



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes



Neutropénie fébrile: Quelle antibiothérapie probabiliste? En 20 minutes= Juste quelques messages.

**1ères journées d'infectiologie de Polynésie française
14-18 octobre 2024**

Dr Bernard Castan
SMIT
Responsable EMA²⁴
Centre hospitalier de Périgueux.
Président de la SPILF



Définitions



$T^{\circ} 1x \geq 38,3^{\circ}C$

ou

$T^{\circ} 2x \geq 38^{\circ}C$

à > 1h d'intervalle

La neutropénie est définie comme :

- un nombre **absolu** de PNN <1 000 / μ L
- une neutropénie **sévère** PNN <500 / μ L
- une neutropénie **profonde** <100 / μ L

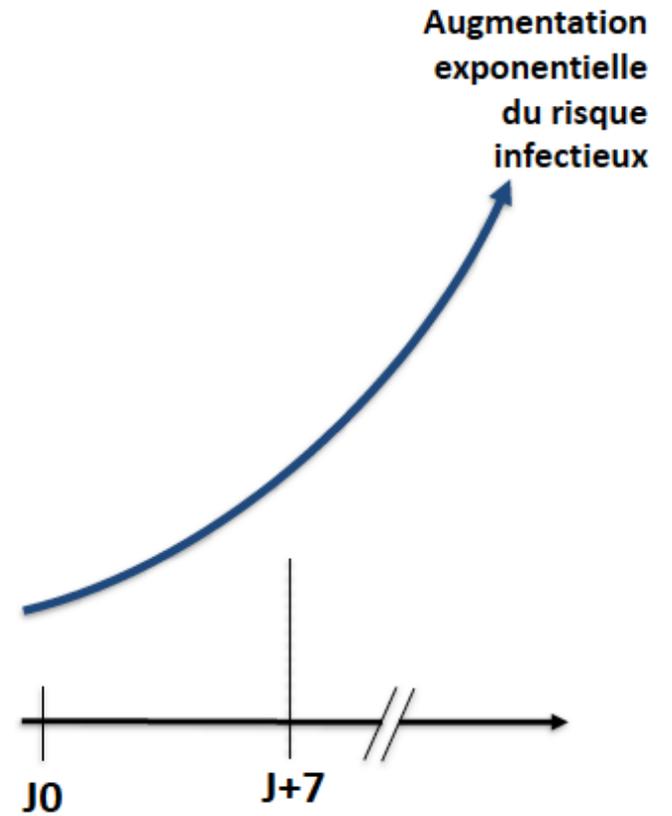
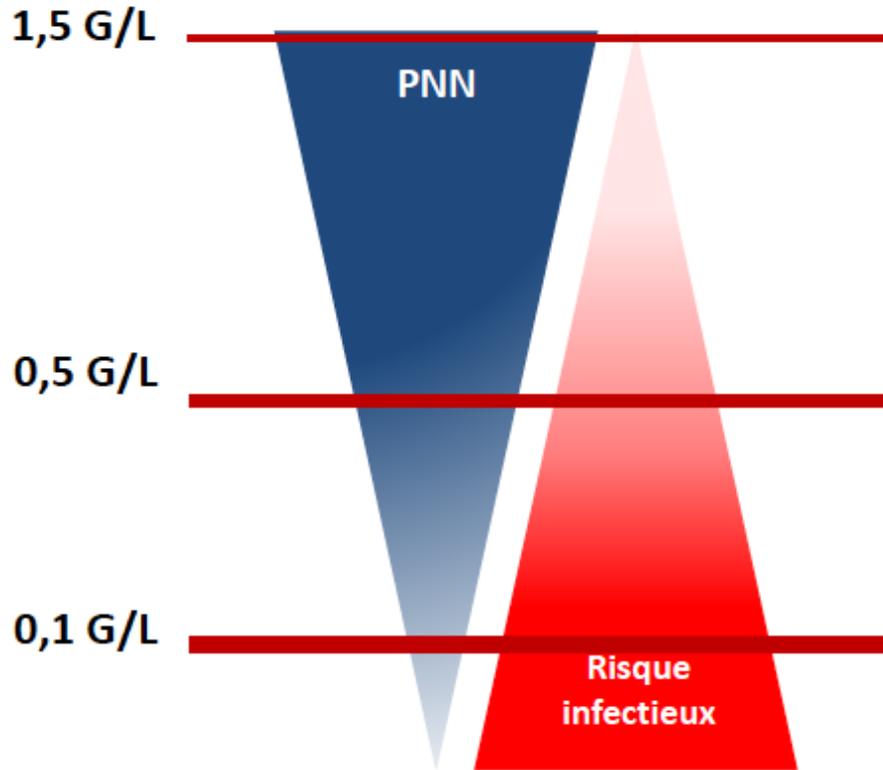
| grade OMS | I | II | III | IV |
|-----------|---------|-------|----------------|----------------|
| PNN (G/L) | 1,9-1,5 | 1,4-1 | 0,9-0,5 | <0,5 |

