

Collège de Réanimation et de Médecine
Interne

–Module : Réanimation en Hémato-oncologie–

**PRISE EN CHARGE DES
NEUTROPENIES FEBRILES APRES
CHIMIOThERAPIE**

Ahlem Trifi
Réanimation médicale CHU la Rabta

FMT, oct 2017

Neutropénie

- ▶ Classification OMS: 4 grades

Grade	1	2	3	4
PNN (el/mm ³)	1900-1500	1400-1000	900-500	<500

- ▶ Risque de choc septique et DC
 - < 500: +
 - < 100: +++
- ▶ Importance de la durée de la neutropénie :
 - Neutropénies courtes vs longues
 - **Durée « critique » = 7 j**

Neutropénie fébrile (NF)

- Définie par:
 - une T° orale > 38,5°C, ou > 38°C à 2 H d'intervalle,
 - **ET** une neutrophilie absolue < 500/mm³ (ou dont la diminution à < 500/ mm³ est prévisible)
- Complication sévère des ttt anti-cancéreux
- Associée à:
 - une ↗ de la morbidité
 - un retard ou une réduction de la dose du cytotoxique
 - un surcoût

De Naurois J, et al.— Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2010, 21, 252–256.

Freifeld AG, 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, 2011, 52, 427–431.

Fièvre au cours des neutropénies

▶ Fréquente

- Tumeurs solides: 13% des patients et 3,6% des cycles

Cullen et al NEJM 2005;353:988-98

- Leucémies/greffe: 70% des patients

Bucaneve et al NEJM 2005;353:977-87

▶ Répétée

- Tumeurs solides: 3% ont au moins 2 épisodes

Cullen et al NEJM 2005

- Leucémies/greffe: 15% des patients

Akova et al CID 05

Risque de NF/Protocole de chimiothérapie

Tumour site	Regimen	Likelihood of neutropenic sepsis (%)	Trial
Breast	TAC ¹	28.8	Martin, <i>et al.</i> , 2005
	FEC100-T ²	25	Head, <i>et al.</i> , 2008
	FAC ³	4.4	Martin, <i>et al.</i> , 2005
Lung	Carboplatin / Etoposide	10-20	Crawford, <i>et al.</i> , 2011
	Gemcitabine / Cisplatin	7	Cardenal, 1999
Colorectal	FOLFIRI ⁴	11	Douillard, <i>et al.</i> , 2000
	FOLFOX4 ⁵	6	Rotheberg, <i>et al.</i> , 2003
Gastric / Oesophageal	EOX ⁶	10	Cunningham, <i>et al.</i> , 2010
NHL	CHOP ⁷	35	Lyman, <i>et al.</i> , 2003
Hodgkin disease	ABVD ⁸	2-12%	Vakkalanka, Link, 2011
Germ cell	BEP ⁹ (including CBOP-BEP) ¹⁰	18	Teoh, <i>et al.</i> , 2006
Head and neck	TPF ¹¹	9	Vermorken, 2007

NF: infection

Modèles expérimentaux

▶ **Animal neutropénique:**

- Infection plus fréquente
- Infection plus rapide
- Inoculum plus faibles
- Point de départ digestif (translocation)
- Peu de signes inflammatoires
- DC plus fréquent

NF: sepsis, choc et survie

Mortalité

Réa: 40,1%

Hôpital: 49,8%

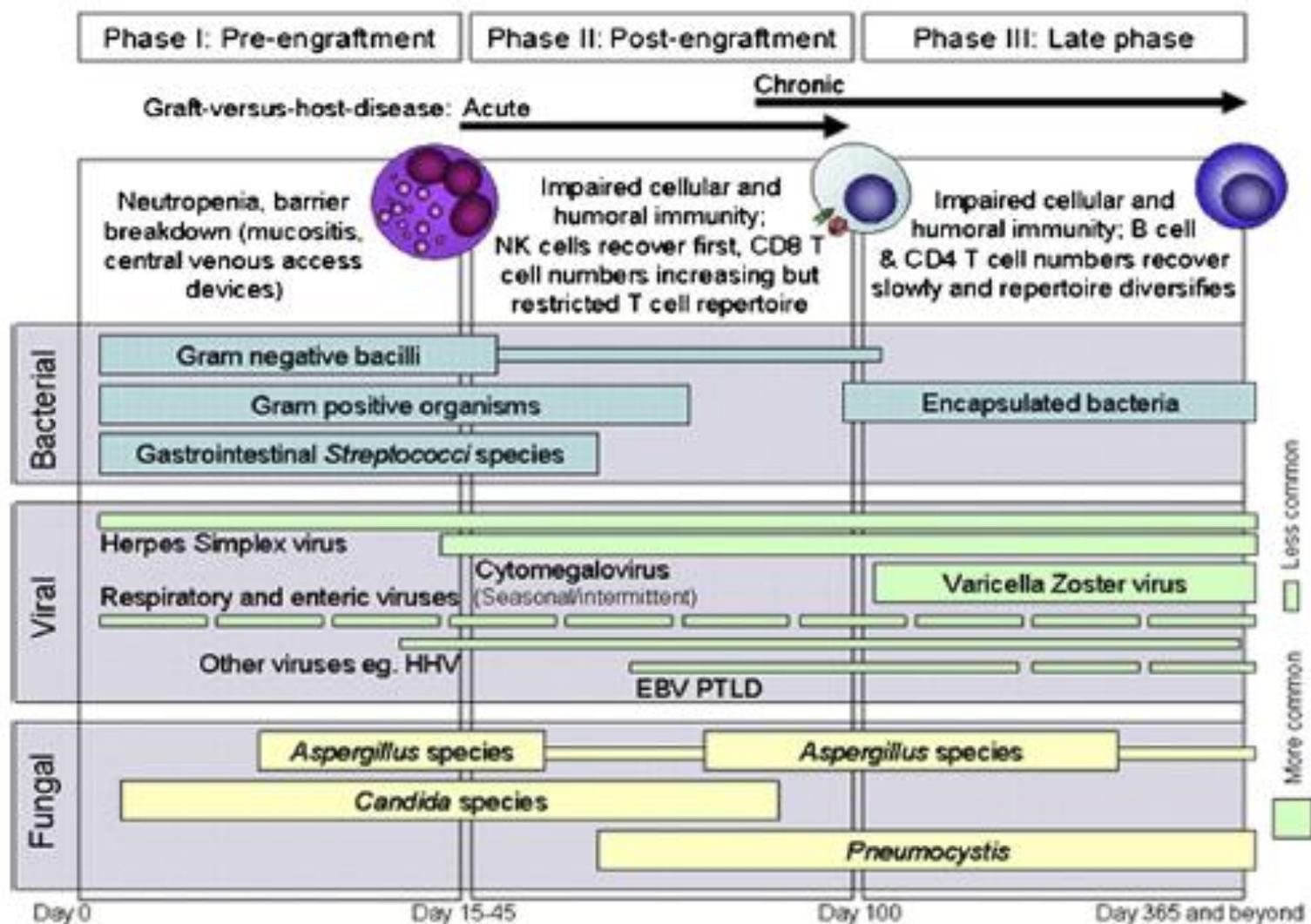
6 mois: 63,3%

Variable, N (%) or Median (25th–75th)	Alive (n = 215)	Dead (n = 213)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i>
Age, yrs	47 (35–57)	54 (43–65)	1.036 (1.02–1.05)	<.0001
Intensive care unit admission	139 (64.6)	105 (49.3)	0.56 (0.36–0.89)	.01
Shock	123 (57.2)	181 (85.0)	2.69 (1.65–4.38)	<.0001
Acute respiratory failure	61 (28.4)	171 (80.3)	1.98 (1.14–3.44)	.015
Neurologic failure	7 (3.2)	37 (17.4)	4.03 (1.03–15.8)	.04
Hepatic failure	7 (3.2)	20 (9.4)	1.49 (1.16–1.91)	.002
Early acute noninfectious conditions	77 (35.8)	98 (46.0)	1.69 (1.06–2.68)	.02
Initial combination antibiotic therapy	210 (97.7)	181 (85.0)	0.164 (0.05–0.51)	.002
Indwelling catheter removal	68 (31.6)	39 (18.3)	0.50 (0.30–0.85)	.01

Epidémiologie microbiologique

Infection et greffe de moelle

ASBMT/EBMT/CDC/IDSA 2009



Infection et greffe d'organe

Common Infections in Solid-Organ Transplant Recipients

<1 Month

Infection with antimicrobial-resistant species:

MRSA

VRE

Candida species (non-albicans)

Aspiration

Catheter infection

Wound infection

Anastomotic leaks and ischemia

Clostridium difficile colitis

Donor-derived infection

(uncommon):

HSV, LCMV, rhabdovirus

(rabies), West Nile virus,

HIV, *Trypanosoma cruzi*

Recipient-derived infection

(colonization):

Aspergillus, pseudomonas

1–6 Months

With PCP and antiviral (CMV, HBV) prophylaxis:

Polyomavirus BK infection, nephropathy

C. difficile colitis

HCV infection

Adenovirus infection, influenza

Cryptococcus neoformans infection

Mycobacterium tuberculosis infection

Anastomotic complications

Without prophylaxis:

Pneumocystis

Infection with herpesviruses (HSV,

VZV, CMV, EBV)

HBV infection

Infection with listeria, nocardia, toxo-

plasma, strongyloides, leishmania,

T. cruzi

>6 Months

Community-acquired pneumonia, urinary tract infection

Infection with aspergillus, atypical molds, mucor species

Infection with nocardia, rhodococcus species

Late viral infections:

CMV infection (colitis and retinitis)

Hepatitis (HBV, HCV)

HSV encephalitis

Community-acquired (SARS, West Nile virus infection)

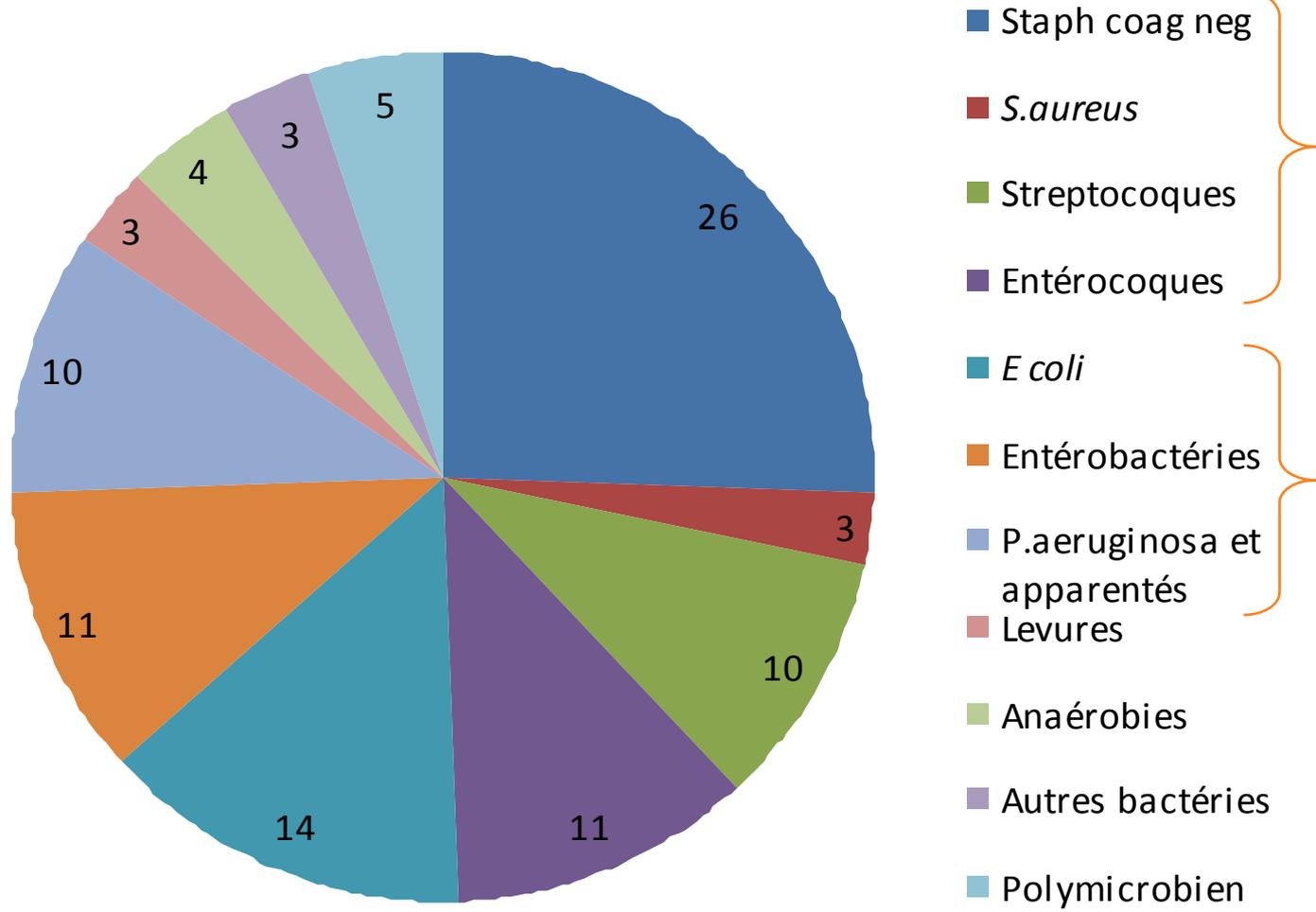
JC polyomavirus infection (PML)

Skin cancer, lymphoma (PTLD)

NF:

Epidémiologie des infections bactériennes

- ▶ Entre ½ et 2/3 des infections documentées: CG+
- ▶ FDR d'infection à CG+ :
 - KT centraux
 - FQ préventives+
 - mucite / aracytine
 - anti-sécrétoires et anti-acides
- ▶ ↗Fréquence de la colonisation et I° à BGN M-R



CG+
50%

BGN
35%

Micro-organismes en cause (%)
218 épisodes bactériémiques ou fongémiques
IGR (01/2010-06/11)

Résistance bactériennes et hémopathies

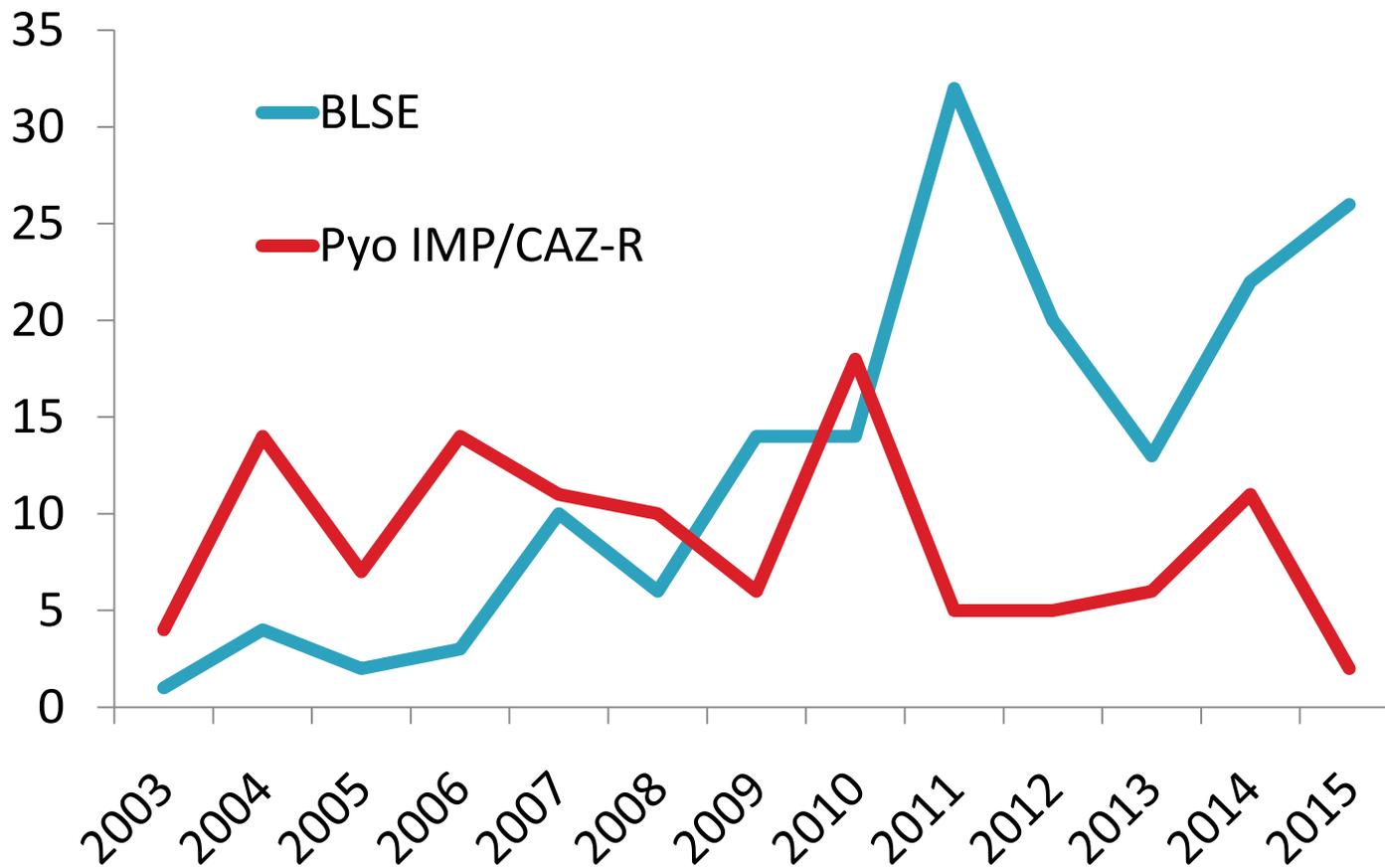
Pathogen and studies	Type of resistance	Adults median rate of resistance (range)	Children median rate of resistance (range)
<i>S. aureus</i>	MRSA	56% (18–100%) ^a	0% (0–26%) ^b
CNS	MR-CNS	80% (33–100%) ^c	38% and 39% ^d
Enterococci	VRE	23% (0–50%) ^e	0% ^f
Gram-negatives	Fluoroquinolone-resistant	41% (18–74%) ^g	7% and 32% ^{t,h}
Gram-negatives	Carbapenem-resistant	20% (11–72%) ⁱ	9% and 10% ^h
Gram-negatives	Aminoglycoside-resistant	28% (6–41%) ^j	Gentamicin-resistant 26% (25–28%) ^k
Gram-negatives	Ceftazidime-resistant	43% (17–45%) ^l	18% and 27% ^h
Enterobacteriaceae	ESBL-producing	34% (16–44%) ^m + 42% of <i>E. coli</i> ⁿ	18% ^o
Enterobacteriaceae	Fluoroquinolone-resistant	56% (28–87%) ^p + 63% of <i>E. coli</i> ⁿ	4% ^o
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone-resistant	53% (7–72%) ^q	18% ^r
<i>P. aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant	44% (3–66%) ^s	25% ^r

