

Neutropénies fébriles

Pr Hafedh Thabet/ Dr Hatem Elghord
Centre d'assistance médicale urgente

Neutropénie

- Les **grades OMS** de neutropénie



Grade	1	2	3	4
PNN (giga/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

aplasie

- **Gravité supérieure si neutropénie $< 100/\text{mm}^3$**
- **Importance de la durée de la neutropénie :**
Distinguer les neutropénies **courtes** des neutropénies **longues**.
Le chiffre de **7 jours** peut être retenu comme valeur seuil.

Introduction

- 10 à 30% tumeurs solides vs 80% leucémies/greffe
- ≥ 2 épisodes : 3% tumeurs solides vs 15% leucémies/greffe
- Mortalité globale $\approx 10\%$
- Allongement durée d'H° médiane : 6 à 7 jours
- Surcoût médico-économique

Cullen et al. NEJM 2005

Akova et al. Clin Infect Dis 2005

Kuderer N, et al. Cancer. 2006

Klastersky and Paesmans. Support Care Cancer 2007

Neutropénie fébrile: Epidémiologie

- 2005, Etude multicentrique française (n=513)
 - Fièvre d'origine inconnue: 59%
 - F cliniquement documentée: 8%
 - F microbiologiquement documentée: 33% (dont 88% de bactériémies)
 - Dont:
 - CG+: 21%
 - Strepto: 7.8%
 - SCN: 10.1%
 - *S. aureus*: 2.7%
 - BGN: 11%
 - *E. coli*: 5.8%
 - *Pseudomonas*: 2.5%

Cordonnier et al, Haematologica 05;90:1102-9. / CID 03;36:149-58.

Facteurs de risque infectieux (1)

- Rupture de la barrière cutanéomuqueuse (mucite post chimiothérapique, tumeur ou ulcération ORL ou digestive)
- Immunodépression spécifique du cancer dépendant de la nature du cancer et de l'état de dénutrition
- Un déficit de PNN s'observe en cas d'aplasie médullaire post chimiothérapique

Facteurs de risque infectieux (2)

- Mais aussi en cas de métastases osseuses diffuses (cancer du sein, de la prostate, du poumon, thyroïde, mélanomes)
- Altération du lymphocyte en cas de tumeurs métastatiques évolués
- Immunodépression induite par la myélotoxicité des traitements chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques;

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](#)

- Rarement documentée

- Tumeurs solides: 5-7% [Cullen et al NEJM 05](#)
- Leucémies/greffe: 22-39% des infections [Bucaneve et al NEJM 05](#)

Bactériémies et neutropénies (USA)

Table 2. Distribution of gram-positive, gram-negative, anaerobic, and fungal pathogens in bloodstream infections in 2652 patients with hematological malignancies and solid neoplasms, 1995–2000.

Pathogen	No. (%) of patients, by year					
	1995 (<i>n</i> = 390)	1996 (<i>n</i> = 556)	1997 (<i>n</i> = 508)	1998 (<i>n</i> = 451)	1999 (<i>n</i> = 336)	2000 (<i>n</i> = 411)
Gram-positive organisms	241 (61.8)	339 (61.0)	267 (52.6)	251 (55.7)	201 (59.8)	312 (75.9)
Gram-negative organisms	84 (21.5)	154 (27.7)	145 (28.5)	164 (36.4)	100 (29.8)	59 (14.4)
Anaerobic organisms	7 (1.8)	13 (2.3)	48 (9.4)	10 (2.2)	8 (2.4)	6 (1.5)
Fungi	58 (14.9)	50 (9.0)	48 (9.4)	26 (5.8)	27 (8.0)	34 (8.3)

Risque relatif de décès par bactériémie en fonction du germe

GERMES	Nbre Patients	RR décès
<i>P. aeruginosa</i>	137	5
Levures	47	3,4
Entérobactéries	736	3,2
<i>S. aureus</i>	361	2,8
Streptocoques	401	2,1
Anaérobies	170	1,7
Enterocoques	91	1
SCN	1591	1