IDSA définit l'agranulocytose fébrile post chimiothérapie par:

- Un taux de PNN < 0,5 G/L ou susceptible de baisser en dessous de 0,5 G/L en 48H

Profondeur

Durée

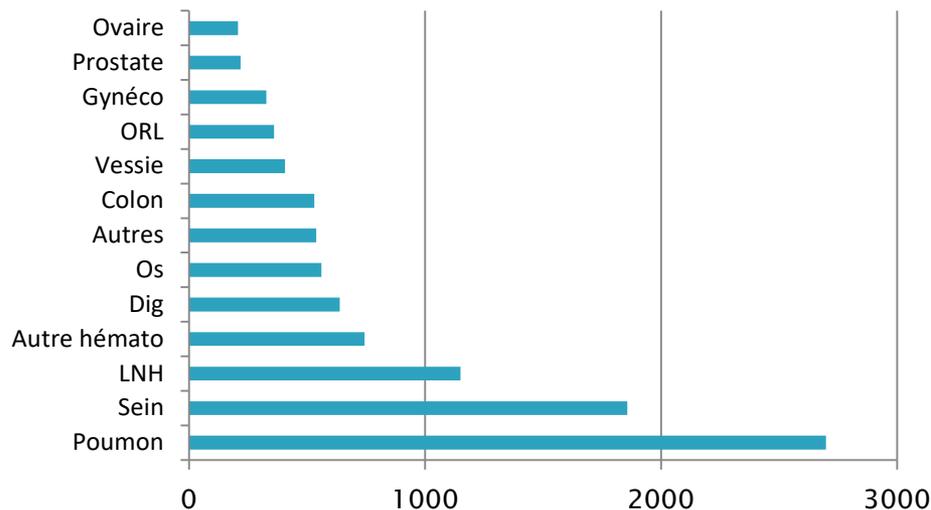


La période de neutropénie est considérée comme prolongée si elle dure ≥ 7 jours.

Fréquence des épisodes fébriles

Neutropénies fébriles PMSI France 2018

- 12961 épisodes et 18093 séjours (1,4/pt) soit 7,3% des patients
 - 6,3% pour tumeurs solides
 - 12,9% pour hémopathies malignes



Fièvre au cours des neutropénies

Fréquent:

- 10 à 30 % des tumeurs solides
- 80 % des leucémies/allogreffes
- ≥ 2 épisodes : 3 % des tumeurs solides vs 15 % leucémies/allogreffes

Morbidité élevée:

- Mortalité globale ≈ 10 %
- Si sepsis sévère ou choc septique le taux de mortalité peut atteindre 50 %
- Allongement de la durée moyenne d'hospitalisation médiane: 6 -7 jours
- Surcout médico-économique: cout médian à 13 500 euros

