifs (CGP) (Staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp), et *Clostridium difficile*. Les infections virales sont également fréquentes et souvent plus virulentes (influenzae, para-influenzae, CMV, SARS-CoV-2, VZV, HSV...). Les infections fongiques sont plus rares et rarement du ressort de l'urgentiste à l'exception de la pneumocystose qui doit être évoquée chez certains patients présentant des facteurs de risques spécifiques et des images radiologiques caractéristiques.

Parfois les infections peuvent être mixtes avec une premier pathogène viral entraînant une surinfection bactérienne ou fongique. La prévalence et l'épidémiologie de ces microorganismes varient dans le temps et dépendent également des conditions environnementales (travaux, lieu d'habitation, contacts avec des milieux contaminés) et saisonnières (virus respiratoires), des prophylaxies anti-infectieuses, et de certains facteurs de risques (cathéters, corps étrangers, traitements associés).

1.2.3. Complexité des traitements

Toutes ces raisons font que le traitement anti-infectieux initial chez un patient immunodéprimé aux urgences est complexe. Ce d'autant plus que les symptômes cliniques peuvent être frustes, en cas de neutropénie, et/ou non spécifiques. De plus, de nombreux diagnostics différentiels non infectieux peuvent être en cause (progression tumorale chez les patients suivis pour un cancer, pathologie maligne de novo favorisée par l'immunodépression, toxicités immuno-induites (inhibiteurs des checkpoints, inhibiteurs de mTOR), maladie lymphoproliférative post-greffe, maladie du greffon contre l'hôte, toxicités post-radiques...). Enfin, les anti-infectieux peuvent parfois interagir avec certains traitements immunosuppresseurs du patient.

2. La pratique paramédicale pour les patients fragiles

Le patient fragile est un patient nécessitant une attention particulière et pour lequel la prise en charge aux urgences doit être rapide. Les signes infectieux sont parfois inconstants, rendant l'anamnèse réalisée dans la zone de triage essentielle. Chaque type de fragilité et chaque origine infectieuse nécessite des soins, des prélèvements et un suivi particulier. La nécessité d'un isolement protecteur est également importante à

déterminer dès l'arrivée du malade aux urgences. Une mesure des paramètres vitaux systématique et la connaissance de l'influence de l'immunosuppression sur ceux-ci est primordiale dans la prise en charge du patient immunosupprimé.

Le sujet âgé représente une entité fragile particulière car les troubles cognitifs peuvent impacter l'anamnèse et les signes de gravités sont plus difficile à déterminer sur base unique des paramètres vitaux, ceux-ci étant influencés par la physiologie du vieillissement (température basale basse, tension artérielle plus élevée, mobilité réduite) et la polymédication [1]. Les paramètres vitaux doivent être surveillés de manière régulière, discontinue ou avec un monitoring, tout en effectuant parallèlement une surveillance des signes cliniques et signes de gravité. Selon le contexte et afin d'accélérer et de faciliter la prise en charge d'aval, l'infirmier présent en zone de triage peut étendre l'investigation paraclinique à l'arrivée du patient : bilan biologique, hémocultures, prélèvement viral, bandelette urinaire [2]. Le site infectieux est souvent difficile à déterminer, surtout chez le patient neutropénique pour lequel la fièvre est bien souvent le seul symptôme. Le site d'infection conditionne néanmoins certains aspects de la prise en charge du patient immunosupprimé, notamment les examens paracliniques. Les prélèvements réalisés pour les patients immunosupprimés sont néanmoins souvent multiples.

2.1. Examens paracliniques habituels

De manière systématique, pour tous les patients immunosupprimés infectés, des prélèvements à l'admission du patient sont obligatoirement envisagés. La rapidité des prélèvements permet d'améliorer les trajets de soins des patients en déterminant rapidement la présence d'une neutropénie et permet l'administration rapide d'une antibiothérapie. L'objectif est l'administration de la première dose d'antibiotiques dans la première heure aux urgences. A chaque heure supplémentaire sans antibiothérapie, la mortalité à 28 jours augmente de 18 % [3]. Toute neutropénie avérée, suspectée et tout état fébrile chez un patient en cours de chimiothérapie ou souffrant d'une hémopathie maligne doit impérativement faire l'objet d'un contact médical immédiat et de l'installation du patient en zone d'isolement protecteur. Certains échantillons sont prélevés en fonction de l'anamnèse et le tableau clinique du patient (prélèvements cutanées, crachats, prélèvement nez/gorge, tests diagnostiques rapides/PCR pour les virus, radio de thorax).

2.1.1. Biologie sanguine

Au niveau du bilan sanguin, sont analysés : hémogramme, hémostase (TP, TCA, fibrinogène), ionogramme, fonction rénale (créatininémie, urée), bilan hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline), bilan inflammatoire (CRP, procalcitonine) et lactatémie. Le lactate artériel est analysé en cas de sepsis sévère.

Il est recommandé de ne pas prélever les biologies sanguines sur un cathéter veineux périphériques. Il est recommandé d'utiliser le matériel de prélèvement veineux périphérique (type ailette), idéalement dans le pli du coude.

2.1.2. Gazométrie et gaz du sang

La gazométrie est effectuée si la saturation en oxygène (SpO₂) est inférieure à 96 %. Concernant l'examen du gaz sanguin, il est nécessaire dans un premier temps d'effectuer le test d'Allen. Si la demande d'examen est à réaliser en air ambiant, il est nécessaire de retirer l'oxygène 10 minutes avant l'examen. La présence d'air dans la seringue, comme la mauvaise homogénéisation de l'échantillon, entraîne des résultats erronés.

2.1.3. Hémocultures

Les hémocultures sont réalisées par ponction veineuse périphérique. Le prélèvement sur un dispositif intraveineux périphérique est banni à l'exception de l'investigation d'une origine infectieuse liée à un dispositif intraveineux. En cas de prélèvements veineux associés, les hémocultures seront prélevées en premier.

Lors d'une période de décharge bactérienne, deux séries d'hémocultures sont à répéter. Pour les hémocultures différenciées, les prélèvements seront idéalement simultanés (maximum 10 minutes d'écart) sur le dispositif intraveineux central et sur un site périphérique. Le délai de positivité de la paire prélevée sur le dispositif intraveineux, comparativement à celle prélevée en périphérie, oriente sur l'implication du dispositif dans la bactériémie, sous réserve d'une quantité équivalente dans chaque paire. Dans le cas d'un délai de plus de 2h, le dispositif est suspecté d'infection.

2.1.4. Prélèvements urinaires

Plusieurs types de prélèvement et d'examen existent :

- **Bandelette Urinaire** : les urines sont recueillies dans un récipient propre et sec qui n'est pas nécessairement stérile. La bandelette y est trempée, puis lue à température ambiante après le temps

indiqué par le test. Dans un but de standardisation, l'utilisation d'automates lisant les bandelettes urinaires est de routine.

- Prélèvement d'urine au jet : ce type de prélèvement est réservé au patient autonome contrôlant sa miction. Il est utile de privilégier un prélèvement d'urines ayant séjournés quatre heures dans la vessie. La bonne collaboration du patient est essentielle pour ne pas contaminer le prélèvement. Les explications précises concernant le déroulement du recueil d'urines et l'asepsie doivent être rigoureuses.
- Prélèvement d'urine chez un patient porteur d'une sonde : ce type de prélèvement se fait après désinfection de l'embout de prélèvement et après un clampage de sonde en dessous de la fenêtre de prélèvement de 30 à 60 minutes.
- Prélèvement d'urine par sondage : dans la mesure du possible, le prélèvement par aller-retour est à éviter. Il est néanmoins acceptable chez la femme lorsque le recueil d'urine lors d'une miction est impossible. Chez l'homme, il est préférable d'utiliser le recueil par un collecteur pénien, voire un cathétérisme sus-pubien.

2.1.5. Coprocultures

Les coprocultures sont effectuées si le patient présente de la diarrhée. Les selles sont recueillies dès leur émission, une quantité équivalente au volume d'une noix sera prélevée, le pot est à usage unique non stérile. La partie mucopurulente ou sanglante est à privilégier. Une seule selle suffira pour le prélèvement bactériologique, mycologique et virologique. Tandis que pour la recherche de parasitologie, il sera nécessaire d'effectuer un examen des selles une fois par jour pendant 3 jours. Les selles devront être acheminés au laboratoire dans les 2 heures à température ambiante. Les selles pour examen parasitologie seront elles transmises le plus rapidement possible.

2.1.6. Examen cyto bactériologique des crachats et prélèvement naso-pharyngé et de gorge

Le recueil des expectorations s'effectue après lavage antiseptique puis rinçage de la cavité buccale. Le recueil doit provenir de l'arbre bronchique distal, soit de manière spontanée, soit provoquée (kinésithérapie ou expectoration induite par nébulisation de sérum salé hypertonique, NaCl 5 %, pendant 20 minutes

permettant de stimuler la toux). Le prélèvement est collecté dans un pot stérile et apporté au laboratoire dans les 2 heures [4].

Le prélèvement naso-pharyngé s'effectue sur le patient dont la tête est en hyper extension. L'écouvillon doit s'introduire dans le nez de manière horizontale sur 5 à 7 cm jusqu'à une butée pour ensuite écouvillonner par une rotation lente sur les parois nasales [4].

