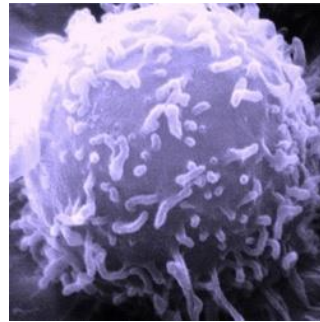




Neutropénie fébrile



Dr Christine ROBIN

Service d'Hématologie clinique et de
Thérapie cellulaire
CHU Henri Mondor

20/11/2020

Définition

APLASIE

- ▶ PNN < 0,5 G/L ou leucocytes < 1 G/L
- ▶ Ou attendu dans les 48 heures
- ▶ Risque infectieux différent en fonction de durée et profondeur de neutropénie
 - < 0,1 G/L
 - > 7 jours
- 2 types neutropénies
- 2 prises en charges différentes

FEBRILE

≥ 38,3°C ou > 38°C 2 fois

Les risques infectieux

- ▶ Bactérien avant J10
- ▶ Fongique après J10

Schématiquement

- ▶ **Aplasie à haut risque** (longue et profonde)
 - Induction et consolidation de LA, allogreffes de moelle et de CSP, aplasie médullaire
- ▶ **Aplasie à faible risque** (courte et peu profonde)
 - Chimiothérapie pour tumeurs d'organes solides, myélome, lymphome
- ▶ **Intermédiaire**
 - Autogreffe de CSP

Clinique

- ▶ **Peu de leucocytes** → peu de foyers cliniques détectables
 - ▶ **Faible inoculum** → peu de documentation microbiologique
 - ▶ **Gravité**
 - Présence d'un foyer « majeur » : pneumonie, cellulite périnéale, cellulite cutanée (Eltig et al. CID 1997)
 - Choc
 - Nature du germe: Pyocyanique, Clostridium
 - Statut de la maladie: poussée, rechute
 - Retard ou l'inadéquation du traitement initial
 - Sortie tardive d'aplasie
- Ne pas oublier d'examiner le périnée**

3 tableaux d'aplasie fébrile

- ▶ Fièvre microbiologiquement documentée (30%)
 - Documentation microbiologique avec ou sans foyer
- ▶ Fièvre cliniquement documentée (10%)
 - Signes cliniques/d'imagerie évoquant l'atteinte d'un site
- ▶ Fièvre d'origine inconnue (60%)
- ▶ Autres causes possibles :
 - Pathologie sous-jacente
 - Transfusions
 - Traitements

Urgence thérapeutique

▶ Débuter AB en urgence

- Dans les 2 heures suivant la fièvre

▶ Faire les prélèvements bactériologiques

- Hémocultures : 2 couples à 1 h d'intervalle
 - Cathéter veineux central
 - Périphérique

Au moins 10 ml par flacon

- ECBU
- Autres si point d'appel

▶ Imagerie

- Radio thorax
- Autre en fonction de la clinique

Ne pas attendre les résultats pour débuter AB

Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens

Table 1. Microorganisms isolated from high-risk febrile neutropenic patients and the influence of prophylaxis on organisms isolated.

Factor or pathogen	Winston et al. [10]	Feld et al. [11]	De Favero et al. [12]	Cordonnier et al. [13]
Prophylaxis administered (% of patients)	None	Yes (40)	Yes (90)	Yes
Gram-positive organisms	127 (44.4)	41 (44.1)	166 (66.1)	112 (67.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (4.9)	2 (2.2)	14 (5.6)	14 (8.4)
Coagulase-negative staphylococci	44 (15.4)	11 (11.8)	110 (43.8)	52 (31.1)
<i>Streptococcus</i> species	41 (14.3)	26 (28.0)	31 (12.4)	34 (20.4)
<i>Enterococcus</i> species	14 (4.9)	1 (1.1)	5 (2.0)	6 (3.6)
Other	14 (4.9)	1 (1.1)	6 (2.4)	6 (3.6)
Gram-negative organisms	159 (55.6)	52 (55.9)	85 (33.9)	55 (32.9)
<i>Escherichia coli</i>	63 (22.0)	20 (21.5)	41 (16.3)	30 (18.0)
<i>Klebsiella</i> species	39 (13.6)	13 (14.0)	4 (1.6)	...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1.7)	6 (6.5)	24 (9.6)	13 (7.8)
Other	52 (18.2)	13 (14.0)	16 (6.4)	12 (7.2)
Total	286	93	251	167

NOTE. Data are no. (%) of organisms, unless indicated otherwise. Values in bold highlight important differences based on the percentage of patients who received prophylaxis.