Rarement documentée: entre 10 et 33% selon les séries

- Tumeurs solides: 5-7%
- Leucémies/greffe: 22-39% des infections

Cullen et al. NEJM 2005

Akova et al. Clin Infect Dis 2005

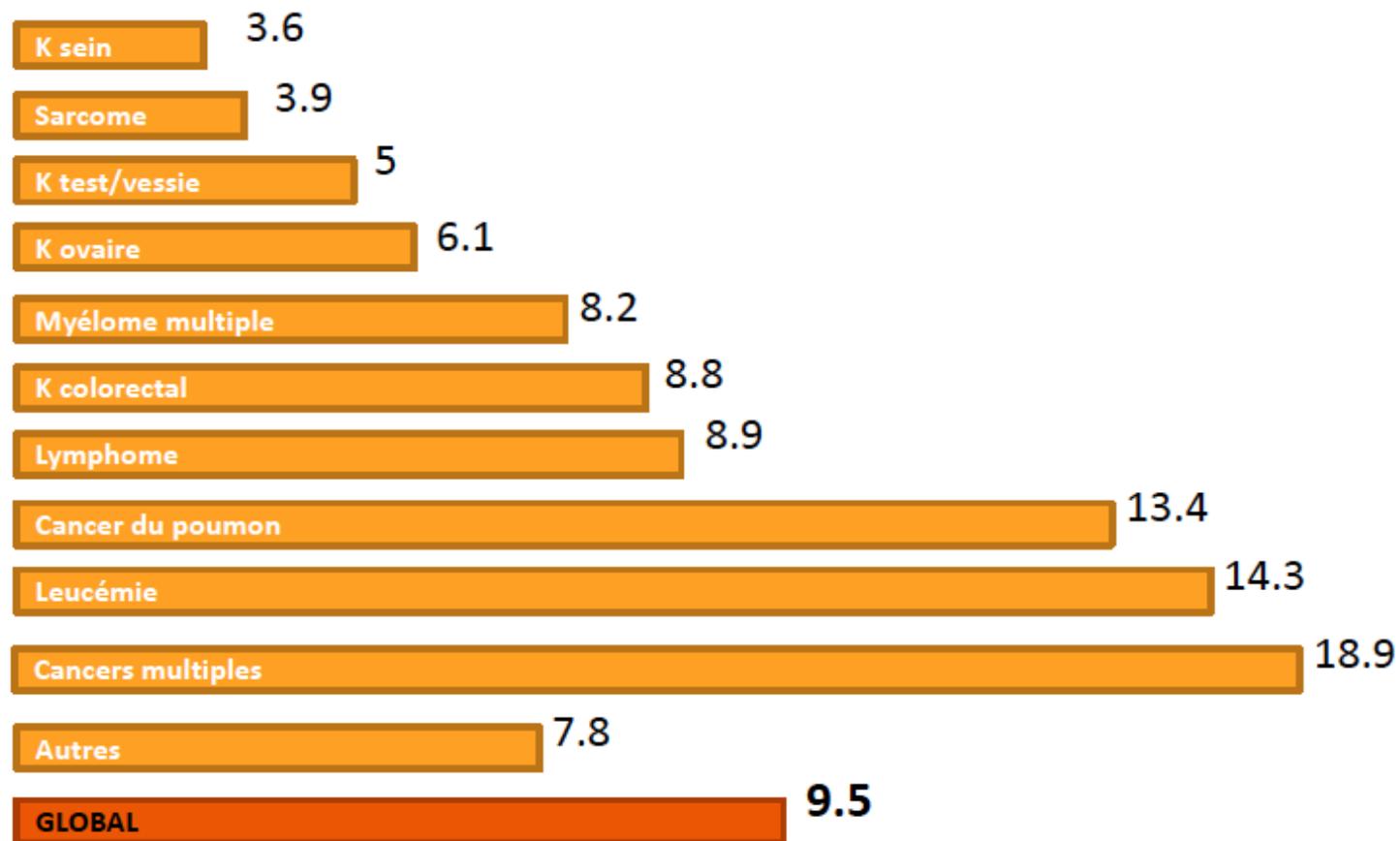
Kuderer N, et al. Cancer. 2006

*Klastersky and Paesmans. Support Care
Cancer 2007*

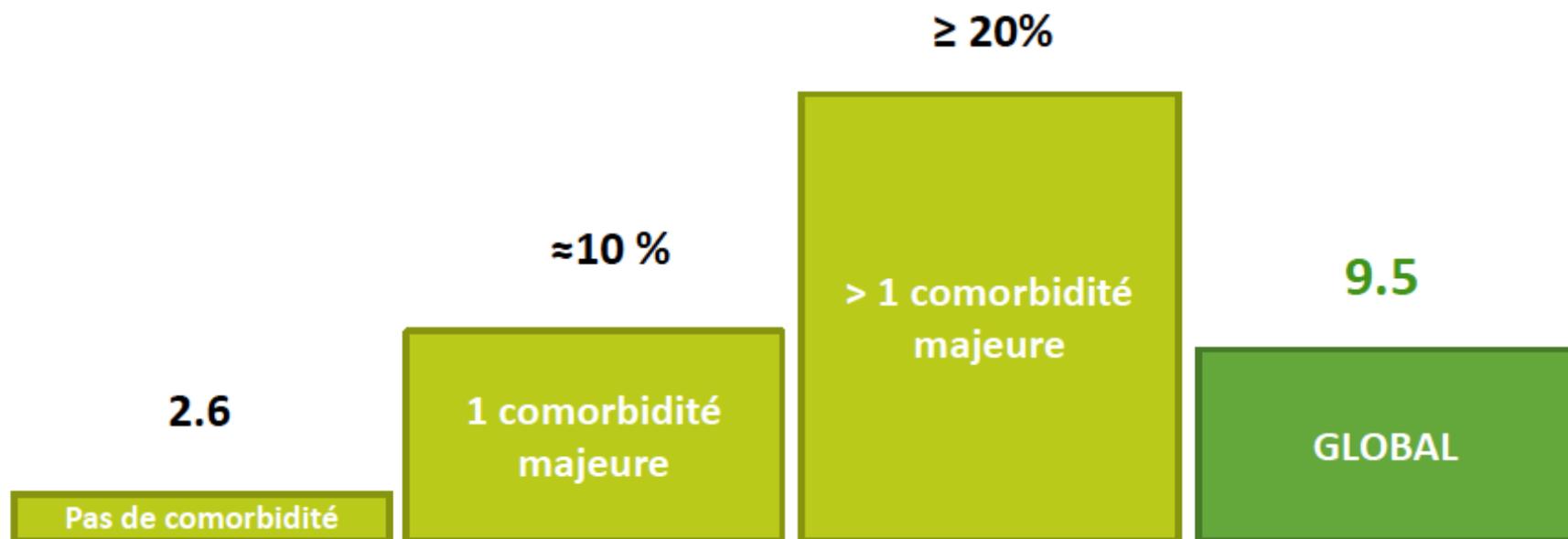
Complications NF

- ▶ Liées à l'infection
 - Défaillance hémodynamique, cardiaque, rénale
 - Jusqu'à 25-30% en l'absence de traitement
 - Mortalité