Concernant le prélèvement de gorge, plusieurs cas de figures sont à noter :

- Sans signe infectieux visible : balayage rapide des amygdales. Si elles ne sont pas visibles, introduction de l'écouvillon derrière la langue.
- En présence de points blancs : écouvillonnage sur cette zone.
- En présence de fausses membranes : écouvillonnage au pied des membranes. Le prélèvement d'une membrane est effectué si réalisable.

2.1.7. Prélèvement cutané

Ce prélèvement doit être effectué avant toute toilette et désinfection.

2.2. Gestion des cathéters centraux

2.2.1. Types de cathéters centraux

Il existe différents dispositifs mis en place dans le système veineux central : cathéter central à insertion périphérique (PICC line), chambre à cathéter implantable (CCI), cathéter veineux central (CVC) tunnélisé et non-tunnélisés et les cathéters spécifiques d'hémodialyse. Certains de ces dispositifs sont indiqués dans les situations d'urgence, lorsqu'un accès par voie veineuse périphérique est impossible ou dans un contexte de thérapie de courte, moyenne et longue durée selon le cathéter central choisi.

2.2.2. Risques d'infection

Afin de prévenir de manière optimale le risque infectieux et l'effraction des barrières stériles, il est recommandé d'avoir recours aux précautions de barrières maximales (champ, gants, masque et blouse stériles). Dans le cadre d'une insertion de CVC ne pouvant assurer le respect de la technique aseptique, notamment dans le cadre d'une insertion en situation d'urgence médicale, le cathéter doit être remplacé dès que possible dans les 48 heures suivant la pose [5,6]. Après la mise en place du cathéter, un pansement de couverture transparent semi-perméable et stérile est utilisé, ce dernier pouvant rester en place 7 jours. Des

compresses stériles peuvent être insérées lors d'un suintement ou d'un saignement local. Dans ce cas précis, le pansement sera à remplacer dans les 24 heures de la pose. Le risque d'infection augmente chaque jour de maintien du cathéter. Il est donc indispensable de réévaluer les indications de la voie veineuse centrale afin que le retrait soit le plus précoce possible.

Plusieurs points d'attention généraux sont à prendre en compte pour tout cathéter:

- Accès : douleurs, rougeur, écoulement.
- Trajet veineux : douleurs, induration.
- Pansement : fermé sur les 4 côtés, non taché, sec.
- Cathéters et tubulures: fixé, pas de couture, pas de tension.
- Robinets : étanche, flux correctement dirigé.

2.2.3. *Spécificité des chambres à cathéter implantable (CCI)*

Les patients oncologiques et immunosupprimés par leurs traitements, sont souvent porteur de CCI. Une précaution particulière est de mise lors de leur manipulation [7] :

- Port de gants stériles lors de la pose de l'aiguille de Huber, manipulation de la ligne de perfusion ou montage de la ligne au dernier moment.
- Manipulation avec une seringue de 10 ml afin d'éviter les surpressions. Vérification d'absence de douleurs à l'injection.
- Contrôle cutané en regard de la CCI.

Lors de l'utilisation de la CCI, la mise en place de l'aiguille s'effectue selon les directives suivantes :

- Désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique.
 - Installation du patient en position demi-assise
 - Découvrir largement le site de ponction.
 - Palper la chambre implantable afin repérer et évaluer la profondeur (aiguille adaptée). Vérifier également l'intégrité cutanée du site de ponction (inflammatoire, hématome ...)
 - En cas de CCI cicatrisé une application de Chlorhexidine alcoolique à 2 % de 15 secondes puis séchage de 30 secondes [8]. En cas de peau souillée utilisation d'un savon doux, nettoyer/rincer/sécher.
- Il est préférable d'éviter la pose d'une aiguille sur un site opératoire non encore cicatrisé, à défaut, il

est recommandé d'utiliser un savon doux pour le nettoyage puis désinfection avec un antiseptique aqueux.

- Tondre la zone d'insertion dans le sens du poil uniquement si la pilosité ne permet pas une bonne adhésion du pansement.
- Port d'un masque et d'une charlotte par l'opérateur, le patient portera également un masque s'il ne peut tourner sa tête ou si la situation le nécessite. La charlotte pour le patient sera nécessaire uniquement en cas de proximité importante entre le site d'injection et la chevelure.
- Ouvrir le set de désinfection et disposer l'ensemble du matériel de manière aseptique.
- Ouvrir 3 fioles de NaCl 0.9 % à l'aide de compresse stérile imbibées d'antiseptique et les positionner à proximité du set.
- Désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique et mettre les gants stériles.
- Purger le prolongateur et l'aiguille avec l'une des trois seringues.
- Antiseptie du lieu d'insertion à l'aide d'une pince stérile. Et mise en place du champ stérile.
- Saisir l'aiguille avec la main dominante, insérer celle-ci perpendiculaire au dispositif et non à la peau, jusqu'à ce qu'elle touche le fond du dispositif sans pression excessive.
- Ouvrir le robinet et rincer avec 3 ml de NaCl, vérification présence d'un reflux sanguin et rincer avec le reste du NaCl.
- Rincer de nouveau le dispositif avec 2 seringues de NaCl de 10 ml en procédant à un rinçage pulsé.
- Fermer le clamp ou le robinet permettant l'injection, afin de rabattre le champ stérile et appliquer de façon aseptique le pansement film polyuréthane (ou compresse et adhésif type méfix cf chapitre pansement). Compléter la fixation par un adhésif en cravate au de-là du pansement afin de limiter le risque de traction.
- Retirer les gants, le masque et se frictionner les mains [7].

2.3. Surveillance

La surveillance des paramètres vitaux (température, pouls, pression artérielle, saturation pulsée en oxygène, fréquence respiratoire, glycémie capillaire, douleur, conscience, diurèse) doit être systématique. Cette surveillance sera continue en espace de réanimation des urgences ou discontinue en chambre. Une

attention particulière doit être donnée au patient installé en zone d'isolement. Cet isolement ne peut en aucun cas diminuer la vigilance et le nombre de contacts pour le suivi des paramètres vitaux.

Afin de diminuer le risque d'infection nosocomiale, en parallèle de la réalisation des prélèvements selon les règles de bonnes pratiques, la désinfection des mains est essentielle avant et après chaque contact patient de même qu'entre les changements de site de prélèvement.

2.4. Gestion de l'isolement protecteur aux urgences

Ce type d'isolement concerne les patients présentant une immunodépression induite par un traitement diminuant la résistance à l'infection ou par une maladie évoluée. Dans le cadre d'une neutropénie, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit comme important le risque de développer une infection en dessous de 500 neutrophiles/mm³ et comme majeure en dessous de 100 neutrophiles/mm³, il est recommandé de placer le patient en isolement protecteur en dessous de 500 neutrophiles/mm³.

Le patient nécessitant ce type d'isolement est installé dans une chambre individuelle et ventilée. Idéalement, la chambre possède une antichambre, une ventilation à pression positive et un air filtré HEPA. Cette chambre individuelle doit préférentiellement être munie d'une salle de bains, ainsi que d'installations pour le lavage des mains. La porte doit être fermée en tout temps. Dans le cas de la présence d'une antichambre, pour un effet protecteur maximal, une seule porte devra être ouverte lors de l'entrée et la sortie.

En pratique quel que soit le profil d'immunodépression, il est important de faire son analyse de risque. Concernant l'aval, il sera recommandé selon l'analyse du risque une orientation spécifique, afin d'héberger le patient à risque élevé dans un secteur à environnement maîtrisé, dans une chambre individuelle avec traitement de l'air (Table 1) [9].

3. Les patients en neutropénie fébrile

3.1. Brefs aperçus

La neutropénie est une complication classique qui survient classiquement dans la semaine suivant une chimiothérapie cytotoxique. Plus rarement, elle peut compliquer d'autres traitements (immunosuppresseurs, antithyroïdiens, antibiotiques...) ou être chronique (aplasie médullaire idiopathique). La particularité, dans ce

contexte, est la diminution des défenses de l'hôte vis-à-vis de l'infection, par la conjonction d'une diminution quantitative du nombre de cellules impliquées dans l'immunité innée, de l'altération possible des fonctions bactéricides, et de la perte de l'intégrité de la barrière muqueuse, notamment au niveau digestif. Cette situation implique une présentation clinique différente et paucisymptomatique du fait de la diminution des phénomènes inflammatoires locaux, le risque de développement rapide et incontrôlable d'infection sévère, un inoculum microbien plus faible, la possibilité d'infections systémiques plurimicrobiennes, l'exposition à des pathogènes opportunistes.

Elle est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) $<500/\text{mm}^3$ mais il existe un risque infectieux plus important dès que les PNN sont inférieur à $1000/\text{mm}^3$ [10–12]. Ce risque est proportionnel à la profondeur de la neutropénie (neutropénie profonde si $<100/\text{mm}^3$) et à sa durée (prolongée si >7 jours) avec un risque plus important d'infection fongique [13,14]. La mortalité hospitalière des patients admis à partir des urgences pour une neutropénie fébrile varie de 4 [12] à 10% [15]. L'infection est microbiologiquement documentée dans 10% des cas, cliniquement documentée dans 30% des cas et la fièvre est d'origine indéterminée dans 60% des cas. La porte d'entrée est souvent la muqueuse digestive, buccale ou anale du fait de la toxicité liée aux chimiothérapies, la peau en raison de la présence de cathéters centraux, les voies respiratoires et, plus rarement, les voies urinaires [16].

