

Aplasia fébrile

(Infection chez le neutropénique d'onco-hématologie)

**DU de Thérapeutiques anti-infectieuses de Grenoble
février 2025**

Dr Alexie BOSCH

Maladies infectieuses et tropicales

Centre Hospitalier Métropole Savoie Chambéry

Causes

- **Post-chimiothérapie++**
- **Post-transplantation de CSH**
- Post-radiothérapie
- Insuffisance médullaire: hémopathie, envahissement carcinogène, carence vitaminique (B9, B12), infection virale (CMV, EBV ...) ou bactérienne (tuberculose, sepsis bactérien grave)
- Agranulocytose médicamenteuse, toxique
- Maladies autoimmunes
- Hypersplénisme
- Maladies congénitales

Définitions



T° 1x ≥ 38,3°C

ou

T° 2x ≥ 38°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

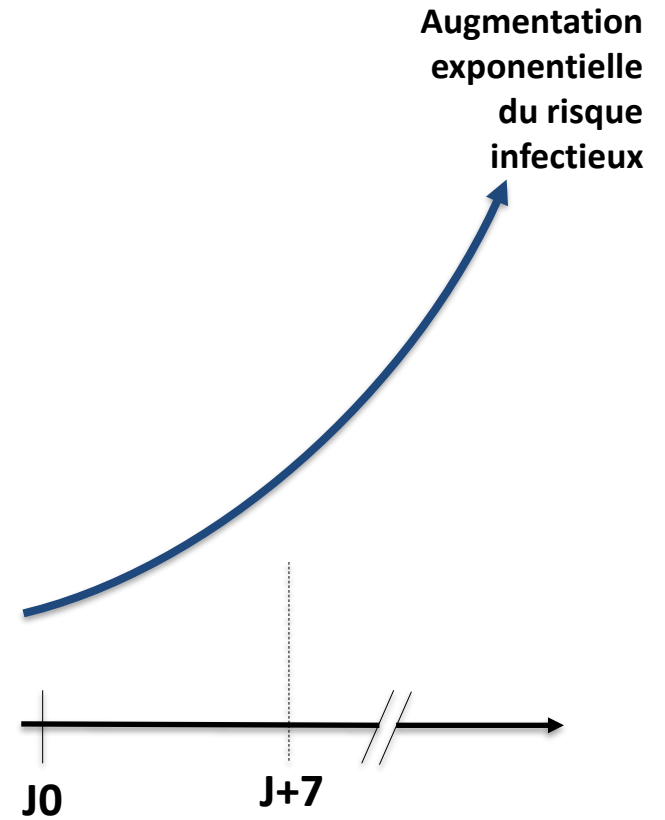
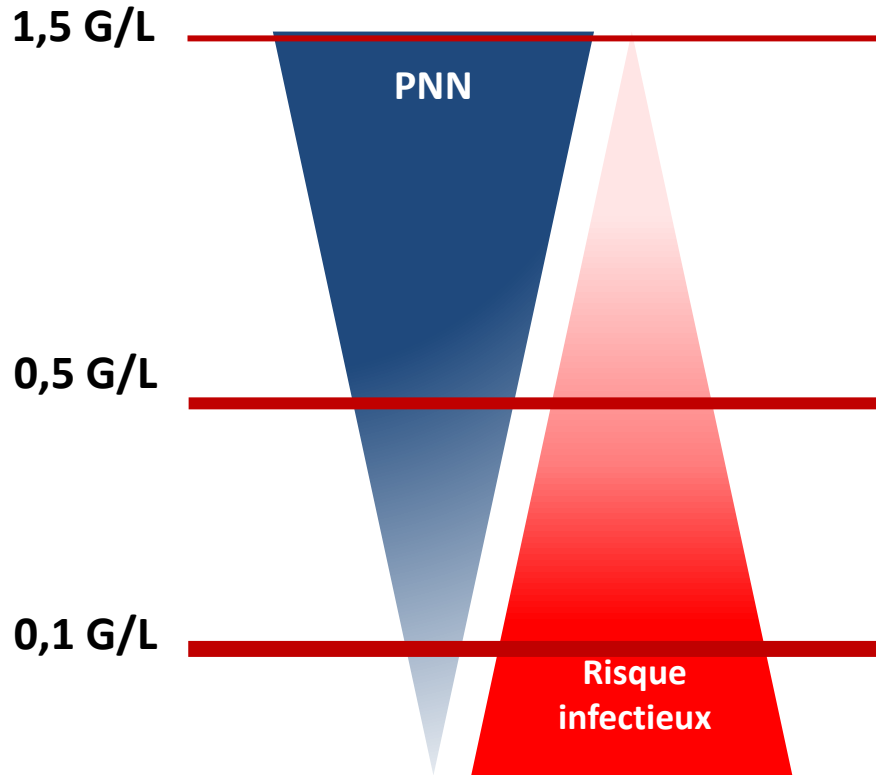
grade OMS	I	II	III	IV
PNN (G/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