 - 9,8% de mortalité hospitalière
 - 7,3 % hémopathies malignes
 - 12,9% tumeurs solides
- ▶ Liées au cancer
 - Retard dans le calendrier de chimio
 - Poursuite avec une chimio sous optimale
 - Doses réduites
 - Molécules 2^{ème} choix

Taux (%) de mortalité des patients d'onco-hématologie hospitalisés avec aplasie fébrile



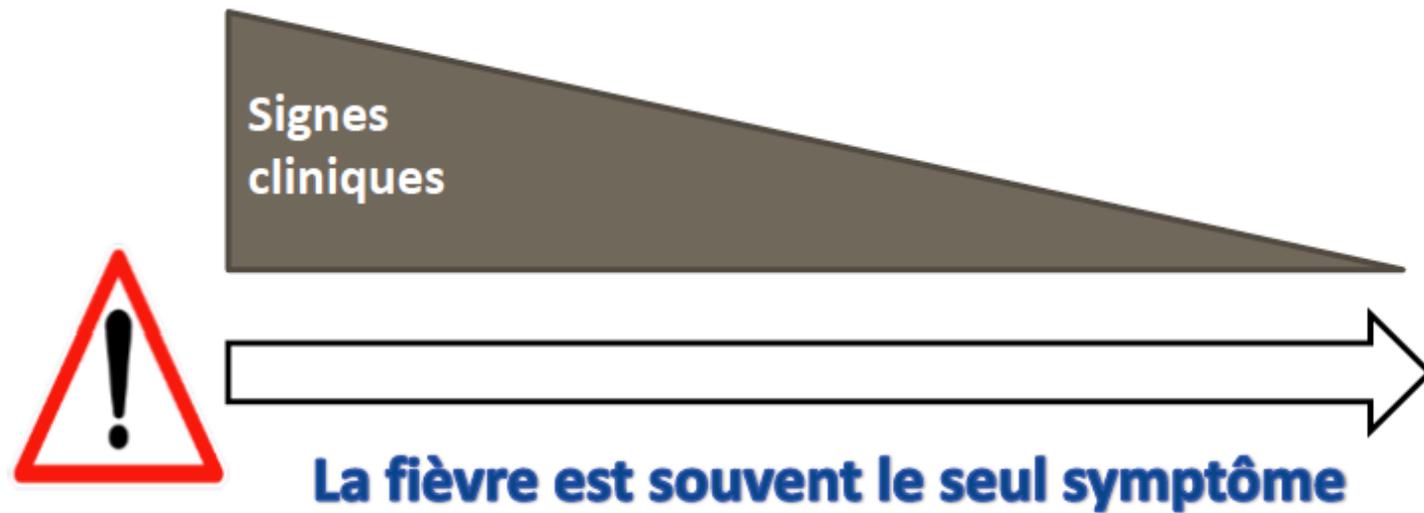
Taux (%) de mortalité des patients d'onco-hématologie hospitalisés avec aplasie fébrile en fonction de leur(s) comorbidité(s)