3.2. Epidémiologie

Les micro-organismes identifiés sont le plus souvent bactériens ou viraux et, beaucoup moins souvent, fongiques. Parmi les bactéries, l'épidémiologie s'est modifiée au cours des dernières années à la faveur des cocci gram positifs (CGP) et notamment des staphylocoques en raison de l'utilisation croissante d'antibioprophylaxies anti-bacilles gram négatifs (BGN) avec des fluoroquinolones et de cathéters centraux [16]. Mais la proportion de CGP/BGN peut varier d'un centre à l'autre en fonction des pathologies sous-jacentes (proportion hémopathie/cancers solides) et des protocoles locaux. Cette proportion est largement en faveur des BGN (80%/20%) en cas de choc septique suggérant qu'ils sont plus souvent responsables de formes sévères [17]. Les BGN les plus fréquents sont *Klebsiella* spp, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* et, parmi les CGP, les staphylocoques à coagulase négative et *Enterococcus* spp. Si la flore identifiée est souvent communautaire, la proportion des BMR est fréquente peut atteindre jusqu'à 25 à 30% des cas de bactériémie [18,19] avec une grande hétérogénéité d'un centre à l'autre [19]. Parmi ces BMR, les

enterobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) sont les plus fréquentes, suivies par *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant [18,19]. Les entérobactéries sécrétrices de carbapénémase et les *Satphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont beaucoup plus rares [19].

3.3. Antibiothérapie initiale

Le choix de l'antibiothérapie initiale est complexe et peut être source d'erreurs aux urgences [20]. L'antibiothérapie initiale recommandée par les sociétés savantes [10,21] repose sur l'utilisation d'une bêta-lactamine pivot antipycyanique (piperacilline-tazobactam, cefepime, ceftazidime), associée à un aminoside (amikacine) en cas de signe de sepsis et à un anti CGP (glycopeptide, daptomycine, linezolid) en cas de sepsis, d'infection cutanée, ou de risque élevé d'infection à SARM (colonisation ou antécédent d'infection à SARM ou prévalence élevée dans le centre). La bêta-lactamine pourra être remplacée par un carbapénème (méro-pénème, imipénème) en cas de signe de sepsis, ou d'antécédent de colonisation ou d'infection avec une BMR de type BLSE. La proportion élevée de BMR est responsable d'un taux important d'échecs de l'antibiothérapie initiale, et ce malgré le respect des recommandations internationales [18,19].

Dans une étude espagnole, chez les patients bactériémiques, plus d'un tiers des BGN isolés étaient résistants à au moins une des bêta-lactamines recommandées (céfépime, piperacilline-tazobactam ou méro-pénème), et, de fait, malgré le respect des recommandations dans 92% des cas, 17% des antibiothérapies initiales étaient inactives sur le micro-organisme isolé [19]. Or, une antibiothérapie initiale inactive sur la bactérie identifiée est responsable d'une surmortalité si la bactérie documentée est un BGN et plus particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, alors que ce n'est pas le cas s'il s'agit d'un CGP [17,18].

Enfin, en cas de choc septique, l'association à un aminoside (amikacine) réduit la mortalité [17,22] alors que l'association systématique à un glycopeptide ne modifie le pronostic des patients [17]. En revanche, le fait que seul l'aminoside soit actif sur la bactérie isolée est un facteur de surmortalité [17]. Le choix de la bêta-lactamine pivot est donc primordial mais l'adhérence aux recommandations ne préserve pas du risque d'échec.

Des outils de prédiction du risque de survenue d'une infection à BGN multi-résistant existent mais ne s'appliquent qu'aux patients bactériémiques [23,24], et non pas à ceux des urgences pour lesquels un micro-organisme ne sera identifié que moins d'une fois sur trois. Ainsi ont été identifiés comme patients à risque, ceux avec une hémopathie, une infection d'origine pulmonaire, acquise à l'hôpital, débutant alors que le patient est traité par ceftriaxone ou ayant reçu récemment une antibiothérapie à visée anti-pycyanique [23].

Ces patients à risque pourraient bénéficier, en cas de sepsis ou de choc septique, d'une bêta-lactamine active contre *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, cefiderocol) selon l'épidémiologie locale. Mais des données épidémiologiques aux urgences manquent. Enfin, rappelons qu'en cas de sepsis ou de choc sans aucun point d'appel infectieux clinique, une infection du cathéter central doit être suspectée et son retrait discuté [22].

3.4. Traitement ambulatoire

Une antibiothérapie avec un spectre plus étroit associant une bêta-lactamine sans activité anti-pyocyanique (amoxicilline-clavulanate, ceftriaxone) associée à une fluoroquinolone est possible chez certains patients, de même qu'un traitement ambulatoire. Il n'existe pas de consensus sur la définition des patients à bas risque pouvant bénéficier d'une telle prise en charge. Les patients éligibles à une prise en charge ambulatoire sont ceux avec une neutropénie peu profonde et de courte durée (cancers solides), sans point d'appel infectieux documenté, à bas risque de BMR (absence d'antécédent de BMR, d'antibioprophylaxie, d'hospitalisation ou d'antibiothérapie récente), sans comorbidité importante, en bon état général, entouré et capable de reconsulter en cas de non amélioration. Des scores comme le *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) risk-index ou le *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE) peuvent aider à identifier ces patients, même si, aux urgences, le CISNE s'est montré plus sûr que les MASCC risk-index [12,15].

3.5. Prise en charge des patients hospitalisés

Concernant les patients hospitalisés, une proposition de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients neutropéniques fébriles est proposée dans les Tables 2-7 [10,21,25–29].

3.6. Allergie

Dans le cas d'une allergie immédiate (< 2h) et sévère (urticairienne diffuse, angioœdème, bronchospasme, hypotension), les traitements doivent être adaptés :

- Les pénicillines et céphalosporines sont interdites
- Administration si possible de meropenem ou d'aztreonam (2g X 3/j IV), à associer à de la vancomycine ou de la daptomycine pour une activité anti-bacilles à gram positifs

Dans le cas d'une allergie immédiate (< 2h) et non sévère, les traitements doivent également être adaptés :

- Les pénicillines et céphalosporines avec le même radical R1 (cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefiderocol) sont interdites
- Administration si possible de meropeneme ou d'aztreonam (2g X 3/j IV), à associer à de la vancomycine ou de la daptomycine pour une activité anti-bacilles à gram positifs

Dans le cas d'une allergie retardée (> 6h) et sévère (syndrome de Steven-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, néphrite, hépatite), les traitements doivent également être adaptés :

- Les pénicillines, céphalosporines et carbapenemes sont interdites
- Administration si possible d'aztreonam (2g X 3/j IV), à associer à de la vancomycine ou de la daptomycine pour une activité anti-bacilles à gram positifs

Dans le cas d'une allergie retardée (> 6h) et non-sévère (syndrome de Steven-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, néphrite, hépatite), les traitements doivent également être adaptés :

- Les pénicillines sont interdites
- Administration si possible de C3/4/5G, de meropeneme ou d'aztreonam (2g X 3/j IV), à associer à de la vancomycine ou de la daptomycine pour une activité anti-bacilles à gram positifs

3.7. Patients à bas risque

Les patients à bas risque sont des patients présentant un cancer solide, dont la durée de la neutropénie est généralement plus courtes et < 7 jours, et ayant une absence de :

- Foyer infectieux clinique
- D'antécédent d'infections à des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques
- D'antécédent d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- De sonde urinaire à demeure
- D'antibiothérapie initiée au domicile ni de prophylaxie par fluoroquinolone
- De comorbidité (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire)
- D'antibiothérapie (> 48h) ou hospitalisation dans les 30 jours précédents
- De mucite sévère ou d'intolérance alimentaire empêchant une antibiothérapie entérale

Le traitement de ces patients inclut de l' amoxicilline-clavulanate (1g x 3/j), associé à de la ciprofloxacine (750 mg x 2/j PO) ou de la levofloxacine (500 mg x 2/j PO) si le patient présente une allergie aux β -lactamines.

Si le patient est hospitalisé, l'ajout de cefotaxime (2g x 2/j IV) est nécessaire.

4. Les patients transplantés d'organes solides

Le risque infectieux chez les patients transplantés d'organes solides est multifactoriel et peut être causé par :

- Des modifications anatomiques liées à la chirurgie [30]
- Une immunodépression secondaire aux traitements anti-rejet
- Des infections non reconnues chez le donneur [31]
- Une immuno-modulation secondaire à certains virus opportunistes (CMV, EBV, HHV6) ou respiratoires (SARS-CoV2, VRS) pouvant à leur tour entraîner d'autres infections bactériennes, fongiques ou virales [31,32].

De plus, les hospitalisations et les antibiothérapies répétées, ainsi que les soins reçus dans la période péri-opératoire (sonde urinaire, cathéters centraux, dialyse pour certains) augmentent le risque de colonisation et d'infection avec des BMR [30].

4.1. Infections selon de délai post-greffe

De façon schématique, le type d'infection dépend du délai de survenue par rapport à la greffe [32]. Le choix de l'antibiothérapie initiale peut s'avérer complexe du fait du risque de BMR, de toxicité sur le greffon et/ou d'interactions avec les immunosuppresseurs ou d'autres anti-infectieux.

Dans le mois qui suit la greffe, les infections sont essentiellement liées aux complications post-chirurgicales (complication en regard des anastomoses, collections non drainées, tissus dévitalisés) ou en lien avec les corps étrangers (cathéters centraux, sonde urinaire). Les micro-organismes sont principalement nosocomiaux et incluent *Clostridium difficile* [31,32]. Elles peuvent également être liée à un pathogène transmis par le donneur.