NF/ Bactériémies:

	2015 (n=212)	2014 (n=284)	2013 n=169	2012 n=192	2011 n=224
CG+	84 (40%)	132 (46%)	84 (50%)	91 (47%)	113 (50%)
SCN (≥ 2 flacons)	36	72	45	51	41
SA	20 (6 sarm)	12 (0 sarm)	7 (2 SARM)	4 (1 SARM)	3
Strepto	14 (3 amx-r)	27 (4 amx-r)	19 (3 AMX-R)	20 (2 AMX-R)	46
Entérocoques	13	18	13 (0 ERV)	16 (0 ERV)	23 (0 ERV)
BGN	113 (53%)	133 (47%)	70 (41%)	83 (43%)	90 (40%)
Enterobacteries	81 (21 blse)	95 (22 blse)	49 (14 BLSE)	72 (20 BLSE)	73 (19 BLSE)
E. coli	44 (5 blse)	57 (8 blse)	32 (4 BLSE)	41 (6 BLSE)	48 (4 BLSE)
Non fermentant	27	28	21	11	17
P. aeruginosa	19 (2 R)	24 (11 R)	18 (6 R)	10 (5 R)	12 (5 R)
AUTRES	15 (7%)	19 (7%)	15 (9%)	17 (9%)	22 (10%)
Levures	7	5	1	8	10
Divers	8	14	14	9	12
Total BMR	29 (13,4%)	33 (11,6%)	20 (11,8%)	26 (13,5%)	24 (10,6%)
BGN-R/BGN	23 (20,5%)	33 (24,8%)	20 (28,6%)	25 (30,1%)	24 (26,6%)

*Dr Lemaitre, données non publiées
Thèse: Lille 2010-2015*

NF/ Bactériémies:



NF :

Épidémiologie des infections virales

- ▶ Réactivation HSV (sérologie +) :
 - mucites (20-30%)
 - localisations viscérales (encéphalite, PNP)
- ▶ Autres virus
 - groupe Herpès
 - *Adenovirus*, VRS, autres virus respiratoires : fréquents en pédiatrie
 - CMV, EBV
- ▶ Intérêt de la panPCR++

NF :

Épidémiologie des infections fongiques

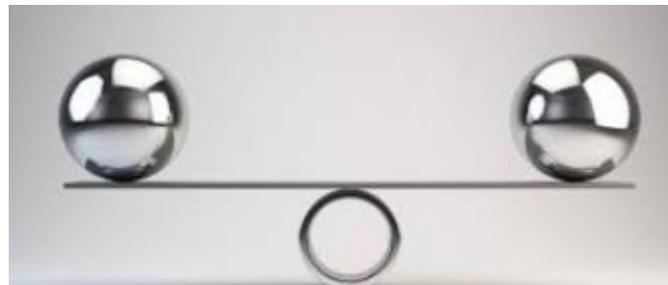
- ▶ FDR globaux :
 - durée neutropénie +++ (> 8 j)
 - Corticothérapie
- ▶ Espèces en cause :
 - *Candida* et *Aspergillus*+++
 - blastomycoses, mucormycoses, *Cryptococcus*, *Fusarium*...

Prise en charge

Objectifs

- ▶ Le bon traitement
 - au bon moment
 - et avec la bonne durée

Minimiser:
L'échec clinique
La toxicité
La sélection de résistances



NF: démarche

⇒ il faut chercher à documenter l'infection :

- cliniquement et à l'imagerie
- microbiologiquement

⇒ orientation du traitement probabiliste

⇒ adaptation secondaire du traitement

⇒ facteur pronostique

NF: évaluation clinique

- ▶ Initiale, puis au moins quotidienne
- ▶ ATCD (fissure anale, furonculose, sinusite, herpès...)
- ▶ Examen clinique minutieux
- ▶ Recherche d'un foyer infectieux
 - ORL: oropharynx, mucite
 - Périnée
 - Site d'insertion du cathéter++
 - Pulmonaire
 - Urinaire
 - Neurologique

La fièvre est souvent le seul symptôme

Recherche signes de gravité

- ▶ Marbrures
- ▶ Hypo TA (hors anti-HT)
- ▶ Polypnée (FR > 22c/mn)
- ▶ Confusion
- ▶ Oligurie
- ▶ Lactates > 2 mmol/l
- ▶ Autre signe de défaillance d'organe

EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATION

- ▶ Durée prévisible de la neutropénie (\leq ou > 7 jours)
- ▶ Profondeur de la neutropénie ($<$ ou $\geq 100/\text{mm}^3$)
- ▶ Présence ou absence de « co-morbidités »
- ▶ S. de gravité cliniques: hypotension, tr. Neuro, troubles digestifs, infection sur KT...

Score de la MASCC

score de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Caractéristique	Nombre de points
Age < 60 ans	2
Pas de BPCO	3
Tumeur solide ou (en cas d'hémopathie) absence d'infection fongique	4
Retentissement de la neutropénie fébrile :	
- symptômes modestes ou absents	5
- symptômes modérés	3
Patient ambulatoire lors du début de la fièvre	3
Pas de déshydratation	3
Pas d'hypotension	5

Patients: bas risque / Haut risque

- ▶ Bas risque:
 - Neutropénie <7j, peu ou pas de comorbidités
 - Score MASCC ≥ 21

- ▶ Haut risque
 - Neutropénie attendue longue > 7j
 - PNN ≤ 100
 - Signes de retentissement viscéral (qSOFA>2)
 - Score MASCC < 20

Quel bilan ?

- ▶ Bilan initial (nv A3)
 - NFS
 - Rx thorax si signes respi
 - Prélèvements microbio orientés par la clinique
- ▶ glycémie, CRP, PCT
- ▶ GDS, lactates, LDH, TP/TCK, fg, RAI

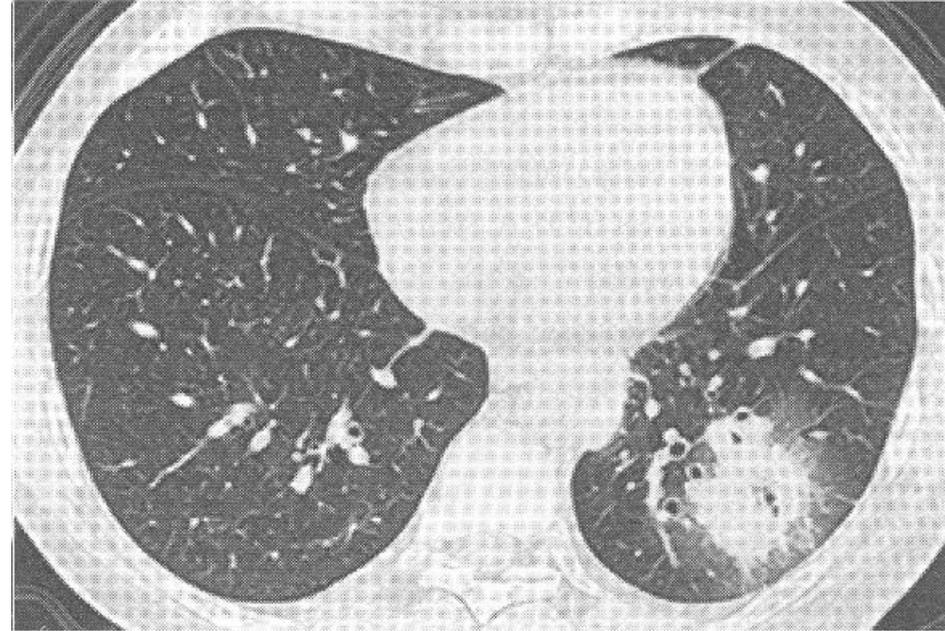
- ▶ Et selon le cas
 - Marqueurs fongiques
 - Scanner

NF : imagerie

- ▶ Rx pulmonaire :
 - souvent prise en défaut au stade initial d'une PNP
(Maschmeyer, *Curr Op Oncol* 2001)
 - Uniquement en cas de signes ou symptômes respiratoires
(IDSA 2010)
- ▶ Scanner
- ▶ Echographie abdominale

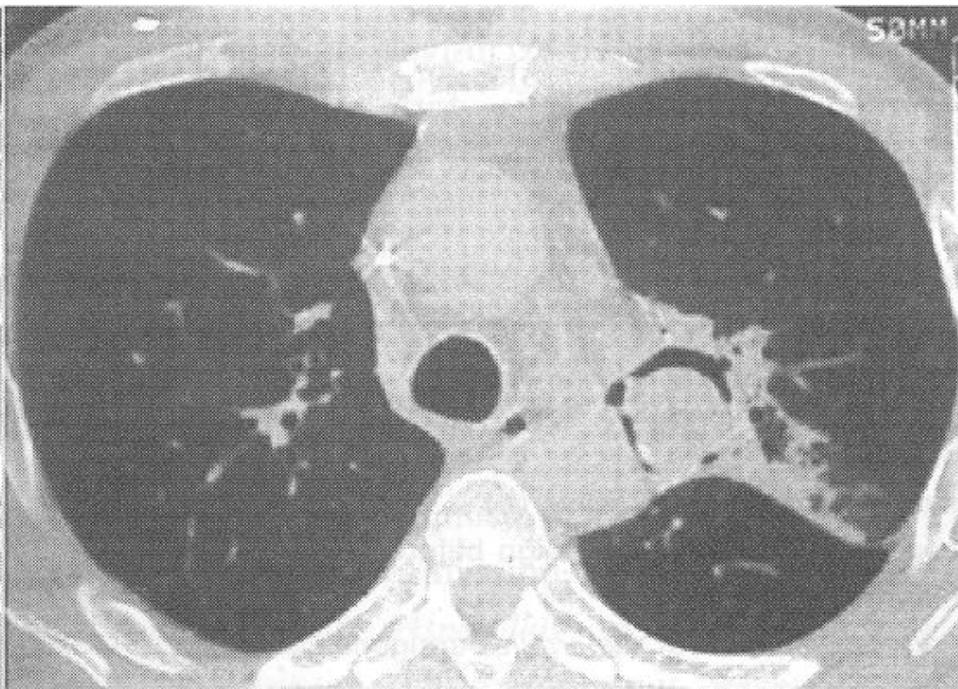
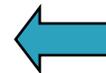
intérêt du scanner thoracique

ASPERGILLOSE PULMONAIRE



Neutropénie prolongée :
signe du halo

Sortie d'aplasie :
croissant aérique



NF:

Quels prélèvements microbiologiques?