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

Au total = infection(s) sans inflammation



D'où examen clinique minutieux et orienté des porte(s) d'entrée

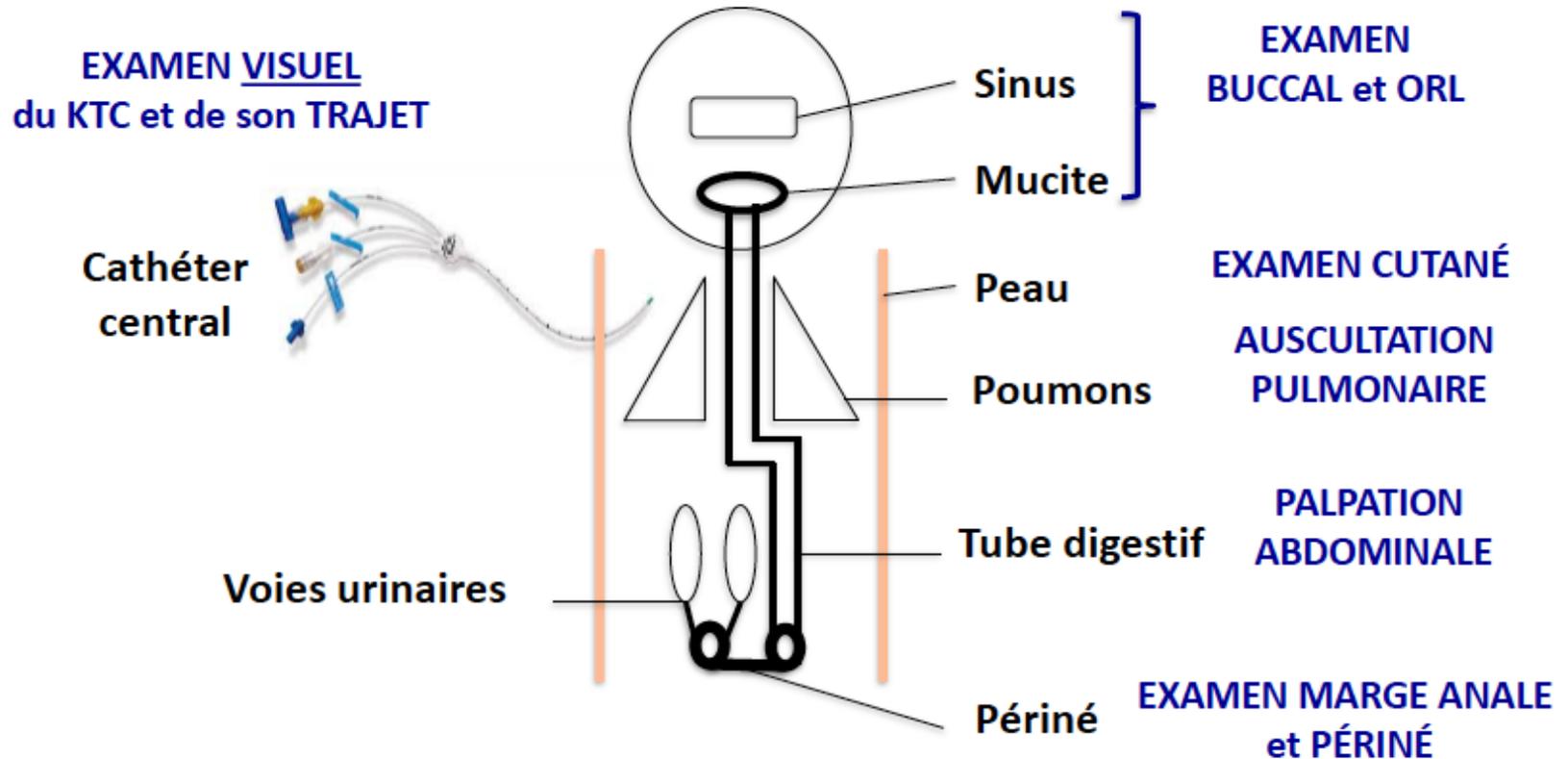
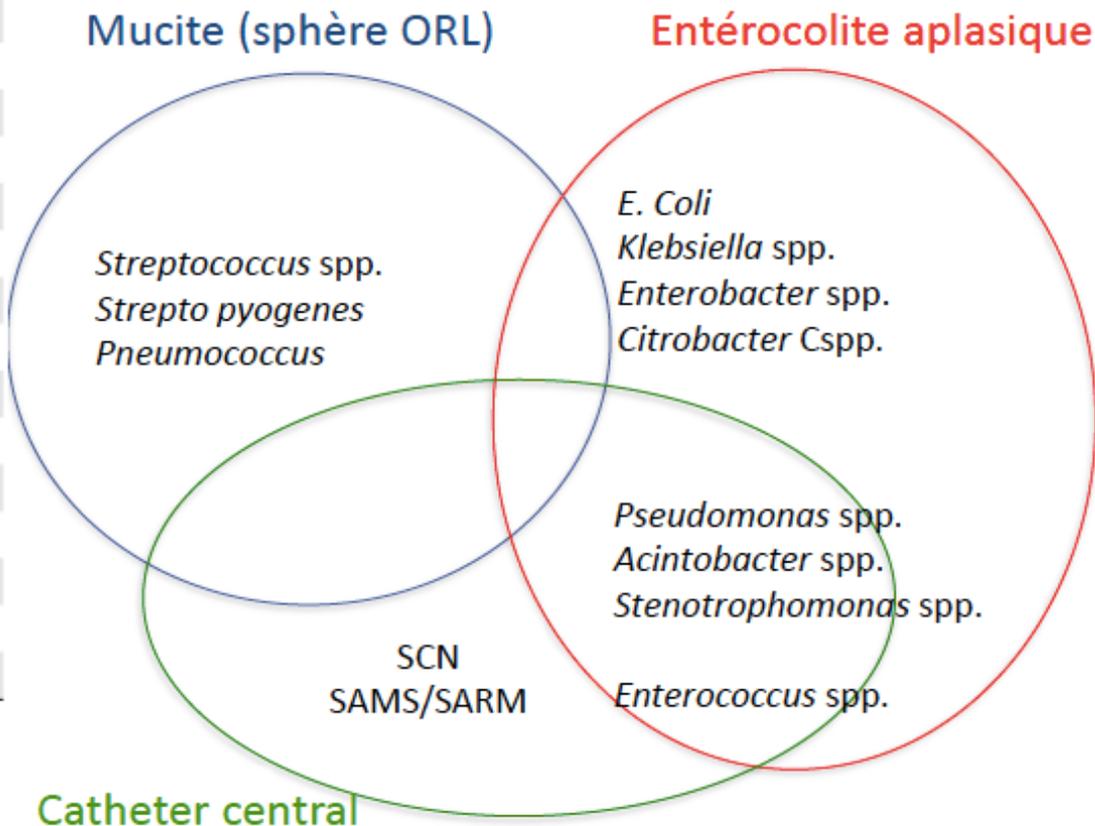


Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

| |
|--|
| Common gram-positive pathogens |
| Coagulase-negative staphylococci |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , including methicillin-resistant strains |
| <i>Enterococcus</i> species, including vancomycin-resistant strains |
| Viridans group streptococci |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Common gram-negative pathogens |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella</i> species |
| <i>Enterobacter</i> species |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Citrobacter</i> species |
| <i>Acinetobacter</i> species |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |



Fièvre au cours des neutropénie

Fièvre microbiologiquement documentée (30%)
Documentation microbiologique

Fièvre cliniquement documentée (10%)
Signes cliniques/d'imagerie évoquant l'atteinte d'un site

Fièvre d'origine inconnue (60%)
Les prélèvements sont négatifs
L'examen clinique n'oriente pas
L'imagerie est normale

Dont causes non infectieuses.