Stratification du risque

- Evaluation médicale devant un épisode fébrile
- Détermine
 - Hospitalisation ou non
 - TT IV ou PO et sa durée

Stratification « consensuelle »

- Bas risque: (**A2**)
 - Neutropénie <7j, peu ou pas de comorbidités
 - Envisager TT PO, prise en charge en externe après débur tt en hopital
 - Ex: tumeur solide
- Haut risque (**A2**)
 - Neutropénie attendue longue > 7j et profonde (100PN)
 - Et/ou comorbidités significatives (hypoTA, altération neuro, douleur abdominale récente)
 - Prise en charge hospitalière complète
 - Ex: LA, greffe
- Classification formelle (**B1**)
 - Classification MASCC

Traitement Oral ou IV ?

- Classification MASCC (faible risque si > 20).
- 10% d'erreur
 - < 60 ans: 2
 - Ambulatoire 3
 - Pas/peu de symptômes de NF 5
 - Symptômes modérés de NF 3
 - Pas d'hypoTA (>90mmHg) 5
 - Pas de deshydratation 3
 - Pas de BPCO 4
 - Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique antérieure 4

Prise en charge neutropénies fébriles

- Bilan initial
 - NFS
 - Iono Urée Créatinine
 - BH
 - Hémocultures
 - 1 VP et 1 KT
 - Rx thorax si signes respiratoires
 - Prélèvements microbio orientés par la clinique
- On pourrait ajouter: glycémie, CRP, procalcitonine
 - Si signes de gravité:
 - GDS, lactates, LDH, TP/TCK, fibrinogène , RAI

Freifeld et al IDSA – CID 2011

La problématique de la neutropénie fébrile

- On ne sait pas ce que l'on traite...et le plus souvent on ne le saura jamais...mais il faut traiter vite !
 - **Urgence thérapeutique**
- Contraintes
 - Examen clinique peu contributif
 - Imagerie standard peu contributive
 - Traitement le plus souvent probabiliste
- Réévaluation indispensable à 72 heures
 - Aggravation précoce = échec
 - Amélioration même imparfaite = succès
 - Prise en compte des résultats microbiologiques et paracliniques

Les contraintes de la neutropénie fébrile

- 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 résistances locales
- Bénéfice individuel/collectif
 - Traitement antibiotique urgent
 - Unités à forte pression de sélection ATB
 - Nécessité d'établir des protocoles régulièrement réévalués