- ▶ **Hémocultures**, prélèvements ciblés sur les foyers potentiels ou avérés
- ▶ **Prélèvements à la recherche d'une colonisation à BMR** : SDMR, pyo. et apparentés, PSDP, entérobactéries M-R / pharynx, selles, peau...
- ▶ **Virologie** : sérologie HSV, IF et culture lésions muqueuses
- ▶ **Mycologie** : Ag aspergillaire hebdo.chez les malades à risque

HEMOCULTURES CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE FEBRILE

- ▶ SOR (Infection et Cancer, FNCLCC 1999):
 - 2 à 3 hémocultures
 - sites différents
 - en périphérie et sur KT sur intervalle ≤ 1 h
- ▶ IDSA 2010 :
 - ≥ 2 hémocultures aéro-anaérobies
 - Si KT central : 1 sur KT, 1 en périphérie
 - Sinon : 2 veinipunctures différentes
- ▶ Rentabilité moindre en cas de fièvre persistante sous ATB

(Neeman, *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016, 5: 218-21)

NF :

Documentation de la fièvre et pronostic

- ▶ Fièvre non documentée (60 %)
- ▶ Fièvre documentée cliniquement (10 %)
- ▶ Fièvre documentée microbiologiquement (30%)
 - hémocultures +++
- ▶ Pronostic variable selon le germe :
 - péjoratif pour *P. aeruginosa*, streptocoques, BGN hospitaliers
 - très bon pour SCN

Prise en charge

- Hospitalisation ou ambulatoire
- IV ou per os
- Monothérapie ou association
- Couverture ou non SARM
- Couverture ou non BGN BMR
- Couverture ou non Levures
- Antibioprophylaxie



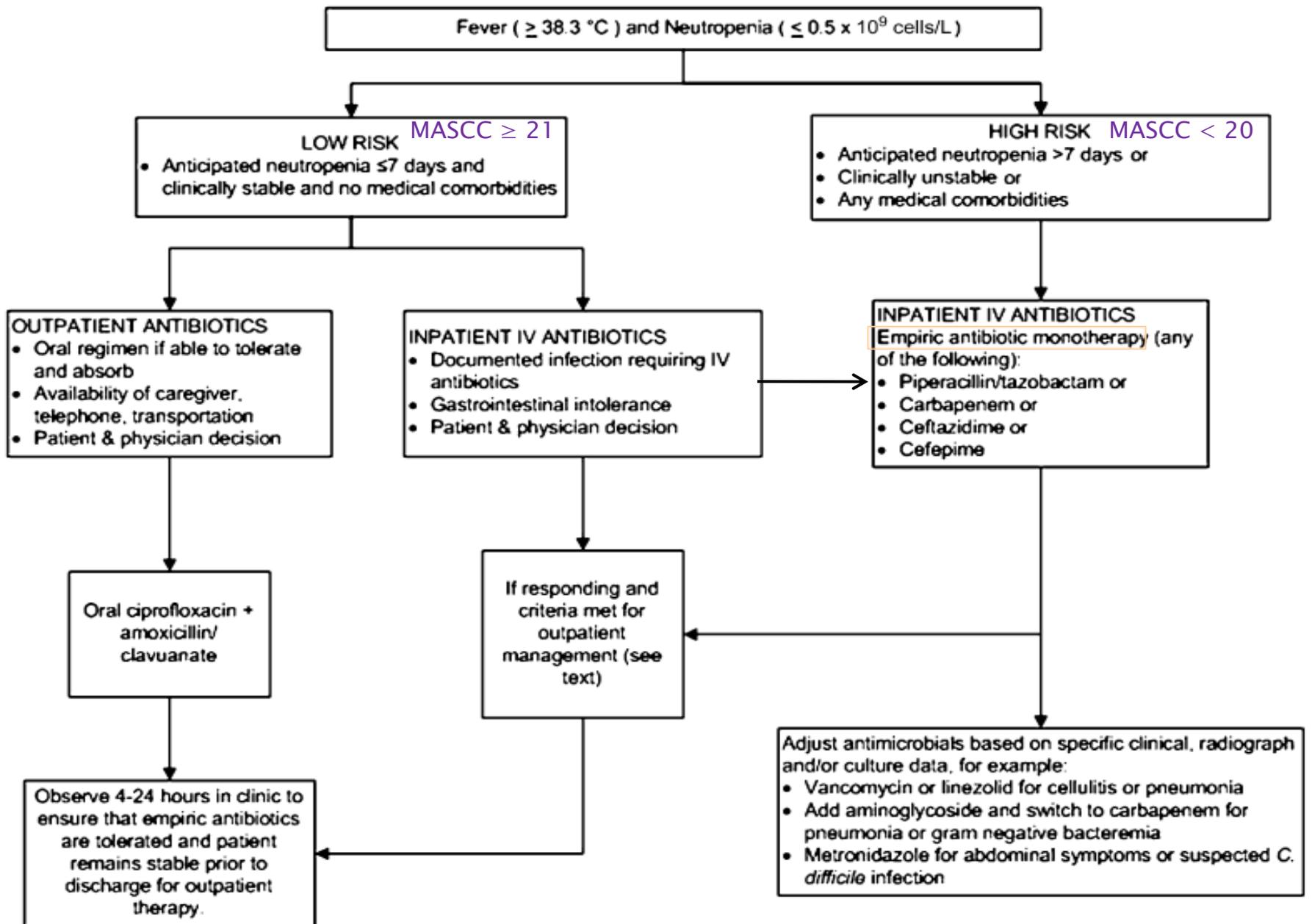
Prise en charge

- **Hospitalisation ou ambulatoire**
- **IV ou per os**
- **Monothérapie ou association**
- Couverture ou non SARM
- Couverture ou non BGN BMR
- Couverture ou non Levures
- Antibioprophylaxie



Principes généraux de l'ATB:

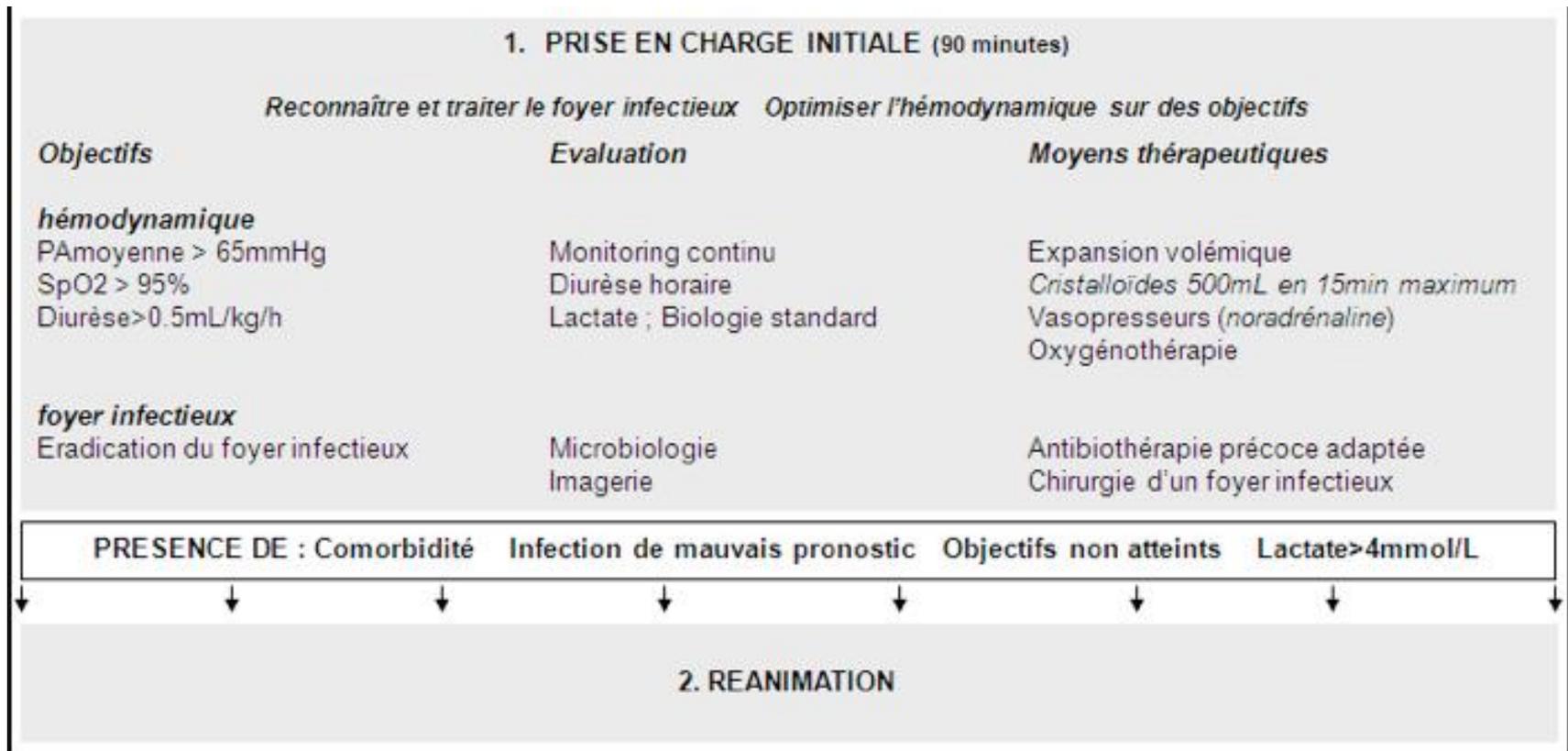
large spectre, bactéricide, toxicité acceptable
faible pouvoir de sélection de mutants résistants