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

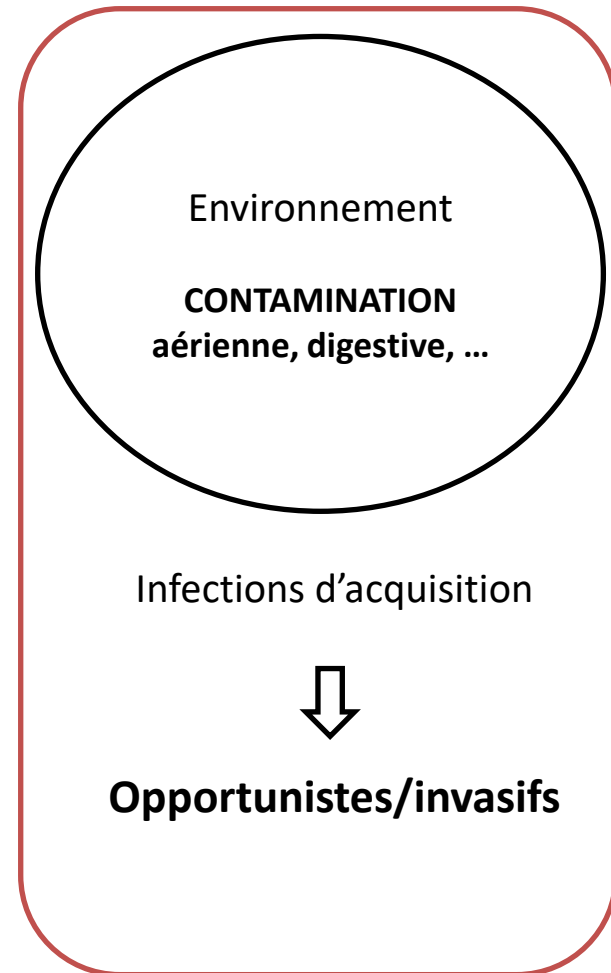
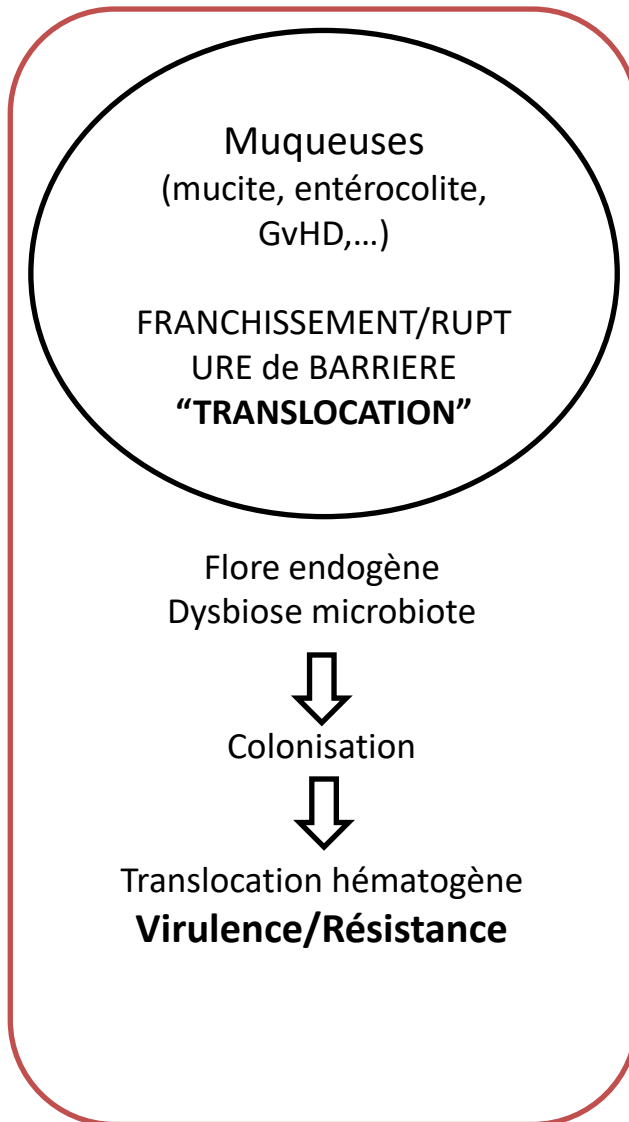
Profondeur