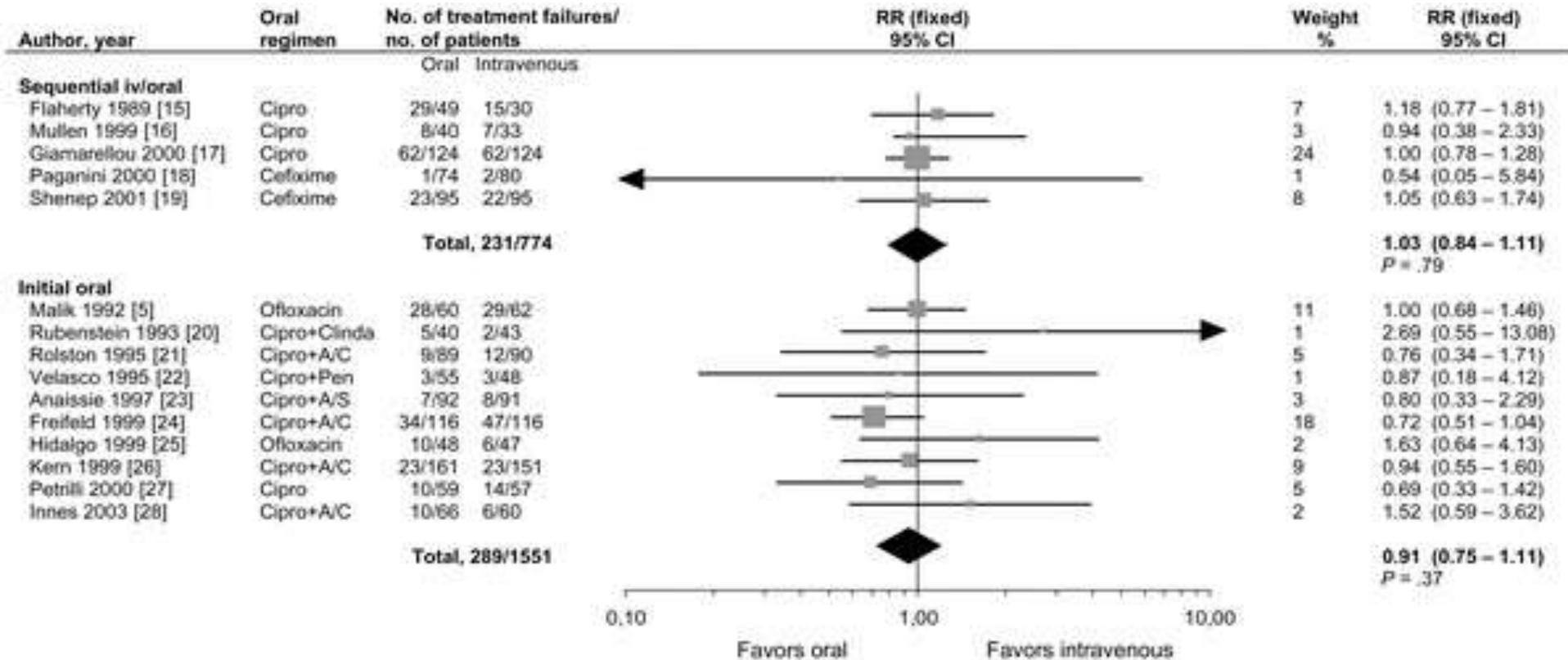
Traitement PO pour les « faibles risques » ?

- Etude prospective, ouverte, multicentrique,
- 356 patients présentant une neutropénie fébrile de durée prévue inf. à 10 j, stables cliniquement, sans foyers, sans ATBth récente

	Augmentin-Ciflox PO	Ceftriaxone-Amiklin IV
Episodes	177	176
PNN<100	101	89
Durée	4 jours	4 jours
Succès	86 %	84 %
Survie à J30	95 %	95 %

Oral ou IV ?

Kern, CID 2006;42:533-40.



Traitement ORAL IDSA 2010

- Patients « bas risque »
- Initiation hospital
- Si OK, poursuite à domicile **A1**
 - Amox clav + cipro **A1**
- Si prophylaxie FQ
 - Pas de FQ en probabiliste **A3**

Monothérapie ou association ?

Neutropénies fébriles : historique

- Traitement historique de référence : pénicilline antipyo (carbenicillin) + genta

Schimpf NEJM 1971;284:1061-1065

- Ceftazidime versus cefalotine + carbenicillin + genta : équivalence

Pizzo.NEJM 1986;315:552-558

- 9j AMK > 3j AMK (+ Cefta)

EORTC. NEJM 1987; 317:1692-1698

- Monothérapie: multiples essais

- IMP = IMP + AMK Rolston AIM 1992;152:283-91.