Initial management of fever and neutropenia

IDSA 2010

En présence de critères de gravité

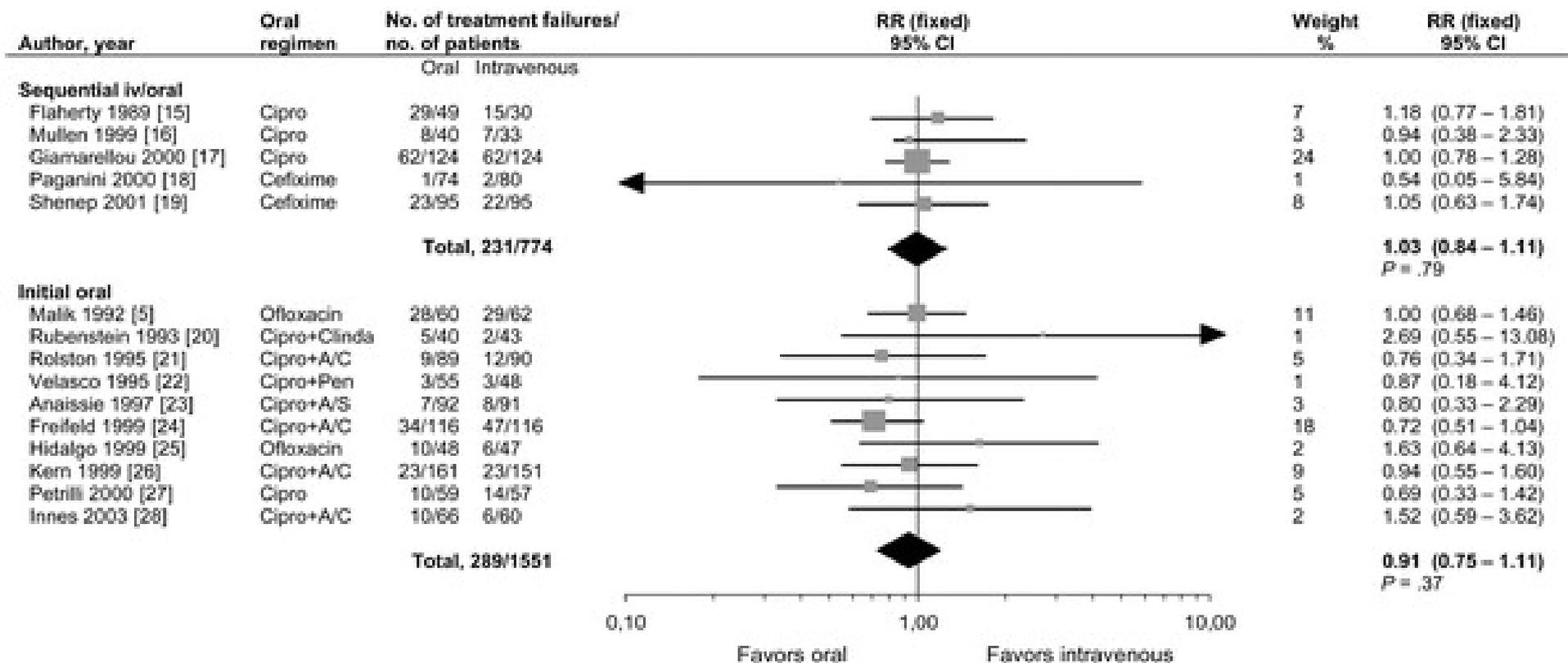


PRISE EN CHARGE DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX

Gestion en ville : ambulatoire

- Prélèvements possibles?
ECBU, HC, antigénurie..
- Evaluation à 48h ou avant
- Education patient et sa famille

Oral ou IV: que des vieilles études, avec peu de BMR



Antibiothérapie orale mais laquelle?

- Cibler BGN selon l'écologie locale
113 bactériémies à BGN (y compris acquisition nosocomiale)

*Dr Lemaitre, données non publiées
Thèse: Lille 2010-2015*

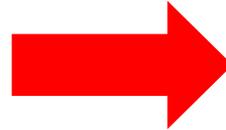
24% S Augmentin
50% S Rocéphine
43% S Oflocet
64% S Ciflox
56% S Tavanic
66% S Genta
22% S Bactrim

50% S Augmentin + Oflocet
69% S Augmentin + Ciflox

**Augmentin 1 g 3 fois/J
Ciflox 400 mg 3 fois/J**

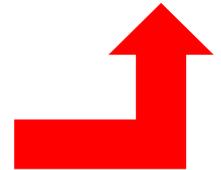
Evaluation

Si tjrs fébrile à 48h/ 72h ATB



**HOSPITALISATION
Et
ATB en IV**

Education patient et famille sur signes de gravité :
Marbrures, oligurie, déshydratation, troubles neurologiques



β -lactamines les plus souvent utilisées chez le neutropénique fébrile

DCI	spécialité	Posologie (AMM, FR N [°])
céfotaxime	CLAFORAN	1-2 g x 3/j
ceftriaxone	ROCEPHINE	1-2 g x 1/j
<i>ceftazidime</i>	<i>FORTUM</i>	<i>1-2 g x 3/j*</i>
céfépime	AXEPIM	2 g x 2-3/j
pipéracilline, tazobactam	TAZOCILLINE	4 g / 0,5 g x 3-4/j
imipenem, cilastatine	TIENAM	0,5-1 g x 3/j

** Pas en cas de mucite*

monothérapie

A éviter en 1^e intention, sauf donnée microbio. en faveur

Couvrir BGN MR?

β -lactamine + aminoside ?

- ▶ Référence historique: association β -lactamine + aminoside
 - Nombreux essais thérapeutiques
 - Pas de supériorité C3G/Urédopénicilline/pénèmes!
- ▶ Choix de la bétalactamine dépendant
 - ATCD personnels: ATB/BMR
 - Epidémiologie des résistances locales
- ▶ Nécessité d'établir des protocoles régulièrement réévalués

Couvrir BGN MR?

β -lactamine + aminoside ?

- ▶ On ne sait pas ce qu'on traite (et 1/2 , on ne le saura jamais)
 - Mais, il faut traiter vite , c'est une **urgence thérapeutique**
- ▶ Contraintes
 - Examen clinique peu contributif
 - Imagerie standard peu contributive
 - Traitement le plus souvent **probabiliste**
- ▶ Réévaluation indispensable à 72 heures: bactériologique et clinique
- ▶ Et il faut aussi penser
 - A l'écologie du service
 - A conserver des alternatives si d'autres NF surviennent pendant le séjour

MONOTHERAPIE VS BITHERAPIE COMPORTANT UN AMINOSIDE : META-ANALYSE

- ▶ 29 études randomisées
- ▶ 4795 épisodes de NF, dont 1029 bactériémiques
- ▶ échec clinique = modification ATB ou DC
- ▶ **pas de bénéfice de l'adjonction d'aminoside**, y compris chez les patients bactériémiques

(Furno et al, *Lancet Infect Dis* 2002, 2: 231)

...et une 2e méta-analyse sur 47 études et 7807 pts (établit les mêmes conclusions...

Paul et al., *BMJ* 2003, 326: 1111-5)

Recommandations européennes (ECIL1)

Table 3 – Summary of recommendations

Problem	Recommendation	Grading ^a
BL monotherapy is as efficacious as BL + AG as empirical therapy of febrile neutropaenia	Yes	A I
BL + AG combination is more nephrotoxic and ototoxic than BL monotherapy	Yes	A I
OD dosing of AG are as efficacious as and less nephrotoxic than MDD	Yes	A I
Empirical addition of AG to the initial regimen in patients with persistent fever	No	C III
Empirical use of BL + AG combination in patients in whom <u>a resistant Gram-negative infection^b is suspected</u>	Yes	C III
Addition of AG to the initial regimen in case of documented <i>P. aeruginosa</i> infection	No	C III
Use of BL + AG combination in patients with <u>severe sepsis or septic shock</u>	Yes	C III
Use of BL + AG in neutropaenic patients with pneumonia	No	C III
Use of BL + AG combination to prevent emergence of resistance during therapy	No	B I

BL: β -lactam; AG: aminoglycoside; OD: once-daily dosing; MDD: multiple-daily dosing.

a Level of evidence and level of recommendation.⁹

b Local epidemiology and previous antibiotic treatments should be taken into account.

NF : Quelle place des aminosides en association à une β -lactamine à large spectre ?