Entre 1 et 6-12 mois, les infections peuvent encore être liées à des complications post-chirurgicales (fuites sur anastomoses, collections ou hématomes résiduels) mais sont principalement en rapport avec des

pathogènes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia* spp, *Aspergillus* spp) ou des virus et secondaires à l'immunodépression induite par les traitements anti-rejet dont les doses seront souvent maximales à cette période [31,32].

Au-delà de 6-12 mois, le risque d'infection opportuniste diminue avec la diminution de l'intensité du traitement immunosuppresseur, laissant la place à des infections communautaires, excepté pour les patients présentant des signes de rejet pour lesquels des doses élevées sont maintenues [32]. Les bactéries sont les pathogènes les plus fréquents chez ces patients (30) et doivent rester la principale cible des urgentistes.

4.2. Aperçus des infections selon l'organe transplanté

Certaines infections sont plus fréquentes selon le type de greffe, en rapport avec les modifications anatomiques qu'elle entraîne.

Les infections les plus fréquentes chez les patients greffés de rein sont les infections urinaires favorisées par une sténose urétérale, un stent urétéral ou un reflux vésico-urétéral [30]. Elles sont majoritairement causées par *Escherichia coli* et *Enterococcus* spp [31]. Des infections urinaires liées à une réactivation du BK virus sont également possibles et peuvent se compliquer de sténoses urétérales, cystite hémorragique, et de néphropathie tubulo-interstitielle avec risque de perte du greffon [33]. Les autres infections chez le greffé de rein sont les infections virales, les pneumonies et les infections de cicatrices [31].

Chez le patient transplanté de pancréas, ces infections sont majoritairement urinaires ainsi que des infections de cicatrice [31]. Des infections intra-abdominales peuvent également survenir suite à des fuites de sutures bilio-digestives ou bilio-vésicales [31].

Chez les patients transplantés hépatiques, les micro-organismes les plus fréquents sont les bactéries (70%), suivis par les virus (20%) et les champignons (8%) [31]. Parmi les infections bactériennes, les plus fréquentes sont les pneumonies, les infections bilio-digestives favorisées par des sténoses ou des déhiscences de sutures biliaires, les bactériémies et les infections urinaires. Les principaux micro-organismes sont les entérobactéries et, à un moindre degré, les Gram positifs [31].

Chez le patient greffé de poumon, les pneumonies prédominent de par l'exposition aux pathogènes environnants et à ceux du donneur [30] avec une étiologie est bactérienne dans plus de 70% des cas [34].

Enfin, les patients avec une greffe cardiaque sont peu exposés aux infections hormis les médiastinites pouvant compliquer la chirurgie [30].

4.3. Types d'infection

4.3.1. Infections respiratoires

Les micro-organismes en cause dépendent du contexte et du délai par rapport à la greffe.

Schématiquement, il faut distinguer 3 situations très différentes :

- Les pneumonies acquises à l'hôpital causées par des micro-organismes nosocomiaux (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas* spp et *Staphylococcus aureus* +/- résistant à la méticilline) mais n'étant pas du domaine de l'urgentiste
- Les pneumonies acquises hors de l'hôpital dans les 6-12 mois suivant la greffe où le risque d'infection opportuniste est important (Herpes virus dont CMV, *Candida* spp, *Aspergillus* spp, Mucormycose, *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii*)
- Les pneumonies acquises hors de l'hôpital plus de 6-12 mois après la greffe où les pathogènes communautaires (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp, *Chlamydia trachomatis*, virus respiratoires) prédominent, de même que les pathogènes opportunistes chez les patients nécessitant encore un haut niveau d'immunosuppression pour éviter un rejet [32,34].

D'autres caractéristiques sont également à prendre en compte et peuvent orienter le diagnostic. Tout d'abord l'aspect des lésions radiologiques :

- Les pneumonies interstitielles diffuses et bilatérales où la présence de verre dépoli oriente vers un CMV, des virus respiratoires, des micro-organismes communautaires intra-cellulaires, ou une pneumocystose
- Un ou des nodules vers une infection fongique, une nocardiose, ou une mycobactérie
- L'association à des adénopathies vers une tuberculose ou une infection fongique [34].

La saisonnalité et les comptages peuvent également orienter le clinicien vers une étiologie virale (influenza, parainfluenza, enterovirus, rhinovirus, VRS, SARS-CoV2) de même que certaines expositions particulières telles que l'eau contaminée (*Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*), la terre (*Cryptococcus*, *Nocardia*, infections fongiques) ou certains animaux (*Pasteurella multocida*, *Chlamydia*

psittaci avec les lapins, *Coxiella burnetti*, *Rhodococcus equi*, *Francisella tularensis*). Un début subaigu oriente vers une mycobactérie, une nocardiose ou une infection fongique. Enfin, une atteinte neurologique associée peut orienter vers une cryptococcose [34]. Les atteintes parasitaires sont très rares (*Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Echinococcus* spp) [34].

Aux urgences, l'antibiothérapie initiale dépend essentiellement de la sévérité de l'atteinte infectieuse, du délai par rapport à la greffe, du risque d'infection nosocomiale et du niveau d'immunosuppression. D'autres facteurs sont également à prendre en compte comme la présence d'une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* et les antécédents d'infection ou de colonisation à BMR.

Chez les patients sans signe de gravité, à plus d'un an de la greffe, avec un traitement antirejet bien contrôlé, sans argument pour un micro-organisme particulier ou nosocomial, l'antibiothérapie doit couvrir les bactéries communautaires et est identique à celle des patients immunocompétents (béta-lactamine ou fluoroquinolone anti-pneumococcique) [34]. L'adjonction d'une antibiothérapie active contre les intra-cellulaires (macrolides, fluoroquinolones) dépend, entre autres, des images radiologiques [34]. En cas de signe de gravité, une association couvrant les bactéries communautaires et intra-cellulaires est recommandée (béta-lactamine associée à une fluoroquinolone antipneumococcique ou un macrolide). L'extension du spectre contre *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline dépend des antécédents infectieux du patient et du risque d'infection nosocomiale (hospitalisation récente) [31,34].

Chez les patients à moins d'un an de la greffe et/ou non contrôlés avec un niveau d'immunosuppression élevé, une infection opportuniste, notamment une pneumocystose, doit être suspectée, ce d'autant plus que les images scanographiques sont évocatrices et que le patient ne prend pas de prophylaxie. Un traitement dirigé contre le virus de la grippe doit être initié selon la saison [31,34]. Chez les patients avec une infection non sévère à SARS-CoV2, un traitement antiviral par remdesivir ou ritonavir-nirmatrelvir pourrait diminuer le risque de progression vers une forme sévère [35]. En cas de forme sévère, un traitement par remdesivir pourrait améliorer la survie des patients [35]. Alors que le remdesivir n'a pas montré de toxicités ou d'interactions médicamenteuses chez ces patients, le ritonavir-nirmatrelvir présente de nombreuses interactions avec d'autres traitements dont les anti-rejets [35].

4.3.2. Infections urinaires

Les infections urinaires se rencontrent essentiellement chez les patients greffés rénaux. Les micro-organismes les plus fréquents sont les bacilles gram-négatif, et, parmi ceux-ci, *Eschericia coli* [36]. D'autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp et *Staphylococcus saprophyticus* peuvent également être responsables d'infections urinaires. *Streptococcus* spp sont généralement des contaminants. La mise en évidence de *Staphylococcus aureus* doit faire rechercher une origine hématogène (présence d'un cathéter central). Les autres bactéries plus rares sont *Corynebacterium urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp.

Parmi les champignons, *Candida* spp sont majoritairement contaminants mais peuvent également entraîner des infections urinaires isolées, des candidémies ou des obstructions vésicales (bézards fongiques).

Enfin, les infections urinaires peuvent être virales (CMV, adénovirus, BK) et entraîner des cystites hémorragiques [36].

Les bactériuries strictement asymptomatiques ne doivent pas être considérées comme une infection et ne nécessitent pas de traitement [36]. En cas de cystite, le traitement repose sur une céphalosporine de 3^{ème} génération orale ou une fluoroquinolone pendant 5 jours. En cas de pyélonéphrite sans signe de gravité, un traitement par ceftriaxone ou une fluoroquinolone est recommandée pendant 14 jours. Le spectre antibiotique doit être élargi avec une bêta-lactamine active contre *Pseudomonas aeruginosa* (piperacilline-tazobactam, cefepime) [31,36], ou avec une carbapénème en cas d'antécédent de bactérie productrice de bêtalactamine à spectre étendu (BLSE). Il faudra également rechercher une hydronéphrose nécessitant un drainage.

4.3.3. Infections neuro-méningés

Les infections neuro-méningées chez les patients greffés d'organes solide sont très rares [37]. Elles sont principalement virales (EBV, VZV, entérovirus, HSV, encéphalite à tiques, polyomavirus JC) et fongiques (*Aspergillus* spp, *Cryptococcus* spp) et majoritairement opportunistes. Les infections bactériennes sont plus rares (*Nocardiose*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*) [37,38].