- IMP = Cefta Freifeld et al J Clin Oncol 1995;13:165-76

Aminosides et neutropénie

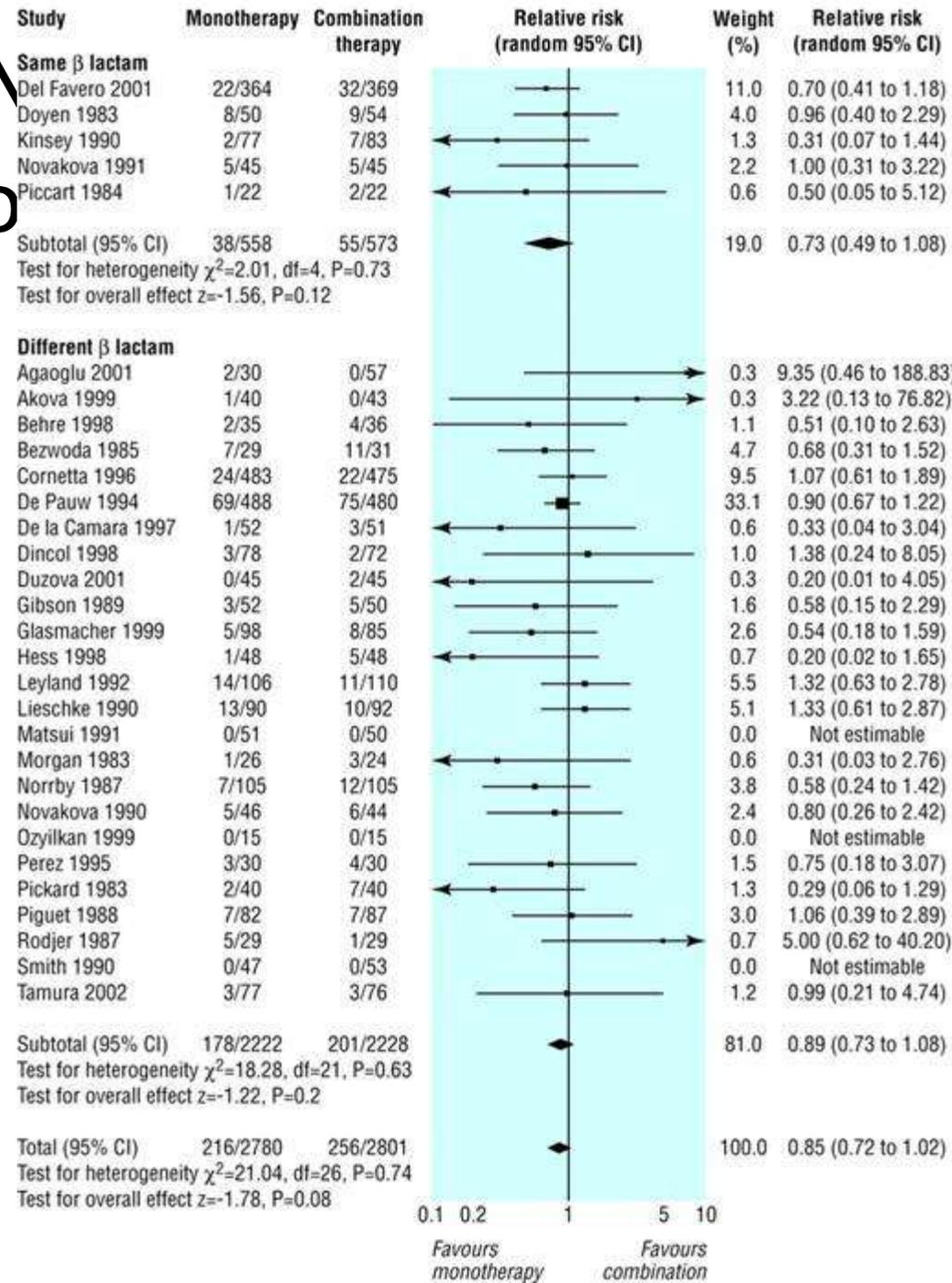
- Elargir le spectre
- Bactéricidie rapide, dose dépendante ± effet post antibiotique
- Synergie avec β -lactamines/glycopeptides
- Diminution risque émergence de résistance: non démontré
- Pic élevé:
 - bactéricidie et effet post antibiotique augmentés
 - Attention: Volume distribution \uparrow , clairance \uparrow
 - Chez neutropénique \rightarrow dosages pics et résiduelles