Les principales classes d'antibiotiques

β -lactamines

Pénicillines

Amoxicilline

Amox/ac clav (Augmentin®)

Oxacilline (Bristopen®)

Ticarcilline (Ticarpén®)

Piperacilline (Piperilline®)

Piper-Tazo (Tazocilline®)

Céphalosporines

Céfazoline

Cefotaxime (Claforan®)

Ceftriaxone (Rocephine®)

Cefepime (Axepim®)

Ceftazidime (Fortum®)

Ceftazidime/avibactam

Ceftolozane/tazobactam

Ceftaroline

Monobactam

Aztreonam (Azactam®)

Carbapénèmes

Imipenem (Tienam®)

Meropenem (Meronem®)

Ertapenem (Invanz®)

Aminosides

Gentamicine (Gentalline®)

Amikacine (Amiklin®)

Tobramycine (Nebcine®)

Polypeptides

Colistine (Colimycine®)

Cyclines

Doxycycline (Vibramycine®)

Tygécycline (Tigacil®)

Glycopeptides

Vancomycine (Vancocine®)

Teicoplanine (Targocid®)

Lipopeptides

Daptomycine (Cubicin®)

Oxazolidinones

Linézolide (Zyvoxid®)

MLS

Erythromycine (Erythrocin®)

Roxithromycine (Rulid®)

Azithromycine (Zithromax®)

Josamycine (Josacine®)

Spiramycine (Rovamycine®)

Telithromycine (Ketec®)

Clindamycine (Dalacine®)

Pristinamycine (Pyostacine®)

Quinolones

Pefloxacin (Peflacin®)

Norfloxacine (Noroxine®)

Ofloxacin (Oflocet®)

Ciprofloxacine (Ciflox®)

Levofloxacine (Tavanic®)

Moxifloxacine (Izilox®)

Critères de gravité des neutropénies à faible risque

Score MASCC (multinational association for supportive care in cancer)

Caractéristiques	Points
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg)	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 symptômes modérés	3
Patient non hospitalisé	3
Age < 60 ans	2

Faible risque de complications si score > 20

AB initiale des neutropénies à faible risque

- ▶ Les 2 études Amoxicilline–acide clavulanique + Ciprofloxacin (NEJM 1999) valident la stratégie orale à l'hôpital



A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF EMPIRICAL ORAL AND INTRAVENOUS ANTIBIOTIC THERAPY FOR LOW-RISK FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA DURING CANCER CHEMOTHERAPY

JOHN FREIFELD, M.D., DONNA MARCHIGIANI, R.N., THOMAS WALSH, M.D., STEPHEN CHANOCK, M.D., LINDA LEWIS, M.I. JOHN HIEMENZ, M.D., SHARON HIEMENZ, R.N., JEANNE E. HICKS, M.D., VEE GILL, Ph.D., SETH M. STEINBERG, Ph.D.

Conclusions In hospitalized low-risk patients who have fever and neutropenia during cancer chemotherapy, empirical therapy with oral ciprofloxacin and amoxicillin–clavulanate is safe and effective. (N Engl J Med 1999;341:305-11.)

ORAL VERSUS INTRAVENOUS EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY FOR FEVER IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA WHO ARE RECEIVING CANCER CHEMOTHERAPY

WINFRIED V. KERN, M.D., ALAIN COMETTA, M.D., ROBRECHT DE BOCK, M.D., JOHN LANGENAEKEN, R.N., MARIANNE PAESMANS, M.Sc., AND HAROLD GAYA, M.D., FOR THE INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY COOPERATIVE GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER*

Conclusions In low-risk patients with cancer who have fever and granulocytopenia, oral therapy with ciprofloxacin plus amoxicillin–clavulanate is as effective as intravenous therapy. (N Engl J Med 1999; 341:312-8.)