En cas de méningite ou méningo-encéphalite, le traitement comprend une céphalosporine de 3^{ème} génération à dose méningée, de l'ampicilline également à dose méningée contre *Listeria* et de l'aciclovir. Un élargissement du spectre (autres gram négatifs, *pseudomonas aeruginosa*, BLSE) avec une bêtalactamine à large spectre ou une carbapénème peut également se justifier, de même que l'adjonction de vancomycine

[31,39]. L'amphotéricine B liposomale est le traitement de choix en cas de suspicion de cryptococcose [40]. En cas d'abcès cérébraux, les pathogènes à évoquer sont *Aspergillus* spp, *Nocardia* spp et *Toxoplasma gondii*.

4.3.4. Infections bilio-digestives

Les greffes intra-abdominales (foie, rein, pancréas, intestin) peuvent se compliquer d'infections intra-abdominales. Les micro-organismes les plus fréquents sont *Escherichia coli* et *Enterococcus* spp, ainsi que d'autres bacilles gram négatifs dont *Pseudomonas aeruginosa* et les germes anaérobies. Les infections liées à des BMR (EBLSE, SARM, entérocoque résistant à la vancomycine, entérobactérie résistant aux carbapénèmes) ne sont pas rares.

Les complications post chirurgicales surviennent en général dans les mois suivant la greffe. Certaines sont communes à tous les types de greffe comme les infections de cicatrice ou les péritonites. Ces infections précoces doivent être considérées comme nosocomiales et l'antibiothérapie doit couvrir les bacilles gram-négatifs, les cocci gram-positifs, *Pseudomonas aeruginosa*, et, parfois certaines BMR selon les antécédents du patient et l'écologie locale.

D'autres complications sont plus spécifiques au type de greffe. Les infections d'origine biliaire sont l'apanage des patients transplantés hépatiques. Les sténoses biliaires surviennent en général dans l'année et sont responsables d'angiocholites alors que les fuites biliaires surviennent dans le mois suivant la greffe et peuvent être source de péritonite ou de collections abcédées. Les thromboses de l'artère hépatique sont également responsables de nécrose et d'abcès hépatiques ainsi que d'ischémie des voies biliaires pouvant à son tour entraîner des sténoses ou des fuites. Les complications de la greffe rénale sont similaires avec des fuites ou des sténoses au niveau de l'anastomose urétéro-vésicale ainsi que des ischémies vasculaires pouvant entraîner des abcès et des infections urinaires [31,41]. L'antibiothérapie dépend de la présence de signe de gravité, du contexte et des antécédents du patient [41] (Figure 1). Le contrôle chirurgical de la source infectieuse (abcès, péritonite...) est également primordial.

4.3.5. Colites

Le principal pathogène responsable des colites chez les transplantés est *Clostridium difficile* toxigène [42]. Ces patients cumulent les facteurs de risque (immunosuppresseurs, hospitalisation, chirurgie, antibiothérapies ou antibioprophylaxies, comorbidités, traitements diminuant l'acidité gastrique...),

notamment les greffés hépatiques, pulmonaires et cardiaques du fait d'une hypogammaglobulinémie associée [43].

Ces colites surviennent en général dans les premiers mois suivant la greffe ou plus tardivement à la suite d'une antibiothérapie ou d'une majoration des immunosuppresseurs. Il faut souligner que la diarrhée peut être absente, notamment en cas d'iléus. Le diagnostic doit tout de même être évoqué chez ces patients en cas de douleur abdominale fébrile, ce d'autant plus qu'elle survient au décours d'une antibiothérapie [44]. Elles sont souvent plus sévères que chez les patients immunocompétents [43].

Le traitement repose sur l'arrêt ou la réduction du spectre d'une antibiothérapie préalable (présente dans 80% des cas) lorsque cela est possible. L'antibiothérapie de première intention est la vancomycine (125 mg x 4/j PO) et non plus le metronidazole qui s'est montré inférieur lors d'essais contrôlés et peut présenter des interactions avec certains anti-rejets. La fidaxomicine, qui n'a été évaluée que dans une étude rétrospective chez ces patients, peut être une alternative. En cas de colite compliquée ou fulminante (hyperleucocytose $>35000/\text{mm}^3$, hypoalbuminémie $<25 \text{ g/L}$, hypotension, choc, défaillance d'organe, iléus, péritonite, mégacolon toxique), les doses de vancomycine doivent être majorées (500 mg x 4/j PO) et un traitement par metronidazole IV rajouté [31,43], car la vancomycine IV n'est d'aucune efficacité. Une chirurgie précoce (colectomie) peut être nécessaire en cas de colite compliquée ou fulminante ou en cas d'aggravation malgré l'antibiothérapie [43–46].

Moins fréquents, les autres pathogènes responsables de diarrhées ou de colites chez les patients transplantés sont le Norovirus et le CMV [42]. Les entérocolites bactériennes (autres que *Clostridium difficile*) sont beaucoup plus rares ($<1\%$) et les étiologies parasitaires exceptionnelles [42].

5. Les patients sous traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs

5.1. Corticothérapie

L'utilisation des glucocorticoïdes modifie quantitativement et qualitativement sur les cellules de l'immunité ; ainsi, c'est plus l'immunité cellulaire que l'immunité humorale qui est affectée. Une partie de

l'effet est le fait de l'inhibition du facteur de transcription NFκB (Table 8). Les principaux immunomodulateurs et le risque infectieux qu'ils engendrent sont repris dans la Table 9.

6. Infections respiratoires chez l'immunodéprimé

Avec la fièvre d'origine indéterminée chez le patient neutropénique, traitée plus haut, les infections respiratoires sont une des infections les plus fréquentes chez le patient immunodéprimé. Le tableau ci-dessous, d'après Ramirez et al. [47], résume les différents micro-organismes selon le type d'immunodépression (Table 10).

Les scores de gravité de la pneumonie aiguë communautaire n'ont pas été validés chez les patients immunodéprimés. Les signes cliniques et radiologiques typiques peuvent être atténués chez ces patients. Les patients immunodéprimés peuvent se détériorer rapidement, évoluant en quelques heures d'une pneumonie modérément sévère à une pneumonie sévère nécessitant des soins intensifs. De nombreux micro-organismes nécessitent souvent des traitements parentéraux. Un suivi étroit est obligatoire si un traitement ambulatoire est initié [47].

6.1. Antibiothérapies

Le traitement standard pour les patients ambulatoires est l'amoxicilline/acide clavulanique, associés aux macrolides ou à la doxycycline ou également un traitement à base de fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine, moxifloxacine). Concernant les patients sévères et/ou hospitalisés, les traitements préconisés sont la ceftriaxone ou le cefotaxime associé aux macrolides ou à la fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine, moxifloxacine).

Contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), la vancomycine ou le linézolide sont donnés si le patient présente des antécédents de colonisation ou d'infection à SARM au cours des 12 derniers mois.

L'antibiothérapie contre les bacilles gram-négatifs résistants de type *Pseudomonas aeruginosa* est à base de pipéracilline/tazobactam ou carbapénème si le patient présente des antécédents de colonisation ou d'infection par un bacille gram-négatif résistant au cours des 12 derniers mois. Une antibiothérapie à large spectre récente est à préconiser en présence d'une trachéostomie, d'une neutropénie ou d'une insuffisance

respiratoire chronique. La ceftazidime, qui n'a pas d'activité fiable contre *S. pneumoniae*, ne doit pas être utilisée en monothérapie.

L'antibiothérapie contre les bacilles gram-négatifs multirésistants (MDR) de type entérobactérie productrice de bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) est constitué de carbapénème ou de carbapénémases, Contre *Pseudomonas aeruginosa* ou les acinetobacters MDR/XDR (XDR = ultrarésistante), les antibiotiques ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam ou meropenem/vaborbactam sont prescrits si le patient présente des antécédents récents de colonisation ou d'infection avec ces micro-organismes.

Concernant l'antibiothérapie anti-pneumocystoses, le triméthoprime/sulfaméthoxazole à la dose de 15 à 20 mg/kg/j PO (per os) ou en 3 ou 4 doses en intraveineuse est à initier si des infiltrats interstitiels ou alvéolaires diffus bilatéraux sont présents chez un patient VIH (nouvellement diagnostiqués ou avec CD4 <200), un patient sous corticoïdes ou un patient greffés et sans prophylaxie.

Chez les patients transplantés cardiaque, pulmonaire, hépatique ou de cellules souches hématopoïétiques présentant une pneumonie et des signes d'abcès pulmonaire ou cérébral et sans prophylaxie, l'antibiothérapie prescrite est l'anti-nocardia (triméthoprime/sulfaméthoxazole) à raison de 15 mg/kg/j en intraveineuse en 3 ou 4 doses ou du linézolide en cas de contre-indication.

Un traitement anti-fongiques (*Aspergillus*), anti-viral (VZV, CMV), anti-tuberculeux, ou anti-parasitaire (*Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*) sera envisagé uniquement après discussion avec un infectiologue [47].