Monothérapie/association

- Meta-analyse 47 essais, 7807 patients
- Monothérapie RR
 - Mortalité toutes causes 0,85
 - Echec du traitement
 - Si même b-lactamine: pas de difference (9 essais): RR 1,12
 - Si b-lactamines différentes : difference significative (37 essais) avec supériorité monothérapie: RR 0,86
 - Si neutropénie sévère: difference significative avec supériorité association: RR 1,5
 - Effets secondaires:
 - Plus fréquents si association:
 - Néphrotoxicité: RR 0,42 (y compris si monodose: RR 0,20)

Mo

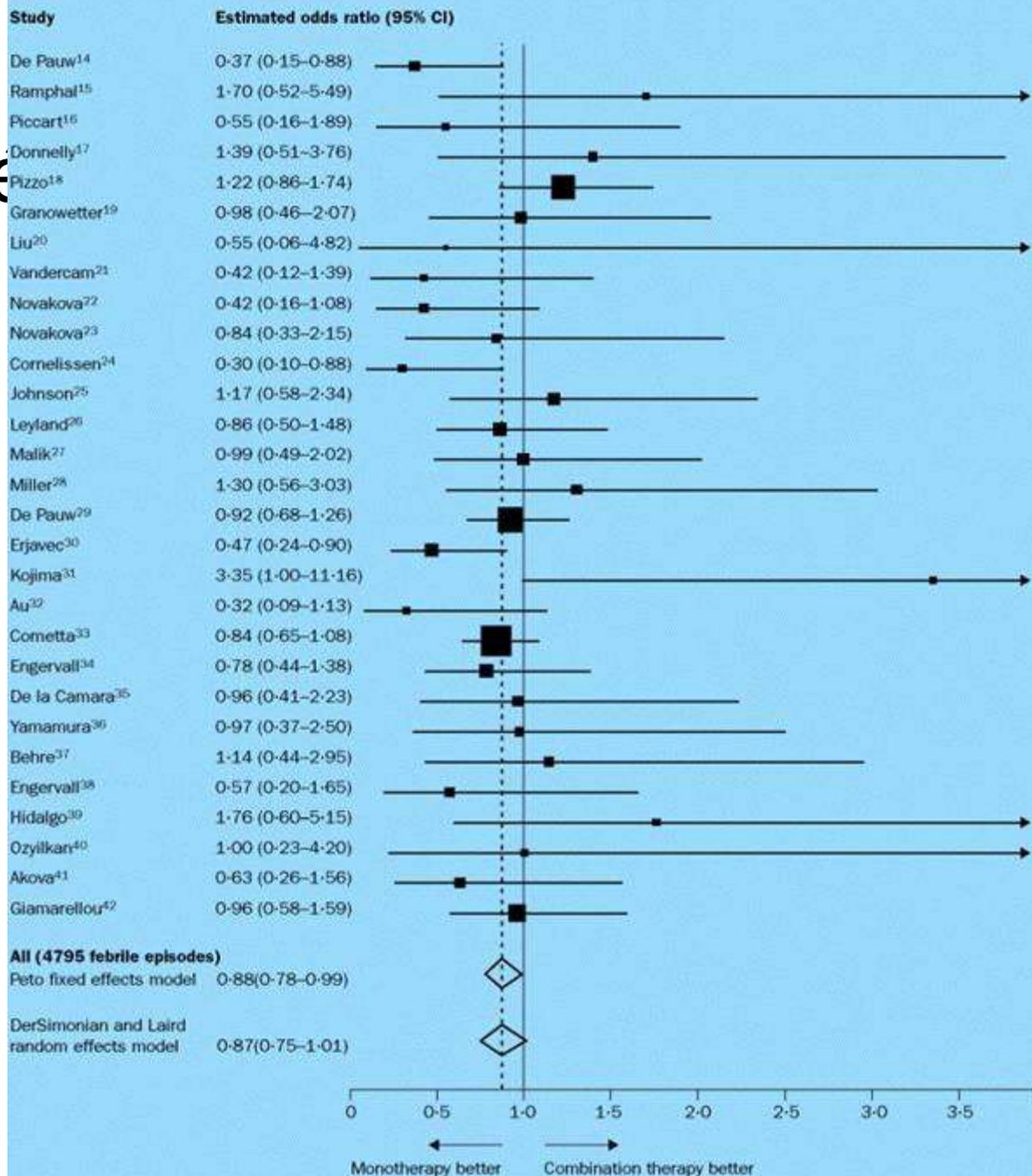
- Toutes causes
 - 0,85 (0,72-1,02)