=> Le plus souvent on ne sait pas ce qu'on traite... on ne le saura jamais

⇒ Mais il faut traiter vite, c'est une urgence

Examen clinique **peu contributif**

Imagerie standard **peu contributive**

Traitement essentiellement **probabiliste**

Questions à se poser en ville

- Hospitaliser ou gestion ambulatoire?
- En fonction du terrain :
 - Comorbidités
 - Type de pathologie
 - Durée aplasie attendue
 - Allergies
 - 1er épisode ou récurrence?
- En fonction du tableau clinique :
 - Évaluation des signes de gravité
- Si gestion en ville quel ATB? Evaluation?

Stratification «consensuelle» du risque

Bas risque (A2)

- Neutropénie < 7 jours,
- peu ou pas de comorbidités

Freifeld et al. IDSA Guidelines, Clin Infect Dis 2011

Haut risque (A2)

- Neutropénie attendue longue > 7 jours et profonde < 100 PNN
- Et/ou comorbidités significatives (hypoTA, altérat° neuro, douleur abdo récente)

Score de MASCC

(Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

8 FdR indépendants pondérés

| CRITERES | SCORE |
|--|-------|
| Symptômes légers ou absents | 5 |
| Symptômes modérés | 3 |
| Symptômes sévères | 0 |
| Absence d'HypOtension (TA syst. > 90 mmHg) | 5 |
| Absence de BPCO | 4 |
| Lymphome ou tumeur solide sans IFI antérieure | 4 |
| PAS de deshydratation | 3 |
| Patient(e) non hospitalisé(e) (au moment de la fièvre) | 3 |
| Age < 60 ans | 2 |

| | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| < 21 | ≥ 21 |
| Haut risque de complication(s) | Complication sévère < 10% |
| | Mortalité < 1% |

Stratification «consensuelle» du risque

Bas risque (A2)

- Neutropénie < 7j,
- peu ou pas de comorbidités
- Score MASCC > 21 (B1)

!Début TTT en H° puis PO et ambulatoire

Ex: tumeur solide

Haut risque (A2)

- Neutropénie attendue longue > 7j et profonde (< 100 PNN)
- Et/ou comorbidités significatives (hypoTA, altérat° neuro, douleur abdo récente)
- Score MASCC < 21

!Prise en charge hospitalière complète

Ex: LA, greffe

Quel bilan ?

- **Bilan initial A3**

- NFS
- Iono urée créat
- BH + bilirubinémie
- CRP, glycémie
- Hémocultures quantitative: VVP + KTC ou au moins 2 VVP
- Rx thorax, (TDM ?)
- Prélèvements microbio orientés par la clinique

- **Si signes de gravité:** GDS, lactates, LDH, TP, fg, RAI

- **Selon situation(s) et/ou point d'appel clinique:**

- Ag sérique Galactomannane
- coproculture + toxine *C. difficile* et examen parasitologique des selles si diarrhée
- ECBC si toux productive, Antigénurie, PCR grippe
- Prélèvement(s) cutanéomuqueux

Neutropénie et imagerie TDM pulmonaire

40% des patients neutropéniques avec pneumonie ont une radiographie thoracique normale au début de la fièvre = faible sensibilité



L'indication du **scanner thoracique sans injection de produit de contraste est large voire systématique** chez un patient neutropénique ≥ 1 semaine ou présentant un ou des signe(s) respiratoire(s).

Bas risque : Antibiothérapie orale en ambulatoire

Evaluation et initiation l'hôpital

Si validation de l'indication:, Amox clav + ciprofloxacine (ou Levo) (**A1**)

FQ + Clindamycine si allergie B-lactamines.

Si prophylaxie FQ: Pas de FQ en probabiliste (**A3**)

Donc pas de TT ambulatoire:

Si prophylaxie FQ

Si TT récent (dans les 6 mois) avec FQ

Flowers – recos ASCO – JCO 2013

Freifeld – recos IDSA – CID 2011

Ré-évaluation ++++

Si toujours fébrile à 48h/ 72h ATB



HOSPITALISATION

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



Peut on autoriser anti pyrétiques?