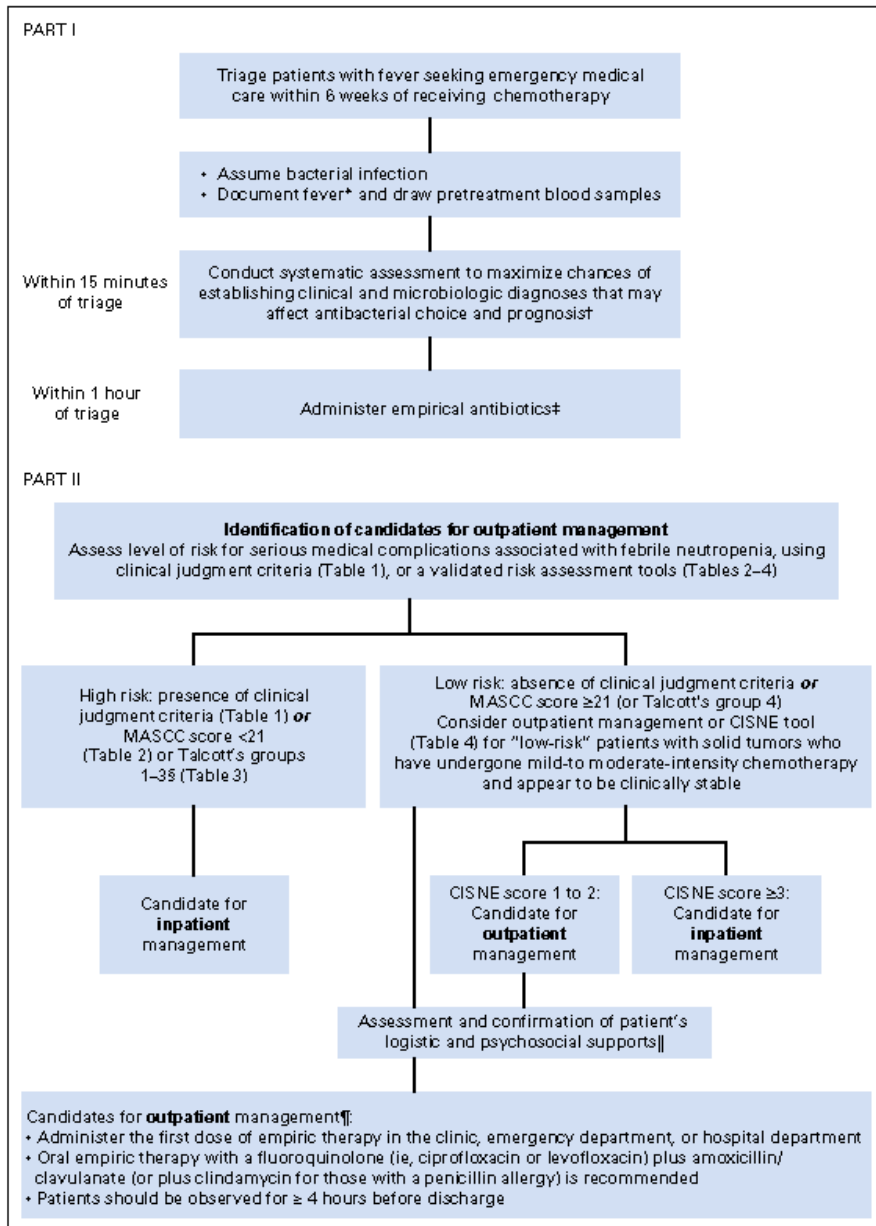
Par extension à domicile ?

Recommandations américaines pour la prise en charge ambulatoire des NF

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers

Prise en charge ambulatoire des NF

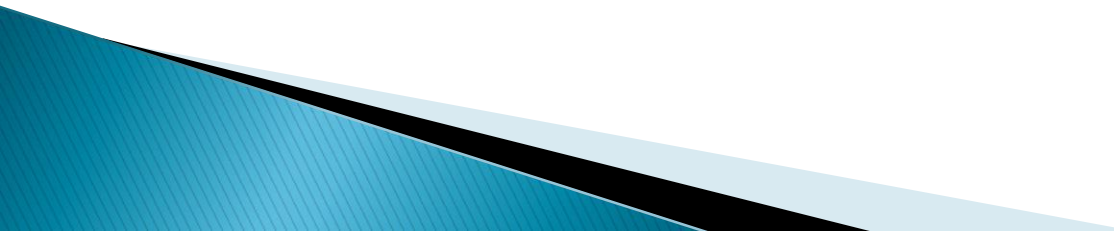


- ▶ Tous les patients sont vus aux urgences, hospitalisés au moins 4h, 1^{ère} dose AB IV dans l'heure
- ▶ Evaluation si prise en charge ambulatoire possible