Bibliographie

1. Société Française de Médecine d'Urgence. 10^{ème} conférence de consensus prise en charge de la personne âgée de plus de 75 ans aux urgences [Internet]. 2003. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/upload/consensus/pa_urgs_long.pdf
2. Lagadec S. La fièvre chez la personne âgée. Urgences 2013. 2013;La personne âgée aux urgences(117):1-16.
3. Goyette, Monique. La neutropénie fébrile: un sujet chaud. Médecin Quebec. 1 oct 2012;57-64.
4. Decavele M, Demoule A. Prélèvements respiratoires [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-FP-Respi-2-Pre%CC%81le%CC%80vements-respiratoires.pdf>
5. Laberge A, Leroux S, Villeneuve J. La prévention des bactériémies associées aux cathéters vasculaires centraux. Inst Natl Santé Publique Qué. 29 oct 2019;1-15.
6. Institut canadien pour la sécurité des patients. Prévention des infections liées aux cathéters centraux [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Documents/Interventions/Infections%20li%C3%A9es%20aux%20cath%C3%A9ters%20intravasculaires%20centraux/CIC%20Trousse%20En%20avant.pdf>
7. SF2H - Société Française d'Hygiène Hospitalière. Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. Société Fr D'Hygiène Hosp. mars 2012;XX(1):1-92.
8. SF2H - Société Française d'Hygiène Hospitalière. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte - Recommandations pour la pratique clinique. Société Fr D'Hygiène Hosp. mai 2016;XXIV(2):1-92.
9. SF2H - Société Française d'Hygiène Hospitalière. Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? Recommandations formalisées d'experts. Société Fr D'Hygiène Hosp. nov 2016;XXIV(5):1-68.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2011;52(4):e56-93.

11. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* févr 1966;64(2):328-40.
12. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* juin 2017;69(6):755-64.
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2002;34(6):730-51.
14. Forrest GN, Schimpff SC, Cross A. Febrile neutropenia, colony-stimulating factors and therapy: time for a new methodology? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* avr 2002;10(3):177-80.
15. Peyrony O, Gerlier C, Barla I, Ellouze S, Legay L, Azoulay E, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *PloS One.* 2020;15(2):e0229828.
16. Claessens YE, Peyrony O. Neutropénie fébrile aux urgences. *EMC - Médecine Urgence.* 2021;15(3):1-16.
17. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A, et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 févr 2022;66(2):e0174421.
18. Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 mars 2020;70(6):1068-74.
19. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Yáñez L, Cuesta MA, China A, Español Morales I, et al. Resistance to empirical β -lactams recommended in febrile neutropenia guidelines in Gram-negative bacilli bloodstream infections in Spain: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 29 juin 2022;77(7):2017-23.
20. 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.
21. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. 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.* déc 2013;98(12):1826-35.
22. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*: *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):43-9.
23. Viasus D, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, et al. Predictors of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic patients with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2020;26(3):345-50.
24. Garcia-Vidal C, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Orellana MA, Besanson G, Lagunas J, et al. Machine Learning to Assess the Risk of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections in Febrile Neutropenic Hematological Patients. *Infect Dis Ther.* juin 2021;10(2):971-83.

25. Contejean A, Maillard A, Canoui E, Kernéis S, Fantin B, Bouscary D, et al. Advances in antibacterial treatment of adults with high-risk febrile neutropenia. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2023;dkad166.
26. Albasanz-Puig A, Durà-Miralles X, Laporte-Amargós J, Mussetti A, Ruiz-Camps I, Puerta-Alcalde P, et al. Effect of Combination Antibiotic Empirical Therapy on Mortality in Neutropenic Cancer Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Microorganisms.* 29 mars 2022;10(4):733.
27. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed.* avr 2020;38(4):174-81.
28. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 2):55-8.
29. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* nov 2017;96(11):1775-92.
30. Cervera C, van Delden C, Gavaldà J, Welte T, Akova M, Carratalà J, et al. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2014;20 Suppl 7:49-73.
31. Kaviani A, Ince D, Axelrod DA. Management of Antimicrobial Agents in Abdominal Organ Transplant Patients in Intensive Care Unit. *Curr Transplant Rep.* 2020;7(1):1-11.
32. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2011;17 Suppl 3:S34-37.
33. Lanot A, Bouvier N, Chatelet V, Dina J, Béchade C, Ficheux M, et al. [BK virus infections in kidney transplantation]. *Nephrol Ther.* avr 2016;12(2):76-85.
34. Dulek DE, Mueller NJ, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13545.
35. Herrera S, Aguado JM, Candel FJ, Cordero E, Domínguez-Gil B, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of the consensus statement of the group for the study of infection in transplantation and other immunocompromised host (GESITRA-IC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the treatment of SARS-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev Orlando Fla.* 11 août 2023;37(4):100788.
36. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13507.
37. van den Bogaart L, Lang BM, Rossi S, Neofytos D, Walti LN, Khanna N, et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: Results from the Swiss Transplant Cohort Study. *J Infect.* juill 2022;85(1):1-7.
38. Pruitt AA. Central Nervous System Infections in Immunocompromised Patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 26 mai 2021;21(7):37.

39. Stephens RJ, Liang SY. Central Nervous System Infections in the Immunocompromised Adult Presenting to the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* févr 2021;39(1):101-21.
40. Baddley JW, Forrest GN, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13543.
41. Haidar G, Green M, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13595.
42. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2015;60(5):729-37.
43. Mullane KM, Dubberke ER, AST ID Community of Practice. Management of Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection (CDI) in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13564.
44. Osman KA, Ahmed MH, Hamad MA, Mathur D. Emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: Striking the right balance. *Scand J Gastroenterol.* oct 2011;46(10):1222-7.
45. Carchman EH, Peitzman AB, Simmons RL, Zuckerbraun BS. The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated Clostridium difficile-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg.* oct 2012;73(4):789-800.
46. Coccolini F, Improta M, Sartelli M, Rasa K, Sawyer R, Coimbra R, et al. Acute abdomen in the immunocompromised patient: WSES, SIS-E, WSIS, AAST, and GAIS guidelines. *World J Emerg Surg WJES.* 9 août 2021;16(1):40.
47. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, Dela Cruz C, Crothers KA, Hage CA, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults. *Chest.* nov 2020;158(5):1896-911.

Tables

Table 1 : Mesures de prévention en fonction du niveau de risque infectieux du patient

Situation		Elevé	Intermédiaire	Faible
Risque aspergillaire	<i>Mesures de prévention</i>			
	Chambre individuelle	Oui	Oui	Oui
	Traitement d'air	SAS*	Non	Non
	Masque FFP2 lors des déplacements	Oui	Oui	Non
	Entretien des locaux	Oui	Oui	Oui
	Alimentation stérile	Non	Non	Non
	Alimentation à faible risque	Oui	Oui	Oui
	<i>Autres mesures</i>			
	Port de surchaussures	Non	Non	Non
	Port de coiffe	Non**	Non**	Non**
	Protection de la tenue professionnelle	Possible	Non	Non
	Port de gants	Non	Non	Non
Risque bactérien	Hygiène des mains	Oui	Oui	Oui
	Eau embouteillée	Oui	Non	Non
	Alimentation stérile	Non	Non	Non
	Alimentation à faible risque	Oui	Oui	Oui
	Filtration des points d'eau	Oui	Non	Non
Risque viral	Chambre individuelle	Oui	Oui	Non
	Masque chirurgical	Oui	Non	Non
	Hygiène des mains	Oui	Oui	Oui
Risque pneumocytose	Chambre individuelle	Oui	Non	Non
	Masque chirurgical lors des déplacements	Oui	Non	Non

Adapté de (9). * : 15 Pascal, 20v/h, HEPA (High-Efficiency Particulate Arresting). ** : Sauf pour les soins aseptiques

Table 2 : Infections thoraciques dans le cadre d'une neutropénie

<p>Micro-organismes fréquents</p>	<p>Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Streptococcus mitis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, Aspergillus, Nocardia species, Autres levures (Scedosporium, Fusarium, Trichosporon, Mucorales)</p>
<p>Diagnostics</p>	<p>Scanner thoracique dans les 24 heures Microbiologie standard</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECBC standard • ECBC avec recherche spécifique possible pour les mycobactéries et <i>Pneumocystis</i> (coloration / PCR) • Antégénuries Ip1 et pneumocoque <p>Microbiologie spécialisée</p> <ul style="list-style-type: none"> • rtPCR multiplex nasopharyngée • Probabilité d'infection CMV → charge virale • Haute probabilité d'aspergillose → Antigène sérique galactomannane
<p>Antibiothérapie/autre</p>	<p>Au choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/24h - Piperacilline/tazobactam 4g sur 4h x 3/j (IV) ou 4g IV bolus puis 12g IVSE/24h - Meropeneme* 1-2g sur 4h x 3/j (IV) ou 1-2g bolus puis 3-6g IVSE/j <p>Si une colonisation à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline est présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de vancomycine ou de daptomycine <p>Si pneumopathie interstitielle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de spiramycine 1,5 MUI x 3/j (IV) ou de levofloxacin 500 mg x 2/j (PO) - Rechercher les pneumocystoses/CMV <p>Si une période d'épidémie de grippe est présente, ajouter de l'oseltamivir en attendant les résultats</p>

* : Si antécédents de colonisation/infection à bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

Table 3 : Infections urinaires dans le cadre d'une neutropénie

Micro-organismes fréquents	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Diagnostics	Examen cyto bactériologique des urines même en l'absence de symptômes urinaires ou d'anomalie à la bandelette urinaire
Antibiothérapie/autre	Au choix : <ul style="list-style-type: none">- Cefepime 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/24h- Piperacilline/tazobactam 4g sur 4h x 3/j (IV) ou 4g IV bolus puis 12g IVSE/24h- Meropeneme* 1-2g sur 4h x 3/j (IV) ou 1-2g bolus puis 3-6g IVSE/j

* : Si antécédents de colonisation/infection à bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou si sonde urinaire à demeure