Oui si pas de prise systématique et contrôle température avant prise et après début antibiotiques

NON si mauvaise compréhension du patient et famille

Haut risque: Prise en charge hospitalière

- Monothérapie avec anti pseudomonas **AI**
 - Céfépime
 - Imipénème ou méropenem
 - Tazocilline

Pas ceftazidime (moins actif sur cocci Gram+)
- Associations possibles selon :
- Clinique : Porte d'entrée, sepsis, choc.
- Infection/Colonisation BMR/BHRe

Allergie aux Béta lactamines:

Allergies croisées peu fréquentes:

- Environ 2% péni => céphalosporine
- Environ 1 % péni => carbapénèmes
- Mais 25% des céphalosporine => péni

Si allergie non sévère aux pénicilline => Ok pour céphalosporine et carbapénèmes (pas tazocilline)

Si allergie sévère (ATCD de réaction d'hypersensibilité de type immédiat (par exemple, urticaire et bronchospasme) doivent être traités avec une combinaison qui évite les β -lactames et les carbapénèmes, tels que

- Ciprofloxacine + clindamycine ou
- Aztréonam + la vancomycine (A-II)

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

Diana Averbuch,¹ Christina Orasch,² Catherine Cordonnier,³ David M. Livermore,⁴ Małgorzata Mikulska,⁵ Claudio Viscoli,⁵ Inge C. Gyssens,^{6,7,8} Winfried V. Kern,⁹ Galina Klyasova,¹⁰ Oscar Marchetti,² Dan Engelhard,¹ and Murat Akova,¹¹ on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

Haematologica. 2014 Feb;99(2):400.

Une approche par «escalade»,

évitant les carbapénèmes et les combinaisons empiriques, doit être utilisée chez les patients sans facteurs de risque particuliers.

Pour qui ?

⇒ Présentation simple

⇒ Sans FdR de BMR

⇒ Centre avec peu de BMR

Une approche de «désescalade»,

avec des antibiotiques ou des combinaisons à large spectre initiaux, ne devrait être utilisée que chez les patients présentant:

- une colonisation antérieure connue ou une infection par des agents pathogènes résistants;
- ou présentation compliquée;
- ou dans des centres où des agents pathogènes résistants sont répandus au début de la neutropénie fébrile.

Fièvre persistante à 48H-72H

- Adaptation si documentation+++
- **Pas d'escalade ATB si patient stable**
- **Refaire hémocultures 40 ml+++**
- Rechercher infection fongique, foyer profond
- Ag aspergillaire, TDM thoracique, +/- LBA
- Imagerie abdominopelvienne, ETT (EI), doppler veineux (cathéter)
- Discuter traitement antifongique probabiliste ou préemptif (4-7 jours) ou avant si sepsis qSOFA > 2

Durée de l'antibiothérapie empirique ?

| IDSA 2011 | ECIL-4 2013 |
|---|---|
| <p data-bbox="266 429 803 472">Jusqu'à la sortie d'aplasie</p> <p data-bbox="208 639 813 725">Etude pivot: <i>Pizzo et al., Am J Med 1979</i></p> <p data-bbox="208 793 852 933">Si pas de sortie d'aplasie, prophylaxie secondaire d'attente par FQ (?)</p> | <p data-bbox="1051 429 1605 472">Considérer arrêter les ATB</p> <p data-bbox="896 539 1518 625">Etudes comparatives de durée n = 4 Etudes observationnelles n = 9</p> <p data-bbox="896 694 1760 779">PAS de surmortalité si les ATB sont redémarrés promptement en cas de récidive fébrile</p> <p data-bbox="896 848 1715 1033">Délai non formellement tranché: - compter à partir de 2j après la défervescence - puis 3 à 5j d'apyrexie - soit au moins 7 jours</p> |

Agranulocytose fébrile



- 3 jours : *Si* absence de documentation clinique et microbiologique
 - **Et** absence de signes de gravité
 - **Et** patient stable
 - **Et** apyrexie depuis 48 heures
 - **Et** surveillance de 48h en milieu hospitalier si persistance de l'agranulocytose (reprise immédiate de l'antibiothérapie si reprise de la fièvre)
- 7 jours : *Si* documentation microbiologique*
 - **Et** apyrexie de plus de 4 jours
 - **Et** éradication microbiologique
 - **Et** résolution des signes cliniques d'infection

* *Durée à adapter au pathogène isolé et au foyer éventuel*



Merci pour votre attention