Conditions pour prise en charge ambulatoire

- ▶ Résidence ≤ 1 h ou ≤ 48 km de l'hôpital
- ▶ Médecins référent OK avec prise en charge ambulatoire
- ▶ Patient capable logistiquement de se rendre fréquemment à l'hôpital
- ▶ Famille présente 24h/24
- ▶ Accès au tél et aux transports 24h/24
- ▶ Pas d'ATCD de non compliance
- ▶ Evaluation médicale le permettant

Suivi du patient

- ▶ Evaluation à J3 (à l'hôpital ou à domicile)
 - ▶ Contact tél quotidien jusqu'à résolution de la fièvre
 - ▶ Monitorage NFS
 - ▶ Visites physiques régulières
- 

AB initiale des neutropénies à faible risque

- ▶ Si pas de critère de gravité :
 - Traitement ambulatoire
 - Amoxicilline + acide clavulanique + Ciflox
 - 7 jours
- ▶ Si échec à 48h ou signes de gravité :
Hospitalisation
 - Ttt comme neutropénie à haut risque

Stratégie générale du traitement empirique des NF de haut risque

- ▶ AB initiale inadaptée augmente le risque de mortalité

Elting et al. *Clin Infect Dis* 1997

Ariffin et al. *Int J Infect Dis* 1999

Tumbarello et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006

Ortega et al. *J Antimicrob Chemother* 2009

Trecharichi et al. *J Infect* 2009

Martinez et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010

Trecharichi et al. *Haematologica* 2011

- ▶ AB initiale doit cibler

- Les bactéries Gram – et le *Pseudomonas*
- les bactéries prévalentes dans le centre

- ▶ Modification si

- Tableau sévère
- ATCD de colonisation à une bactérie résistante
- ATCD d'infection à une bactérie résistante
- Retour d'un pays à forte endémie de BMR

Traitement empirique initial des NF à haut risque non compliquées

Monothérapie par β -lactamine

- ▶ Céphalosporine anti-Pseudomonas (**Céfépime, Ceftazidime**)
 - A éviter si forte prévalence BLSE
 - Eviter la Ceftazidime en monothérapie car moins active sur les streptocoques
- ▶ Pénicilline anti-Pseudomonas : **Pipéracilline-Tazobactam**
- ▶ Autres AB possibles
 - Carbapénèmes anti-pseudomonas
 - à éviter pour patients sans FdR pour préserver efficacité en cas de gravité

AB initiale des patients antérieurement colonisés ou infectés à des entérobactéries résistantes

- ▶ **BLSE** : carbapénème
- ▶ **Carbapénémases** : β -lactamine + Colistine + / -
 - Tigécycline
 - Aminoside ou Fosfomycine
- ▶ ***Pseudomonas* R aux β -lactamines** : β -lactamine + Colymicine + / - Fosfomycine
- ▶ ***Acinetobacter* R aux β -lactamines** : β -lactamine + Comimycine + / - Tigécycline
- ▶ ***S. maltophilia*** : cotrimoxazole + β -lactamine + / - FQ

Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

9. High-risk patients require hospitalization for IV empirical antibiotic therapy; **monotherapy with an anti-pseudomonal β -lactam agent**, such as ceftepime, a carbapenem (meropenem or imipenem-cilastatin), or piperacillin-tazobactam, is recommended (A-I). Other antimicrobials (aminoglycosides, fluoroquinolones, and/or vancomycin) may be added to the initial regimen for management of complications (eg, hypotension and pneumonia) or if antimicrobial resistance is suspected or proven (B-III).

10. **Vancomycin** (or other agents active against aerobic gram-positive cocci) is not recommended as a standard part of the initial antibiotic regimen for fever and neutropenia (A-I). These agents should be considered for specific clinical indications, including suspected catheter-related infection, skin or soft-tissue infection, pneumonia, or hemodynamic instability.