Et dans tous les cas :

- ▶ Attention aux autres néphrotoxiques (ciclo, vanco, iode...)
- ▶ administration en dose unique quotidienne
- ▶ limiter la durée sauf cas exceptionnel
- ▶ Dosages++

Couverture ou non SARM? un glycopeptide est-il indiqué?

Recommandations européennes (ECIL1)

Cometta, *Eur J Cancer* 2007, 5 (suppl.) : 23-31

Table 4 - CDC grading of evidence and level of recommendation for the use of glycopeptide antibiotic in neutropaenic cancer patients

Circumstances	Addition of glycopeptide	Quality of evidence and level of recommendation
Fever onset	Not recommended	I D
Persistent fever	Not recommended	I D
Predominance in the local epidemiology of resistant Gram-positive (e.g. methicillin-resistant <i>S. aureus</i> , penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i>)	Recommended	III C
Severe sepsis and septic shock	Recommended	III C
Skin and soft tissue infections (including catheter-related infections)	Recommended	III C

Couverture ou non SARM? un glycopeptide est-il indiqué?

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).

Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

En pratique...

- **En l'absence de point d'appel infectieux :**

- Tazocilline 4 g 3 fois par jour

- Tazocilline 4 g 3 fois par jour/Gentamycine 180 mg 1 fois par jour (si colon BMR)

- **Discuter Vancomycine (1500 mg en continu) si :**

- point d'appel cutané,

- matériel implantable,

- signes de sévérité,

- colonisation connue à staphylocoque,

- mucite,

- ATB par quinolones de plus de 7 jours

- **Tenir compte de toute colonisation connue pour initier l'antibiothérapie**

- **Antibiothérapie ciblée si point d'appel infectieux**

- **G-CSF** : poursuivre à la même posologie si traitement initié avant l'épisode infectieux ; ne pas débuter si non instauré préalablement

- Isolement protecteur du patient (masque facial pour le patient ; masque facial, casaque et gants pour les soignants)

Allergie bêta-lactamines

- ▶ Allergies croisées peu fréquentes
 - Péni => Céphalosporines (~2%)
 - Péni => Carbapénèmes (~1 %)
 - Mais Céphalosporines => Péni (**~25%**)
- ▶ Si allergie non sévère pénicilline
 - Autres sous classes possibles
- ▶ Si allergie sévère (choc ana/quincke/DRESS)
 - Azactam + Aminoside + Vancomycin
 - Quinolone + Aminoside + Vancomycine
- ▶ IDSA (A2):
 - Clindamycine + Ciprofloxacine ou Aztréonam + Vancomycine

CAT SECONDAIRE : IMPORTANCE DE LA RE-EVALUATION A J2-4

- ▶ ré-évaluation clinique
- ▶ prise en compte des résultats microbiologiques (hémoc., prélèvements respi. antigénurie légionelle...)
- ▶ analyse de l'imagerie

→ peut-on simplifier l'antibiothérapie initiale?
(arrêt de la vancomycine et/ou de l'aminoside)



Neutropénie fébrile
à haut risque sans documentation

Signes de gravité lors de la mise sous antibiotiques ?

OUI

NON

Evolution à 48-72 h ?

Evolution à 48-72 h ?

Apyrexie : poursuite du traitement jusqu'à la sortie d'aplasie

Fièvre persistante – patient stable : répéter les prélèvements, poursuite du même traitement

Dégradation : répéter les prélèvements, réaliser une imagerie (TDM), élargir le spectre du traitement anti-infectieux (BMR, champignons, virus...)

**FIÈVRE PERSISTANTE OU INF
NON CONTRÔLÉE SOUS TTT:
att aux sous-dosages!
vancomycine : dosage résiduel
en routine+++,
Carbapénèmes ?
antifongiques
(voriconazole++)**

Apyrexie : désescalade (β- lactamine à spectre plus étroit en monothérapie) ; discuter l'arrêt des antibiotiques ?

Fièvre persistante- patient stable : répéter les prélèvements, désescalade vers une monothérapie ; discuter le rétrécissement du spectre de la β-lactamine

Dégradation : répéter les prélèvements, réaliser une imagerie (TDM) élargir le spectre du traitement anti-infectieux (BMR, champignons, virus...)

DUREE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

- ▶ Infection documentée : selon le site et le germe (au moins jusqu'à la **résolution de la neutropénie**)
- ▶ Privilégier, après **la sortie d'aplasie**, l'antibiotique au spectre le plus étroit (voie orale, coût...)
- ▶ Fièvre non documentée :
 - jusqu'à la **résolution de la neutropénie**

V. How Long Should Empirical Antibiotic Therapy be Given?

Recommendations

22. In patients with clinically or microbiologically documented infections, the duration of therapy is dictated by the particular organism and site; appropriate antibiotics should continue for at least the duration of neutropenia (until ANC \geq 500 cells/mm³) or longer if clinically necessary (B-III).

23. In patients with unexplained fever, it is recommended that the initial regimen be continued until there are clear signs of marrow recovery; the traditional endpoint is an increasing ANC that exceeds 500 cells/mm³ (B-II).

24. Alternatively, if an appropriate treatment course has been completed and all signs and symptoms of a documented infection have resolved, patients who remain neutropenic may resume oral fluoroquinolone prophylaxis until marrow recovery (C-III).



LE RESPECT DES REGLES

DE BASE DU BON USAGE DES

AGENTS ANTI-INFECTIEUX

EST ESSENTIEL

IL FAUT ÊTRE « ÉCONOME » AVEC TS LES ATB ET NOTAMMENT LES BÉTA-LACTAMINES À TRÈS LARGE SPECTRE

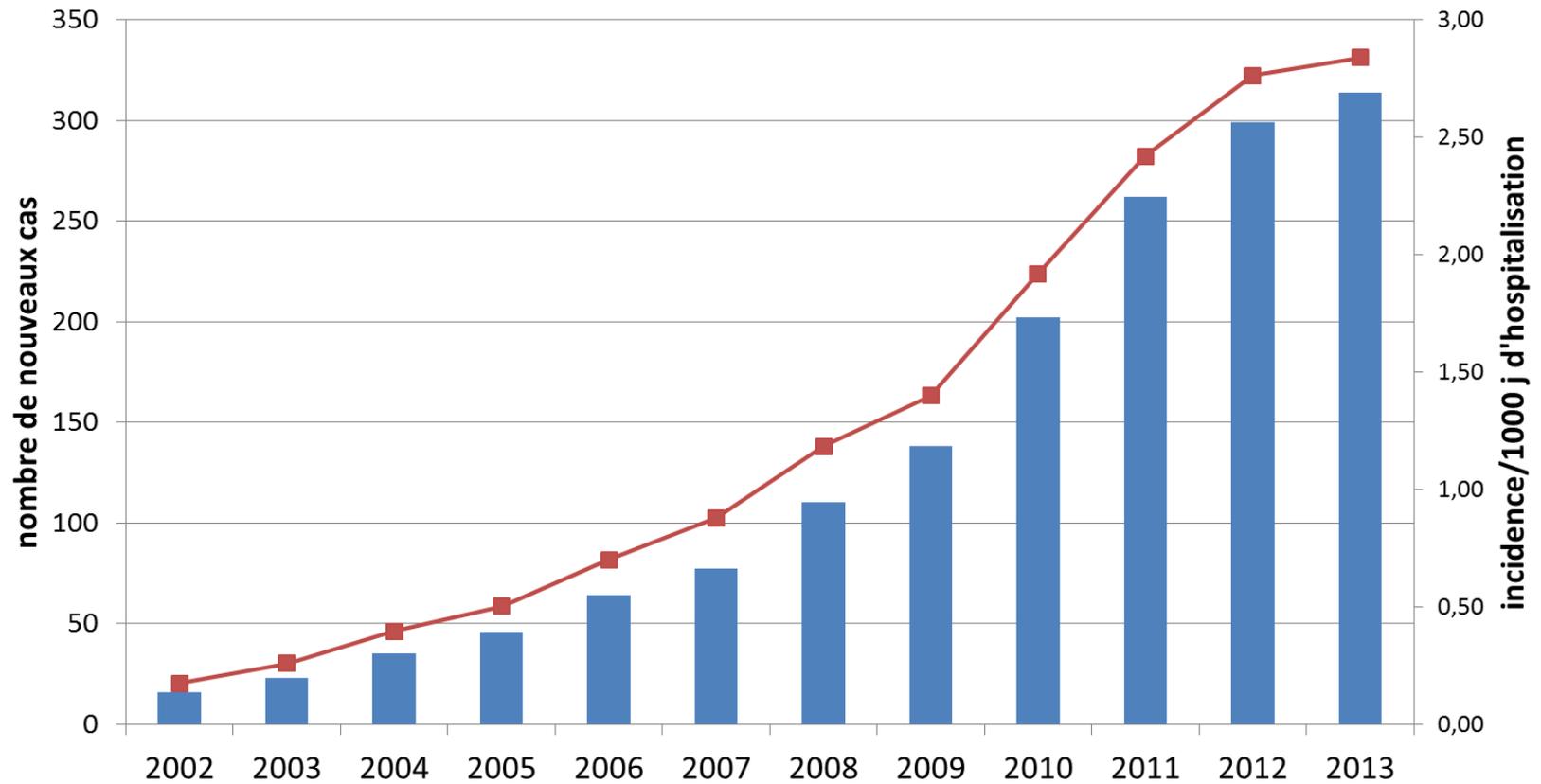
✓ **Éviter d'utiliser un carbapénème en 1ère intention** (sauf colonisation ou infection à germe résistant à l'association pipéracilline-tazobactam ou au céfépime) 