Table 4 : Infections neuro-méningées dans le cadre d'une neutropénie

Micro-organismes fréquents	Micro-organismes à Gram négatif (60%) <ul style="list-style-type: none">• Pseudomonas• Enterobacteriaceae (Escherichia, Klebsiella, Proteus, Morganella) Micro-organismes à Gram positif (40%) <ul style="list-style-type: none">• Listeria• Pneumocoque• Streptococcus spp., Staphylococcus spp. Virus <ul style="list-style-type: none">• HSV, VZV, CMV• JC virus Levures (Aspergillus) Parasites (Toxoplasma)
Diagnostics	Ponction lombaire (après correction d'une thrombopénie <50.000/ μ l ou troubles de l'hémostase) PCR multiplex du liquide céphalo-rachidien Recours large à l'imagerie <ul style="list-style-type: none">• Scanner injecté• IRM cérébrale (idéalement)
Antibiothérapie/autre	Au choix : <ul style="list-style-type: none">- Cefepime 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/24h- Meropenem* 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/j Dans tous les cas : <ul style="list-style-type: none">- Ajout d'amoxicilline 2g/4h (IV) dans tous les cas Si présence d'une encéphalite : <ul style="list-style-type: none">- Ajout d'aciclovir 10 mg/kg/8h (IVSE sur 4h)

Table 5 : Infections bilio-digestives dans le cadre d'une neutropénie

<p>Micro-organismes fréquents</p>	<p>Bactérie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., Streptococci, <i>Clostridium difficile</i> <p>Champignons :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> (<i>C. glabrata</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. krusei</i>, <i>C. guilliermondi</i>), <i>Aspergillus</i> spp, <i>Trichosporon beigelii</i>
<p>Diagnostics</p>	<p>Scanner abdominopelvien avec produit de contraste (Contre-indication : coloscopie à la phase aiguë)</p> <p>Microbiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémocultures (aérobie + anaérobie; milieux mycologiques si argument pour infection fongique) • Coproculture • Toxine (<i>Clostridioides difficile</i>) • PCR (CMV)
<p>Antibiothérapie/autre</p>	<p>Au choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/24h <ul style="list-style-type: none"> ○ Ajout de metronidazole 500mg x 3/j (IV) ○ Ajout de vancomycine 125 mg x 4/j (PO) - Piperacilline/tazobactam 4g sur 4h x 3/j (IV) ou 4g IV bolus puis 12g IVSE/24h <ul style="list-style-type: none"> ○ Ajout de vancomycine 125 mg x 4/j PO - Meropenem* 1-2g sur 4h x 3/j (IV) ou 1-2g bolus puis 3-6g IVSE/j <ul style="list-style-type: none"> ○ Ajout de vancomycine 125 mg x 4/j (PO)

* : Si antécédents de colonisation/infection à bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

Table 6 : Infections cutanées dans le cadre d'une neutropénie

Périnée et tissus mous	
Micro-organismes fréquents	<p>Plurimicrobien</p> <p>Bacilles à Gram négatif (45%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • E. Coli (25%) <p>Bacilles non fermentant (38%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pyocyanique (32%) <p>Streptocoques (10%)</p> <p>Anaérobies (8%)</p> <p>Non document (10%)</p>
Diagnostics	<p>Hémocultures (aérobie/anaérobie)</p> <p>Prélèvements chirurgicaux</p> <p>Imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scanner • IRM
Antibiothérapie/autre	<p>Au choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime 2g sur 4h x 3/j IV ou 2g IV bolus puis 6g IVSE/24h <ul style="list-style-type: none"> o Ajout de metronidazole 500mg x 3/j (IV) o Ajout de vancomycine 20 mg/kg sur 1h x 2/j (IV) ou 25 mg/kg sur 1h puis 40 mg/kg IVSE/j - Piperacilline/tazobactam 4g sur 4h x 3/j (IV) ou 4g IV bolus puis 12g IVSE/24h <ul style="list-style-type: none"> o Ajout de daptomycine 10 mg/kg/j (IV) <p>Si présence d'une infection cutanée avec fasciite nécrosante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de clindamycine 600 mg x 3/j IV (anti-toxine panton-valentine) <p>Si présence de mucite sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de piperacilline/tazobactam ou meropeneme
Cathéters centraux	
Micro-organismes fréquents	<p>Staphylocoque à coagulase négatif</p> <p>Staphylococcus aureus</p> <p>Évolution épidémiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacilles à Gram négatif (30%) • Bacilles à Gram négatif multirésistants (40%) • Pyocyanique
Diagnostics	<p>Hémocultures (aérobie/anaérobie) simultanées</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sur veine périphérique • Sur lumière(s) du cathéter <p>Culture quantitative (seuil propre au laboratoire, au moins x3)</p> <p>Différentiel temporel (positivité $\leq 2h$)</p> <p>Autres techniques possibles (équipe-dépendant)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Culture extrémité du catheter (≥ 15 CFU/ml) • Culture quantitative sur sang (≥ 100 CFU/ml)
Antibiothérapie/autre	<p>Cefepime 2g sur 4h x 3/j IV ou 2g IV bolus puis 6g IVSE/24h</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de vancomycine 20 mg/kg sur 1h x 2/j (IV) ou 25 mg/kg sur 1h puis 40 mg/kg IVSE/j

	Discuter le retrait du cathéter en cas de signe de sepsis/choc, d'écoulement purulent ou de signes inflammatoires locaux.
--	---

Table 7 : Fièvre d'origine inconnue dans le cadre d'une neutropénie

Micro-organismes fréquents	<p>Cocci à Gram positif 45%</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • Staphylocoque à coagulase négative • <i>Enterobacter spp.</i>; <i>Streptococcus spp.</i> <p>Bacilles à Gram négatif 45%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterobacteriaceae (<i>Escherichia coli</i>; <i>Klebsiella spp.</i>; <i>Morganella spp.</i>) • <i>Enterobacter spp.</i>; <i>Streptococcus spp.</i> <p>Autres 10%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacilles à Gram négatif non fermentants (<i>Pseudomonas</i> • Plurimicrobien
Diagnostics	<p>Indications élargies du scanner</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thorax (low-dose) • Abdomino-pelvien • Sinus <p>Microbiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémocultures (aérobies/anaérobies) 40ml en 1 ou 2 prélèvements • Cathéters veineux centraux • Urines • Expectorations • Autre foyer si doute
Antibiothérapie/autre	<p>Au choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefepime 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/24h - Piperacilline/tazobactam 4g sur 4h x 3/j (IV) ou 4g IV bolus puis 12g IVSE/24h - Meropeneme* 1-2g sur 4h x 3/j (IV) ou 1-2g bolus puis 3-6g IVSE/j <p>Si sepsis/choc :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meropeneme 2g sur 4h x 3/j (IV) ou 2g bolus puis 6g IVSE/j <ul style="list-style-type: none"> ○ Ajout d'amikacine 30 mg/kg sur 30 min x 1/j (IV) ○ Ajout de vancomycine** 20 mg/kg sur 1h x 2/j (IV) ou 25 mg/kg sur 1h puis 40 mg/kg IVSE/j

* : Si antécédents de colonisation/infection à bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

** : Si présence d'un taux élevé de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, d'antécédents de colonisation/infection au *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou d'infection du cathéter central de la peau

Table 8 : Effet des glucocorticoïdes sur les composants du système immunitaire

Cibles	Effets
Monocytes et macrophages	Redistribution des MII vers le système lymphoïde ↘ Monocytes circulants ↘ Chimiotactisme ↘ Phagocytose ↘ Synthèse du monoxyde d'azote, de l'IL1, l'IL6 et TNF α ↘ Maturation des monocytes en macrophage ↘ Migration cellulaire au site d'inflammation ↘ Expression du CMHII ↘ Présentation de l'antigène
Polynucléaires neutrophiles (PNN)	Libération médullaire Démargination ↘ PNN circulants ↘ Migration cellulaire au site d'inflammation ↘ Adhésion endothéliale ↘ Fonctions ↘ Chimiotactisme ↘ Phagocytose ↘ Stress oxydatif
Polynucléaires éosinophiles (PNE), basophiles (PNB) et mastocytes	↘ PNE, PNB et mastocytes circulants ↘ Dégranulation des mastocytes
Cytokines	↘ Transcription des gènes de IL1, IL2, IL3, IL4, IL12, GM-CSF, INF γ et TNF α
Lymphocytes T	Apoptose des lymphocytes T activés ↘ Lymphocytes T CD4 des vaisseaux vers les organes lymphoïdes ↘ Activation des lymphocytes T ↘ Réponse des lymphocytes T prolifératifs ↘ Prolifération des lymphocytes Th1 et Th2 ↘ Activation des macrophages ↘ Réponse des lymphocytes T cytotoxiques ↘ MII ↘ Sécrétion de cytokines ↘ Orientation des lymphocytes Th1 ↘ Cytokines IL2, INF γ et TNF α
Immunité humorale	↘ Lymphocytes B des vaisseaux vers les organes lymphoïdes ↘ Production immunoglobulines ↘ Cytokines IL1, IL6 et INF γ ↘ Coopération entre Lymphocytes B et T ↗ Catabolisme protéique