NF & échec de TT

- Meta-analyse
 - 29 essais
 - 4795 épisodes fébriles
 - 1029 bactériémies

- Essais en faveur de:
 - Monotherapie : 20
 - Association: 8
- OR poolé - échec
 - Monotherapie vs Association = 0.88



Recommandations IDSA 2010

- Monothérapie avec anti pseudomonas **A1**
 - Cefepime
 - Imipeneme ou meropenem
 - Tazocilline
- Ajout autre molécule possible pour prise en charge initiale de complications (hypotension, pneumonie) ou de suspicion de BMR **B3**
- Prise en compte possible de BMR si infection/colonisation préalable **B3**
 - SARM/BLSE

Anti SARM ou pas ?

Anti SARM et neutropénie

■ Anti SARM: vancomycine/linezolid...

- Pour

- Augmentation fréquence CG+
- Pourrait diminuer exposition à antifongiques
- Couverture des streptocoques qui sont mal couverts par certains protocoles

- Contre

- CG+ moins virulents que BGN
- Effets secondaires
 - Vanco: néphrotoxicité, VRE
 - Linezolid: tox médullaire et neuro, coût
- Peu de réels pathogènes méti-R

Vardakas Lancet ID 2005; 5: 431-439

- Traitement empirique initial
- 14 essais (antérieurs à 1994 !), 2413 patients
 - Plus de succès clinique sans modification de traitement
 - Plus de néphrotoxicité
 - Pas de différence de mortalité
 - Pas de différence de succès global
 - Pas de différence de succès ou de mortalité selon
 - Bactériémie ou pas
 - Documentation ou pas
 - Neutropénie sévère ou pas
 - Anti staph initial ou retardé

Vanco vs linezolid

Jaksic et al, CID 2006;42:597-607.

- 605 patients neutropéniques, randomisés en aveugle

- LZD 600 /12h

- Vanco 1g/12h

%	Vancomycine (n = 301)	Linezolid (n = 304)
Décès	7.6	5.6
Succès	85.2	87.3
Durée avant apyrexie	6.7	6.4
Effets secondaires	24	17.2

Recommandations ECIL 2006

	Glycopeptide		grade
D'emblée si fièvre	Non recommandé	I D	
Fièvre persistante	Non recommandé	I D	
Colonisation connue à SARM	recommandé		III C
Sepsis sévère ou choc	recommandé		III C
Infections peau/tissus mous/KT	recommandé		III C

Traitement initial – IDSA 2010

- Pas de prescription empirique d'un glycopeptide (ou autre anti CG+) **A1**
- A discuter si
 - Orientation clinique: peau et tissus mous/CVC
 - Instabilité hémodynamique

Antibioprophylaxie

Antibioprophylaxie

- 1 gros essai randomisé double aveugle récent
1500 patients, sein, poumon, testicule, lymphôme
 - Levofloxacin vs placebo
 - Diminution absolue du risque de
 - Premier épisode fébrile: 4.4%
 - Tous épisodes fébriles 4.4%
 - Infection probable pendant le premier cycle 5.4%
 - Hospitalisation 3.6%
- 35 patients (/750) sous lévofloxacin ont évité 1 épisode fébrile
- Pas de différence significative sur:
 - Sepsis: 1% Lévo – 2% PCB
 - Décès: 0,5% dans chaque groupe
- Pas d'évaluation des résistances