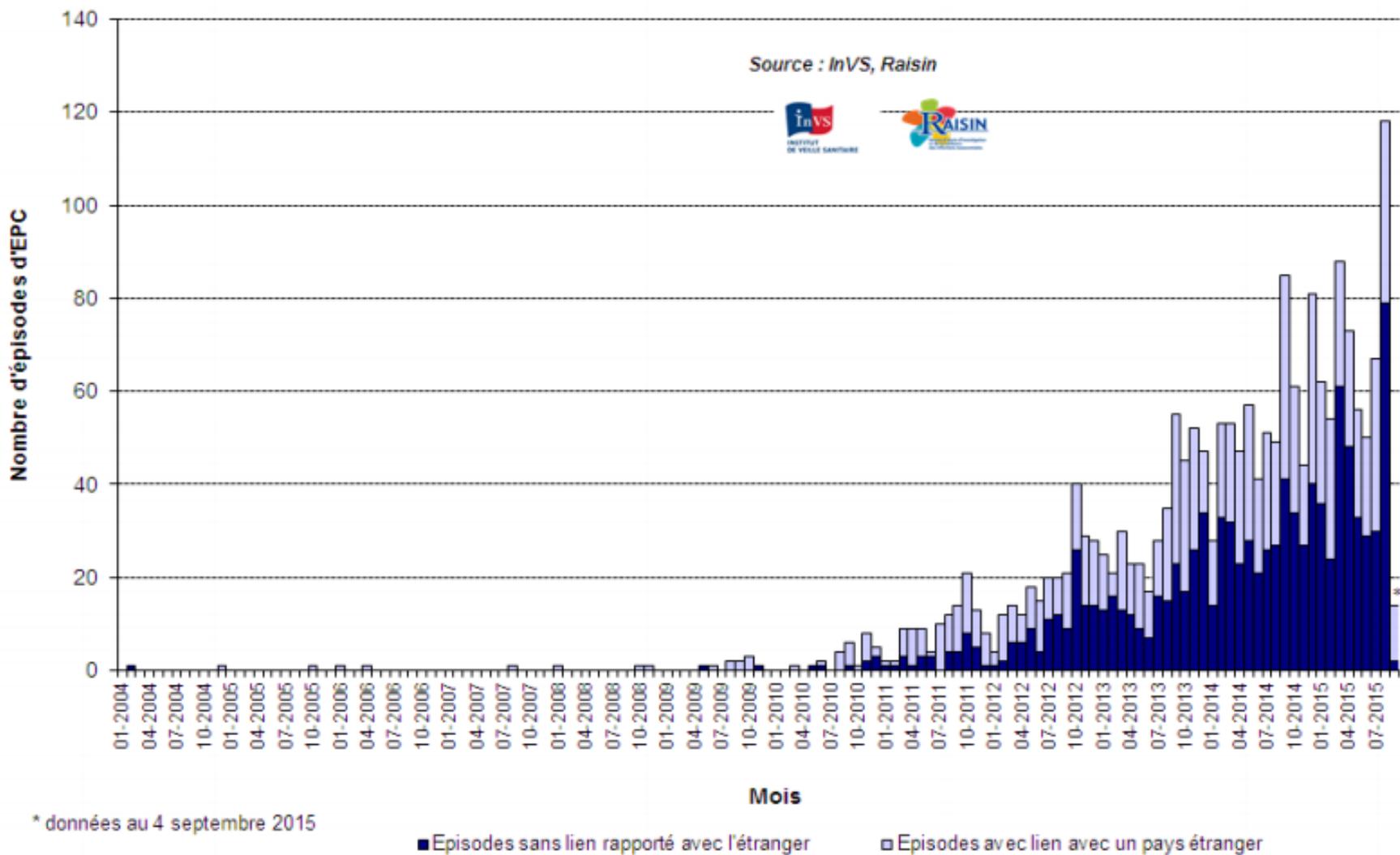
✓ **Proscrire les escalades abusives** (une fièvre persistante non documentée sans signe de gravité ne justifie pas le changement d'antibiotique) 

✓ Dès la sortie d'aplasie, rétrécir le spectre et déterminer la durée optimale du traitement 

Cas de colonisation ou d'infection par entérobactéries β LESE à l'IGR

■ Nombre de cas ■ Incidence/1000 jours d'hospitalisation





* données au 4 septembre 2015

Règles d'Antibiothérapie des NF -CHRU Lille 2014-

1

- ▶ Règle générale:
 - Bêta-lactamine (non carbapénème) en monothérapie

- ▶ Carbapénème + aminoside
 - État Septique grave
 - ET
 - Portage CONNU de BLSE dans les 12 mois
 - HC à BGN

Règles d'Antibiothérapie des NF -CHRU Lille 2014-

2

- ▶ Si association initiale
 - Arrêt aminoside J1 (focus urinaire) à J3 (bactériémie à pyo)
 - Arrêt anti CG+ à 48-72h si pas de CGP aux hémocs
- ▶ Si carbapénème:
 - Désescalade si pas de justification microbio à 72h
 - Si prélèvement stérile
 - Si alternative possible
 - Tazo CMI ≤ 4
 - Céfépime ≤ 1
 - Selon site et pathogène: céfoxitine, cotrimoxazole, fluoroquinolone

Règles d'Antibiothérapie des NF

-CHRU Lille 2014-

3

- ▶ Durées de traitement
 - Bactériémie: 10j
 - Pyélonéphrite: 10j
 - Pneumonie: 7j

- ▶ Triple A = **A**rrêt des **A**ntibiotiques en **A**plisie
 - Ciblé pour l'instant
 - Après 7j d'apyrexie
 - Et durée de TTT correct pour l'infection traitée

Règles d'Antibiothérapie des NF -CHRU Lille 2014-

Tout est évolutif.....

4

- ▶ Analyse 1/an des résultats de microbiologie de l'année
 - Au global
 - Pour LA/allogreffe
 - Tous prélèvements
 - Hémo cultures
- ▶ Revue des échecs
- ▶ Place des nouvelles molécules ?
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Ceftazidime/avibactam

Ceftolozane/Tazobactam

Spectre:

Très actif sur *Pseudomonas* (dont souches R aux autres)
Bien actif sur entérobactéries, dont BLSE et céphalosporinases
Aucune activité sur staph doré, et entérocoque
anaérobies , acineto, stenotrophomonas?

Posologie proposée dans les études:

1,5g / 8h pour IU et PAC soit **273€/j**
3g/8H pour PAVM (soit **546€/j**), et c'est celle
qu'on prendrait pour la NF!

PK/PD

Pas complètement = pour les 2
composants (demi vies de 3 et 1h par
exemple)
On ne sait pas s'il y a un effet inoculum

Utilisation: Stabilité inconnue
(pour perfusions continue)

Intérêt

Désescalade d'épargne carba sur BLSE ou Pyo
Probabiliste sur patient grave porteur BLSE ?

Mais

association nécessaire, cout prohibitif

Ceftazidime + avibactam

- ▶ Avibactam seul
 - Inhibiteur des β -lactamases (classe A, classe C et certaines classe D)
 - Pas d'activité intrinsèque antibactérienne
- ▶ Avec ceftazidime
 - Inhibition AmpC, KPC et OXA 48 mais RIEN sur les métallo β -lactamases
 - N'apporte rien sur *Acinetobacter* spp (CMI 90 > 16 mg/l)
 - Pas d'activité sur les anaérobies

Prise en charge

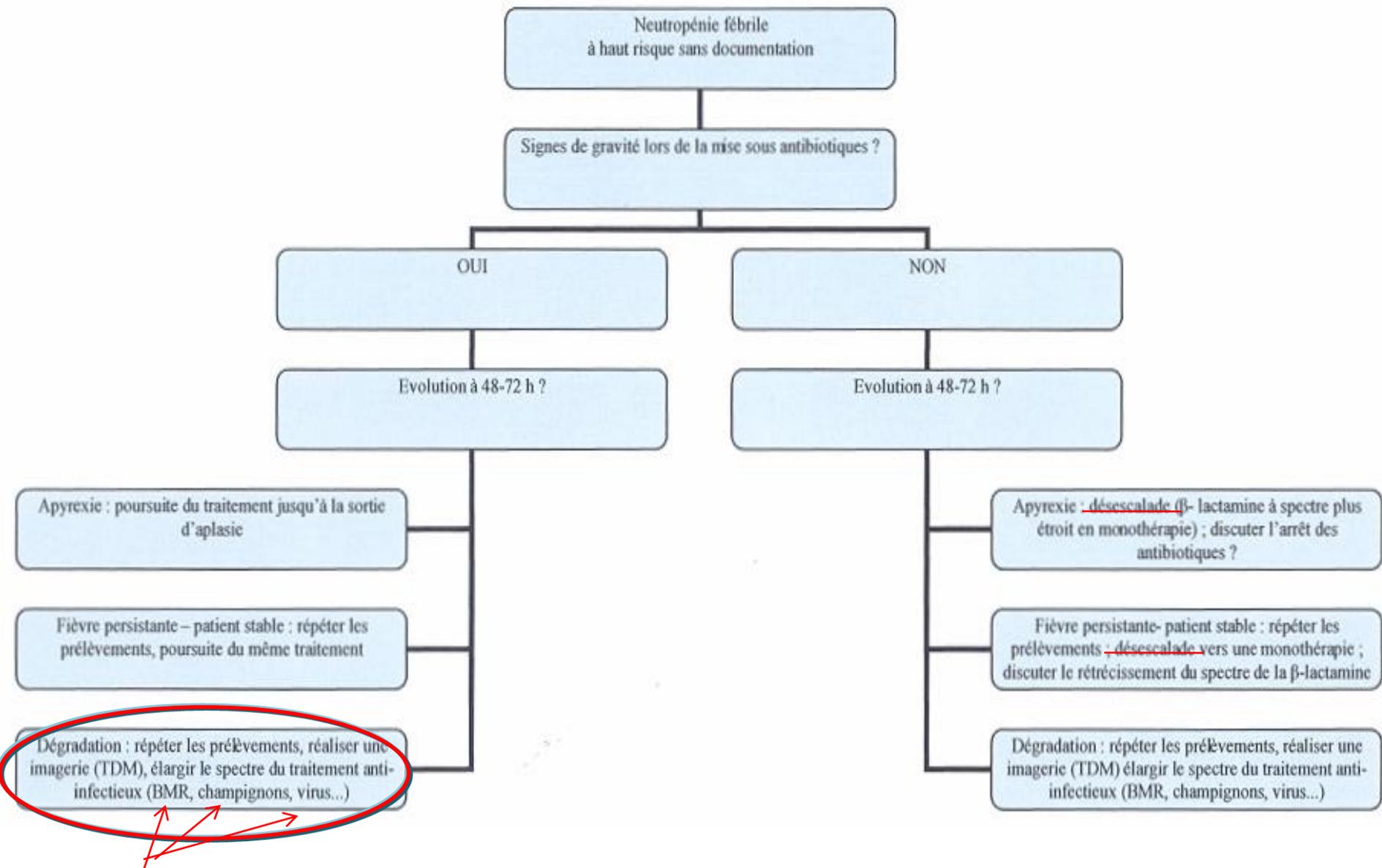
- Hospitalisation ou ambulatoire
- IV ou per os
- Monothérapie ou association
- Couverture ou non SARM
- Couverture ou non BGN BMR
- **Couverture ou non Levures**
- Antibioprophylaxie