Monothérapie/bithérapie

▶ 2 méta-analyses

β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis

Paul M *BMJ* 2003;326:1111

7807 patients

Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis

Furno *Lancet Inf Dis* 2002 ; 2 : 231-242

29 essais randomisés

4795 épisodes NF

1029 bactériémies

→ **Même efficacité**

→ **Moins d'effet secondaires dans le bras monothérapie**

Place des aminosides

- ▶ Tableau sévère
 - Choc septique, sepsis sévère, détresse respiratoire
- ▶ Si bactéries non fermentantes
 - Fréquentes dans l'épidémiologie locale
 - ATCD d'infection ou de colonisation
 - Utilisation de carbapénème dans le dernier mois
 - Si utilisation de pipéracilline ou ticarcilline sans inhibiteur de β -lactamase

Place de la Vancomycine dans l'AB empirique initiale

- ▶ Efficacité identique, plus de néphrotoxicité
EORTC-IATCG, J Infect Dis, 1991; 163: 951–958
- ▶ Instabilité hémodynamique, sepsis sévère ou détresse respiratoire
- ▶ Colonisation à SARM, pneumocoque résistant à la pénicilline
- ▶ Suspicion infection de cathéter
- ▶ Infection cutanée
- ▶ Mucite grade IV

AB initiale

▶ NF simple

- Monothérapie par β -lactamine

▶ Choc septique

- Trithérapie : β -lactamine + glycopeptide + Aminoside

Cas particuliers

- ▶ **Allergie grave aux bêtalactamines:**
Aztreonam + Vancomycine
- ▶ **Intolérance sévère aux glycopeptides et indication établie d'anti Gram +:**
Linézolide, Daptomycine, (Clindamycine)
- ▶ **Patients âgés:** attention aux AG et aux GP
 - Bien peser l'indication des aminosides +++

Addition de la vancomycine en 2^e ligne (persistance de la fièvre à H48)

763 patients traités par
Tazocilline
en 1^o ligne

→ 165 avec fièvre persistante non
documentée à 48–60h d'ATB

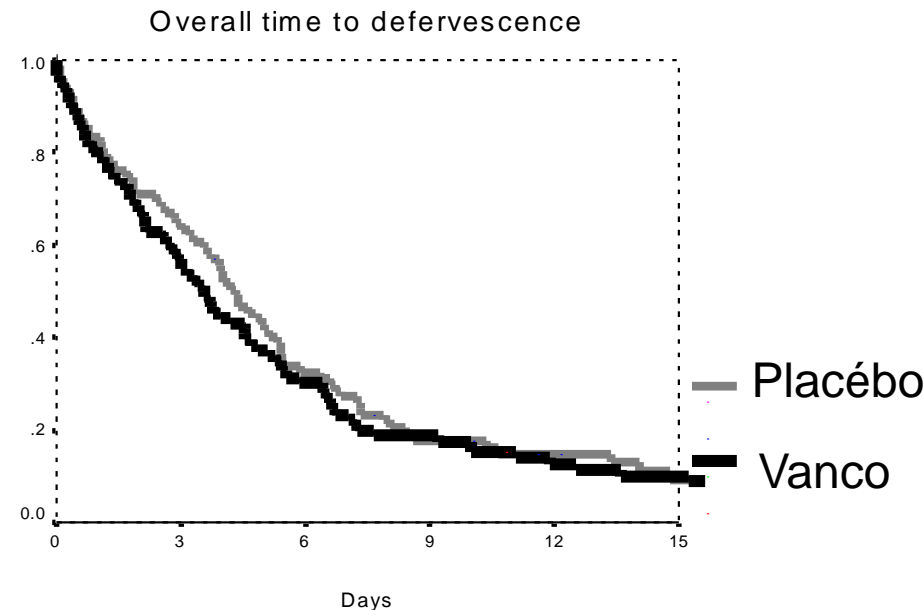
→ Placebo ou Vancomycine

Même survie

Même taux de réponse

Même Nb de pts Ampho B

→ Pas d'indication à ajouter de la Vancomycine à
48h si persistance de la fièvre



Stratégie d'escalade

- ▶ **Définition** : AB initiale couvrant entérobactéries et pseudomonas mais pas les BMR