↘ : diminution, ↗ : augmentation

Table 9 : Principaux immunomodulateurs et risques infectieux

Gluco-corticoïdes	Micro-organismes et maladie
Effets seuils (dose/durée)	Augmentation du risque d'infection communautaire HSV/VZV <i>Pneumocystis jiroveci</i> Tuberculose pulmonaire Anguillulose (séjour en zone d'endémie, éosinophilie) Aspergillose pulmonaire ($\geq 1,25$ mg prednisone/ kg/j pendant ≥ 1 mois)
Modulation des interactions cellulaires	Micro-organismes
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (PD1, PDL1, CTLA4)	Tuberculose Infections communautaires si association à glucocorticoïdes ou anti-TNF
Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate	Virus varicelle-zona (VZV)
Inhibiteurs du Protéasome	VZV Pneumonie
Inhibiteurs de facteurs solubles	Micro-organismes
Anti-TNF	Infections communautaires Germe intracellulaires VZV Tuberculose
Anti-IL6	Infections communautaires VZV Tuberculose
Anti-complément C5	Infections invasives à germes encapsulés : méningocoque, pneumocoque et <i>Haemophilus influenzae</i> de type b
Thérapies ciblant les antigènes de surface	Micro-organismes
Anti-LyB (anti-CD19, CD20, CD52)	Augmentation du risque d'infection communautaire HSV/VZV <i>Pneumocystis jiroveci</i> Tuberculose pulmonaire
Anti-LyT (anti-CD40)	PCP HSV/VZV CMV Infection fongique protozoaire (amibe)
Thérapies ciblant les voies de signalisation	Micro-organismes
Inhibiteur des Tyrosine Kinases	Augmentation du risque d'infection communautaire CMV

	HSV/VZV <i>Pneumocystis jiroveci</i> Tuberculose pulmonaire
Inhibiteur de JAK2	Augmentation du risque d'infection communautaire HSV/VZV <i>Pneumocystis jiroveci</i> Tuberculose pulmonaire
Inhibiteur de mTOR	Augmentation du risque d'infection communautaire HSV/VZV Tuberculose pulmonaire

Table 10 : Micro-organismes fréquents

Type d'immunodépression	Micro-organismes fréquents
Immunodépression relative : Patients avec comorbidités courantes (diabète, pathologie respiratoire chronique, hépatopathie chronique, pathologie rénale chronique), patients âgés et fragiles	Bactéries Gram-positives : <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline, <i>Streptococcus pyogenes</i> , autres streptocoques Bactéries Gram-négatives: <i>Haemophilus influenzae</i> , Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella</i> spp, <i>Escherichia coli</i>) <i>Moraxella catarrhalis</i> Intra-cellulaires : <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> Virus : Influenza, Parainfluenza, Coronavirus, VRS, Rhinovirus, Adénovirus, Herpès virus, SARS-CoV2.
Neutropénie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , Enterobacteriaceae, <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Nocardia species, Aspergillus, Trichosporon, Mucorales species
VIH*	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , autres mycobacteries, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Bartonella</i> , Rhodococcus, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Cryptosporidium, Nocardia, <i>Talaromyces marneffei</i> , Paracoccidioides, Burkholderia, cytomegalovirus, Strongyloides
Lymphopénie T	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium</i> TB, autres mycobacteries, Aspergillus, Mucorales species, varicella-zoster, herpes simplex, cytomegalovirus, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Bartonella</i> species, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Nocardia, Legionella, Strongyloides
Hypogammaglobulinémie : Déficit immunitaire commun variable, myélome, anticorps anti-CD19/20 (ex: rituximab)	Virus respiratoires (influenza, VRS, human metapneumovirus, parainfluenza, adenovirus, enterovirus), bactéries encapsulées (<i>S pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S aureus</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Pasteurella multocida</i>), cytomegalovirus, Pneumocystis
Inhibiteur de la calcineurine: cyclosporine, tacrolimus	Legionella, Nocardia, Aspergillus, Mucorales species, cytomegalovirus
Antimetabolites: mycophenolate mofetil, azathioprine, 6-MP, fludarabine	Cytomegalovirus, varicella, respiratory viruses, Legionella, Nocardia, Aspergillus, Mucorales species, Pneumocystis
Inhibiteurs de mTOR:	Cryptococcus, Pneumocystis

sirolimus, everolimus	
Inhibiteurs du TNF	Aspergillus, Mycobacteries, varicella-zoster virus, Nocardia, Pneumocystis
Inhibiteurs de tyrosine kinase ibrutinib, dasatinib	Pneumocystis, Aspergillus, cytomegalovirus
Corticoïdes**	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , mycobacteries, Aspergillus, Mucorales species, cytomegalovirus, varicella-zoster virus, herpes simplex, <i>Histoplasma capsulatum</i> , Coccidioides, <i>Cryptococcus neoformans</i> , Nocardia, Legionella, Strongyloïdes

* : CD4 > 500 cellules/mL: pas de risque accru de PAC; CD4 entre 500 et 200 cellules/mL: risque accru de PAC, mais non considérés comme immunodéprimés car micro-organismes communautaires (*Streptococcus pneumoniae*); CD4 < 200 cellules/mL: pathogènes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*)

** Il faut considérer à la fois la dose quotidienne et la dose cumulative de corticoïdes. Doses ≤ 10 mg/j de prednisone et dose cumulative <600 mg de prednisone ou équivalent: pas de risque accru de PAC; Doses de 10 à 20 mg/j de prednisone par jour et dose cumulative >600 mg de prednisone ou équivalent au moment de l'épisode de PAC: risque accru de PAC, mais non considérés comme immunodéprimés car micro-organismes communautaires (*Streptococcus pneumoniae*); Doses ≥ 20 mg/j de prednisone et dose cumulative > 600 mg de prednisone (pendant au moins 3 à 4 semaines) ou équivalent au moment de l'épisode de PAC: pathogènes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*).

Type d'immunodépression	Micro-organismes fréquents
Immunodépression relative : Patients avec comorbidités courantes (diabète, pathologie respiratoire chronique, hépatopathie chronique, pathologie rénale chronique), patients âgés et fragiles	Bactéries Gram-positives : <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline, <i>Streptococcus pyogenes</i> , autres streptocoques Bactéries Gram-négatives: <i>Haemophilus influenzae</i> , Enterobacteriaceae (<i>Klebsiella</i> spp, <i>Escherichia coli</i>) <i>Moraxella catarrhalis</i> Intra-cellulaires : <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> Virus : Influenza, Parainfluenza, Coronavirus, VRS, Rhinovirus, Adénovirus, Herpès virus, SARS-CoV2.
Neutropénie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , Enterobacteriaceae, <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Nocardia species, Aspergillus, Trichosporon, Mucorales species
VIH*	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , autres mycobactéries, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptosporidium</i> , Nocardia, <i>Talaromycosis marneffei</i> , Paracoccidioides, Burkholderia, cytomegalovirus, Strongyloides
Lymphopénie T	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium TB</i> , autres mycobactéries, Aspergillus, Mucorales species, varicella-zoster, herpes simplex, cytomegalovirus, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Bartonella</i> species, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Nocardia, Legionella, Strongyloides
Hypogammaglobulinémie : Déficit immunitaire commun variable, myélome, anticorps anti-CD19/20 (ex: rituximab)	Virus respiratoires (influenza, VRS, human metapneumovirus, parainfluenza, adenovirus, enterovirus), bactéries encapsulées (<i>S pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S aureus</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Pasteurella multocida</i>), cytomegalovirus, <i>Pneumocystis</i>
Inhibiteur de la calcineurine: cyclosporine, tacrolimus	Legionella, Nocardia, Aspergillus, Mucorales species, cytomegalovirus
Antimetabolites: mycophenolate mofetil, azathioprine, 6-MP, fludarabine	Cytomegalovirus, varicella, respiratory viruses, Legionella, Nocardia, Aspergillus, Mucorales species, <i>Pneumocystis</i>
Inhibiteurs de mTOR: sirolimus, everolimus	<i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis</i>
Inhibiteurs du TNF	Aspergillus, Mycobactéries, varicella-zoster virus, Nocardia, <i>Pneumocystis</i>
Inhibiteurs de tyrosine kinase ibrutinib, dasatinib	<i>Pneumocystis</i> , Aspergillus, cytomegalovirus
Corticoïdes**	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , mycobactéries, Aspergillus, Mucorales species, cytomegalovirus, varicella-zoster virus, herpes simplex, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Nocardia, Legionella, Strongyloides

* : CD4 > 500 cellules/mL: pas de risque accru de PAC; CD4 entre 500 et 200 cellules/mL: risque accru de PAC, mais non considérés comme immunodéprimés car micro-organismes communautaires (*Streptococcus pneumoniae*); CD4 < 200 cellules/mL: pathogènes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*)

** Il faut considérer à la fois la dose quotidienne et la dose cumulative de corticoïdes. Doses ≤ 10 mg/j de prednisone et dose cumulative <600 mg de prednisone ou équivalent: pas de risque accru de PAC; Doses de 10 à 20 mg/j de prednisone par jour et dose cumulative >600 mg de prednisone ou équivalent au moment de l'épisode de PAC: risque accru de PAC, mais non considérés comme immunodéprimés car micro-organismes communautaires (*Streptococcus*

pneumoniae); Doses ≥ 20 mg/j de prednisone et dose cumulative > 600 mg de prednisone (pendant au moins 3 à 4 semaines) ou équivalent au moment de l'épisode de PAC: pathogènes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*)

Figures

Figure 1 : Antimicrobiens empiriques suggérés chez les receveurs de transplantation abdominale atteints d'infections intra-abdominales