TRAITEMENT ANTIFONGIQUE CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE

PLACE DU TTT ANTIFONGIQUE

- ❖ **Préventif?**
- ❖ **Préemptif / empirique ?**
- ❖ **Curatif (infection documentée)**



TRAITEMENT ANTIFONGIQUE CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE

Antifungal Drugs for Empirical Therapy

Antifungal agent	Daily dose	CDC Grading		
		Level of Recommendation	Evidence for	
			Efficacy	Safety
Liposomal AmB	3 mg/kg	A *	I	I
Caspofungin	50 mg	A * ¹	I	I
Itraconazole	200 mg iv	B ^{1,4}	I	I
Voriconazole	2x 3 mg/kg iv	B ^{1,3,4}	I	I
Micafungin	100 mg	B	II	II
AmB deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B ² / D ⁵	I	I
Fluconazole	400 mg iv	C ^{1,4,6}	I	I

TRAITEMENT ANTIFONGIQUE CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE

- ▶ Patient à haut risque, stable cliniquement
- ▶ TDM thorax + sinus : négatif
- ▶ Antigénémie aspergillaire –
- ▶ Absence de prélèvement microbio + à levure ou champignon filamenteux

⇒ Arrêt du traitement empirique (BII)

Prise en charge

- Hospitalisation ou ambulatoire
- IV ou per os
- Monothérapie ou association
- Couverture ou non SARM
- Couverture ou non BGN BMR
- Couverture ou non Levures
- **Antibioprophylaxie**



PLACE DE L'ANTIBIOTHERAPIE PREVENTIVE CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE ?

Avis différents:

- ▶ ATB proph. diminue et retarde la survenue des épisodes infectieux
- ▶ bénéfice incertain, effets II^{aires} : **émergence de germes R**
- ▶ méta-analyse suggère un bénéfice en terme de mortalité
(Gafer-Gvili, Ann Intern Med 2005, 142: 979)
- ▶ 2 études, randomisées en double aveugle, contredisent la méta-analyse...

N Engl J Med 2015

Antibioprophylaxie neutropénie: Recommandations

- ▶ ECIL: Europe 2005 - LA et autogreffe
 - Fluoroquinolone (levofloxacin) recommandée du début de la chimio à la sortie d'aplasie ou au début d'une ATB probabiliste

Bucaneve ECJ s 2005

- ▶ ASBMT 2009, IDSA 2010, ASCO 2013:
 - FQ recommandée **B1**
 - Recommandé neutropénies longues et à haut risque ($\leq 100/\text{mm}^3$ et > 7 j) **B1**
 - Non recommandé neutropénies courtes **A3**
 - **Implique obligatoirement de mettre en place une stratégie de dépistage des résistances des BGN aux FQ (BII)**

Tomblyn. BBMT 2009/ Freifeld CID 2011/ Flowers. JCO 2013

- ▶ Risques
 - BGN FQ-R, autres pathogènes: SARM, BLSE, *C. difficile*
 - Perte d'une classe pour le traitement probabiliste
 - A adapter à l'écologie locale
 - La résistance des BGN aux quinolones doit être surveillée : **All**

Averbuch. Haematologica 2013

Les bactéries en thérapeutique ?

(Probiotiques)

Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies

Mariko Wada · Satoru Nagata · Masahiro Saito · Toshiaki Shimizu · Yuichiro Yamashiro ·

Support Care Cancer (2010) 18:751–759

	Probiotic n = 19	Placebo n = 23	p
Fever			
Episodes	0.5±0.62	0.95±0.79	0.02
Days	1.06±1.80	3.00±3.84	0.02
Diarrhea			
Episodes	0.39±0.50	0.55±0.80	0.23
Days	1.06±1.73	2.45±4.40	0.09
Days of antibiotic therapy			
Parenteral	3.22±4.28	6.90±8.13	0.04
Oral	0.67±2.83	1.10±3.25	0.33
Days of WBC <1,000/μl	6.56±5.28	5.62±6.45	0.31
Days of G-CSF administration	4.39±4.70	5.90±7.45	0.22
CRP			
Maximum value (mg/dl)	3.13±5.25	4.70±8.19	0.24
CRP >2 mg/dl (episodes)	0.33±0.49	0.45±0.6	0.24

CONCLUSIONS : T-H-M

- NF: urgence thérapeutique antibiotique
- Place croissante de la PEC ambulatoire chez les patients à faible risque de complication
- Simplification des schémas ATB chez les patients à haut risque :
 - standard = β -lactamine en monothérapie (pipéra-tazo ou céfépime)
 - place limitée des aminosides
 - utilisation raisonnée de la vancomycine
- À éviter les carbapénèmes en 1^{ère} intention+
- Elargissement du spectre du ttt anti-infectieux (ATB \pm AF) uniquement en cas de fièvre persistante avec signes de gravité
- Limitation de la durée du ttt ATB au strict minimum



Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2014

Neutropénies courtes (lymphomes, hors autogreffe) ou
1^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans ATB/hôpital dans les 3 mois

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

- Céfotaxime
- ou Claventin®

100 mg/kg/j

200 mg/kg/j (max 20g)

Sepsis sévère ou portage BMR dans les 12 mois ou HC BGN

- Céfotaxime
- ou Claventin®

100 mg/kg/j

200 mg/kg/j (max 20g)

+

Gentamicine

7 mg/kg/j

OU

Lévofloxacine si CI:
500mg/12h J1 puis 500mg/j - 3j

Sepsis sévère et portage CONNU de BLSE dans les 12 mois

1 g / 8 h

Méropénème

+

25 mg/kg /j - 3j

Amikacine

Cipro si CI 400mg/8h - 3j

Changement pour autre β-lactamine
si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre βlactamine

Echec 1^{ère} ligne, ou 1^{ère} ligne si > 8j de neutropénie
ou patient hospitalisé et/ou sous C3G/quinolones dans les 3 mois

Pipé/Tazo

200 mg/kg/j (max 20g)

Ceftazidime

100 mg/kg/j (max 8g)

Cefepime

60 mg/kg/j (max 6g)

Si sepsis sévère ou choc septique
ou HC BGN ou portage BLSE

+

Amikacine

25 mg/kg /j – 3j

Cipro si CI 400mg/8h – 3j

Si choc septique/HC CG+/ILC/ceftazidime
Ajouter:

+

Vancomycine

40 mg/kg/j

Arret si pas de CG+ aux HC

Sepsis sévère et portage CONNU de BLSE dans les 12 mois

1 g / 8 h

Méropénème

+

25 mg/kg /j – 3j

Amikacine

Cipro si CI 400mg/8h – 3j

Changement pour autre β -lactamine

si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre β lactamine

RÉÉVALUATION A 72h

SUCCES CLINIQUE

ECHEC CLINIQUE

HC -

HC +

HC -

Arrêt aminoside/FQ J3

Arret vanco si HC-

Sortie neutropénie:

- Arret b-lactamine (7j TT min)

Amorce de remontée de PNN:

Discuter arret ATB si 7j TT min et 72h apyrexie min

Adaptation (parfois partielle) ATB gr

Modif β -lactamine

Poursuite même TT jusqu'à J5

Selon clinique/ATCD/BMR

Neutropénie < 7j

Antifongique

Scan tho

Neutropénie > 7j

3ème ligne: «rattrapage» = Cas par cas

Cas particulier de *P. aeruginosa*

Pas d'éléments prédictifs de souches multirésistantes

Choc ou ATCD portage/infection PA BMR ou HC à BGN et patient pas amélioré sous traitement initial: discuter

Colimycine: charge de 9MU puis 150000 UI/Kg en 2 perfs (max 6 MU x 2) + 2 autres molécules selon ATBG
1 blactamine (ex ceftazidime bolus 2g, puis 100mg/kg/j) + amikacine 25 mg/kg voire fosfomycine 4g/6h)