Ex : Pipéracilline-tazobactam, Céfépime,

- ▶ **Escalade** si aggravation clinique ou isolement d'une bactérie résistante
- ▶ **Si pas de documentation microbiologique**

- Patient apyrétique et stable : pas de changement

Considérer arrêt des AB à >72h si patient apyrétique \geq 48h

- Patient fébrile mais stable : pas de changement, documentation

La fièvre seule n'est pas un critère pour escalader l'antibiothérapie

- ▶ **POUR** : évite l'utilisation d'AB à très large spectre
 - toxique, - cher
 - de sélection de résistance
- ▶ **CONTRE** : pronostic engagé si bactérie non couverte par AB initiale

Stratégie de désescalade

- ▶ **Définition** : AB initiale à très large spectre couvrant les bactéries multi-résistantes

Ex : carbapénèmes + anti-SARM

▶ Désescalade

- ▶ si pas d'identification de bactéries multi-résistantes
- ▶ si identification bactérie sensible à un AB de spectre + étroit et patient stable
- ▶ **POUR** : + de chance de couvrir bactérie multi-résistante
- ▶ **CONTRE** : entraîne l'utilisation inutile d'AB à très large spectre chez beaucoup de patients
 - Risque de sélection de résistance

En pratique

▶ Stratégie d'escalade

- **Initialement**
 - Pas de FdR de BMR
- **Secondairement**
 - Dégradation clinique
 - Identification d'une bactérie résistante

▶ Stratégie de désescalade

- **Initialement**
 - Si ATCD infection/colonisation BMR
 - Si retour zone d'endémie
- **Secondairement**
 - Identification d'une bactérie sensible à un AB de spectre plus étroit
 - FdR initiaux de BMR mais pas de mise en évidence de BMR

Durée de l'antibiothérapie

▶ Dogme des hématologues

- Jusqu'à la sortie d'aplasie
- Si documentation au moins durée d'AB sans neutropénie

Bodey 1966

Schimpff 1972

Gary J Pediatr 1994

▶ Mise en place prudente de stratégies d'arrêt des AB sous certaines conditions

- Voir les recommandations de l'ECIL
 - FOI : à partir de 72h si apyrétique depuis 48h
 - FMD et FCD : au moins 7 jours dont 4 jours d'apyrexie et résolution clinique et microbiologique

Ce qui ne sert à rien

- ▶ L'utilisation des marqueurs d'inflammation en aplasie (CRP etc...)
- ▶ Les modifications intempestives d'ATB chez un patient stable, dont les pvts sont négatifs, même fébrile

La fièvre seule n'est pas un critère d'escalade de l'AB

- ▶ L'ablation systématique des KT centraux en cas de fièvre persistante

Conclusion

- ▶ Urgence thérapeutique
- ▶ NF simple : monothérapie par β lactamine
- ▶ H48-72
 - Obligation légale de l'HAS de réévaluation de l'AB
 - Pas d'ajout de Vancomycine systématique à H48
 - Adaptation à l'antibiogramme
 - **La fièvre seule n'est pas un critère d'escalade de l'AB**
- ▶ Risque infectieux NF
 - Bactérien
 - Puis fongique

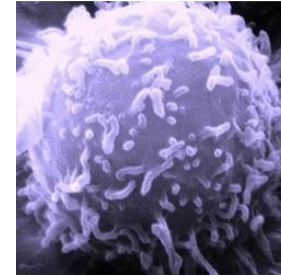
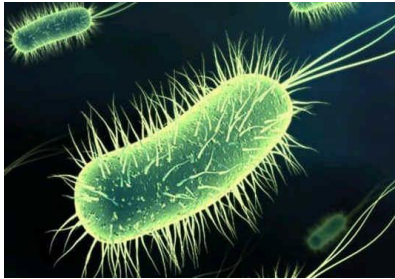
Recommandations pour le ttt des NF

▶ ECIL

- Averbuch Haematologica 2013 ; 98 : 1826–1835
- Averbuch Haematologica 2013 ; 98 : 1836–1847
- <http://www.ecil-leukaemia.com/>

▶ IDSA

- Freifeld CID 2011 ; 52 : 427–431
- Taplitz et al. JCO 2018 ; 36:1443–1453



MERCI DE VOTRE ATTENTION

**BACTÉRIE TUEUSE - ON RECHERCHE
TOUJOURS LES COUPABLES...**