Recommandations

- ECIL 2006
 - Leucémie aigue et autogreffe
 - Prophylaxie antibacterienne par fluoroquinolones réduit:
 - Mortalité
 - Episodes fébriles
 - Infections bacteriennes et bacteriémies
 - Infections et bacteriémies à BNG
 - Infections à CG+ mais pas les bacteriémies
 - L'utilisation d'antibiotiques en probabiliste
 - Allogreffe: Pas de données
 - A débuter avec la chimio et jusqu'à:
 - Sortie d'aplasie ou
 - Début d'une ATB probabiliste
- IDSA 2010:
 - recommandé neutropénies longues **B1**
 - Non recommandé neutropénies courtes **A3**

En Résumé: Conduite pratique IDSA 2010

- Adapter le TT à la microbio et à la clinique **A2**
- Ne pas changer systématiquement si pas d'apyrexie sur NF sans gravité **A1**
- Arrêt anti SARM à J2 si prélèvements négatifs **A1**
- Elargir spectre si persistance sepsis sévère sous tt initial **A3**
- Simplification possible pour patients « faible risque » cliniquement stables **A1**
 - Passage iv->po et/ou retour à domicile en po ou iv

Durée de traitement IDSA 2010

- Infection cliniquement ou microbiologiquement documentée
 - Durée liée au diagnostic
 - Au moins jusqu'à la sortie d'aplasie (>500 PNN) **B3**
- Fièvre d'origine inconnue,
 - Jusqu'à signe de récupération médullaire (>500?) **B2**
- Alternative
 - Si durée traitement adaptée au diagnosticET
 - Normalisation clinique et paraclinique
 - Possible de relayer par FQ jusqu'à sortie d'aplasie **C3**

Conseils généraux

Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1ère ligne

Varié les molécules employées dans une même unité

Se donner minimum 72h effectives d'antibiothérapie avant de conclure à un échec.

Modalités d'administration

Monothérapie: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Association d'emblée si sepsis sévère/choc septique/suspicion BGN résistant

- Aminoside en probabiliste: Arrêt à J3 sauf si Pseudomonas (J5)

1/j en 30mn, pic 30mn après perf (GNT > 20 mg/l, AMK > 40), Creux si IR (AMK < 5, GNT < 2)

Antistaph en probabiliste PAS EN SYSTEMATIQUE: si ATCD SARM (mais pas SCNMR), bactériémie à CG+, suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, tunnelite), infection cutanée (cellulite), choc septique, ceftazidime comme b-lactamine (peu active sur strepto)

- Vancomycine: charge: 15 mg/kg en 1h puis, 40 mg/kg/j en SAP

Dosage sérique à 24h - Taux attendu: 5 à 8 fois la CMI du germe (si disponible), sinon > 20 mg/l

- Linezolid (zyvoxid®): CI à la vancomycine (éventuellement: 1ère ligne sur infection peau/tissus mous)

600 mg/12h - Durée de traitement maximum de 15j (neuropathies). Attention aux résistances des SCN

Ceftazidime: Dose de charge: 2 g puis, 100 mg/kg/j en perfusion sur 24h

Exemple de protocole d'Antibiothérapie des neutropénies fébriles

Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe)
Neutropénie < 8j chez un patient sans ATB/hôpital dans les 3 mois
Pas de notion de BMR

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

- Céfotaxime
- ou Claventin®

100 mg/kg/j

200 mg/kg/j (max 20g)

Sepsis sévère = sepsis + hypoperfusion et/ou défaillance d'organe

- Céfotaxime
- ou Claventin®

100 mg/kg/j

200 mg/kg/j
(max 20g)

+/-

Gentamicine 7 mg/kg/j

ou

Ofloxacine

200mg/8h

Si Cl aminosides

ET pas de prophylaxie

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

200 mg/kg/j (max 20g)

Tazo

100 mg/kg/j (max 8g)

Fortum

60 mg/kg/j (max 6g)

Axepim

Monothérapie si NF sans signe de gravité

50 mg/kg/j (max 3g)

Tiénam

BLSE documenté

Exception

Si sepsis sévère/choc septique/BGN multi-R
Ajouter:

Amikacine

20 mg/kg /j

Gentamicine 7 mg/kg si BLSE

Ciprofloxacine 400mg/8h si CI aminosides

Arrêt à J3 sauf *P.aeruginosa* (J5)

Si choc septique/CG+/ILC
Ajouter:

Vancomycine

40 mg/kg/j

Arrêt si pas de CG+ aux HC

RÉÉVALUATION A 72h

SUCCES CLINIQUE

ECHEC CLINIQUE

HC -

HC +

HC -

Adaptation ATBGr

Arrêt aminoside/FQ J3

Arrêt vanco si HC-

Sortie neutropénie:

- Arrêt β -lactamine (7j Traitement min)

Persistance neutropénie:

- Désescalade vers Ceftriaxone (2 g/j) **Si**
- 10J apyrexie
- Surveillance rapprochée

Modif β -lactamine

Poursuite même TT jusqu'à J5

Selon clinique/ATCD/BMR

Neutropénie < 10j

Antifongique

Scan thorac

Neutropénie > 10j

Traitement probabiliste antifongique et neutropénie fébrile

Facteurs de risque d'Aspergillose

- Neutropénie profonde et prolongée
- Corticothérapie
- CMV
- Environnement
- Allogreffe de CSH / maladie du greffon
- Transplantés d'organes solides

Facteurs de risque de Candidoses invasives

- KT veineux central +/- alimentation parentérale
- Antibiothérapie à large spectre
- Mucite
- Longue durée de la neutropénie
- En hématologie
 - Colonisation à *Candida* sp. = **Index de colonisation** > 10 colonies et > 2 sites
- Patients allogreffés
 - Bactériémie, infection à CMV, technique de greffe, utilisation d'antiviraux à large spectre
- Transplantation Hépatique
- Patients VIH (taux de Lc T CD4⁺)

IDSA 2011

- Propose options pour patients « haut risque »
 - 1- TT probabiliste sur fièvre persistante > 4j
 - 2- Expectative « armée » = Patient fébrile mais:
 - Clinique et Scan thorax/sinus NON évocateur IFI
 - Tests sanguins négatifs
 - Pas de colonisation aspergillaire ou *Candida*
- Patients « bas risque »: pas de TT probabiliste. Logique de documentation.

ECIL 3 2009

Table 3 ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever (the updated items are reported in bold italic)

<i>Antifungal agent</i>	<i>Daily dose</i>	<i>Level of recommendation</i>	<i>CDC grading</i>	
			<i>Level of evidence for</i>	
			<i>Efficacy</i>	<i>Safety</i>
Liposomal amphotericin B	3 mg/kg	A ^a	I	I
Caspofungin	50 mg	A ^{a,b}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ^c	I	I
ABL-C	5 mg/kg	B ^c	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B ^{b,e}	I	I
Voriconazole	2 × 3 mg/kg i.v.	B ^{b,d,e}	I	I
<i>Micafungin</i>	<i>100 mg</i>	<i>B</i>	<i>II</i>	<i>II</i>
Amphotericin B deoxycholate	0.5–1 mg/kg	B ^c /D ^f	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C ^{b,e,g}	I	I

Et En Conclusion

- Beaucoup de questions, quelques réponses
- Double impératif
 - Bénéfice individuel du patient
 - Préservation des chances des autres patients
- Bon usage des ATB
 - Spectre voulu/écologie bactérienne
 - Posologie
 - Rythme d'administration
- Suivre les évolutions des recommandations:
 - UE: ECIL
 - US: IDSA

Merci pour votre attention





Sous la direction de
**Frédéric Baud, Philippe Hantson,
Hafedh Thabet**

Intoxications aiguës

Collection de la SRLF
**Références
en réanimation**



 **Springer**