Durée



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

Mécanismes des complications infectieuses chez les patients aplasiques



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

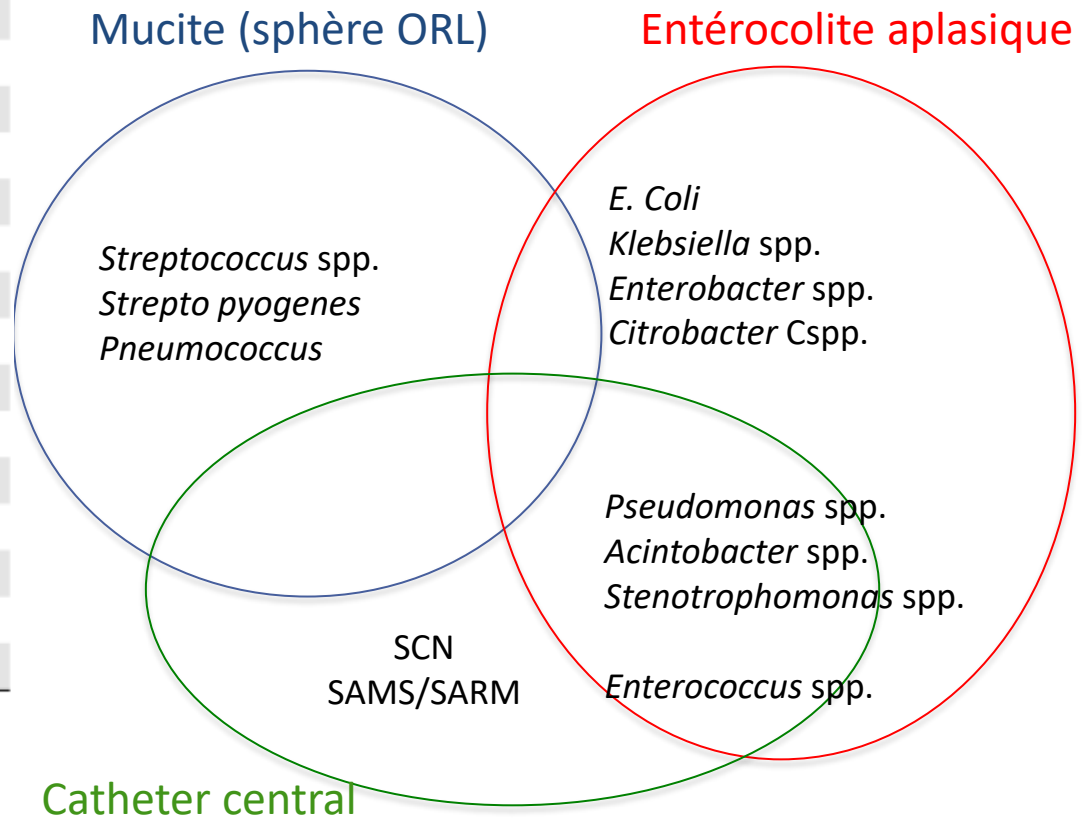
*Klastersky and Paesmans. Support Care
Cancer 2007*

Facteurs de risque épisode fébrile

- **Compétence immunologique de l'hôte**
 - Neutropénie: profondeur et durée
 - Immunosuppresseurs
 - Cytotoxiques
 - Anticorps monoclonaux
 - Corticoïdes
 - Immunosuppresseurs (allogreffe)
 - GVH
 - Irradiation corporelle totale
 - Comorbidités
- **Altération des barrières**
 - Muqueuses :
 - agents cytotoxiques: Mucite
 - irradiation
 - altération de la flore
 - Dispositifs invasifs : cathéter

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>



Historiquement: BGN +++ (porte d'entrée muqueuses +++)

Mais de plus en plus de cocci gram + (cathéters +++): majorité de staph coag neg

Les infection à *Pseudomonas* sont en générale plus mortelle

Infections fongiques: rarissime sur un premier épisodes de neutropénie fébrile

Surtout si durée neutropénie longue

Récapitulatif des différents germes retrouvés dans la population

Microbiologie	Oui (n=58)
Bacilles gram négatif	40 (69)
<i>Escherichia coli</i>	24 (60)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (20)
Klebsielle	5 (13)
<i>K. oxytoca</i>	3 (8)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (2)
<i>K. variicola</i>	1 (2)
Acinetobacters	2 (5)
<i>A. pitii</i>	1 (2)
<i>A. ursingii</i>	1 (1)
Entérobactéries	2 (5)
<i>E. cloacae</i>	2 (5)
Cocci gram positif	20 (35)
Staphylocoques à coagulase négative	7 (35)
<i>S. epidermidis</i>	4 (20)
<i>S. haemolyticus</i>	2 (10)
<i>S. hominis</i>	2 (10)
<i>S. capitis</i>	1 (5)
Streptocoques	6 (30)
<i>S. pneumoniae</i>	2 (10)
<i>S. gallolyticus</i>	2 (10)
<i>S. constellatus</i>	1 (5)
<i>S. mitis</i>	1 (5)
Staphylococcus aureus	4 (20)
Entérocoques	3 (15)
<i>E. faecalis</i>	3 (15)
Bacilles gram positifs	2 (3)
Listeria monocytogenes	1 (2)
Sans précision	1 (2)
Virus	2 (3)
Grippe	1 (2)
Cytomegalovirus	1 (2)

Mémoire

134 neutropénies fébriles

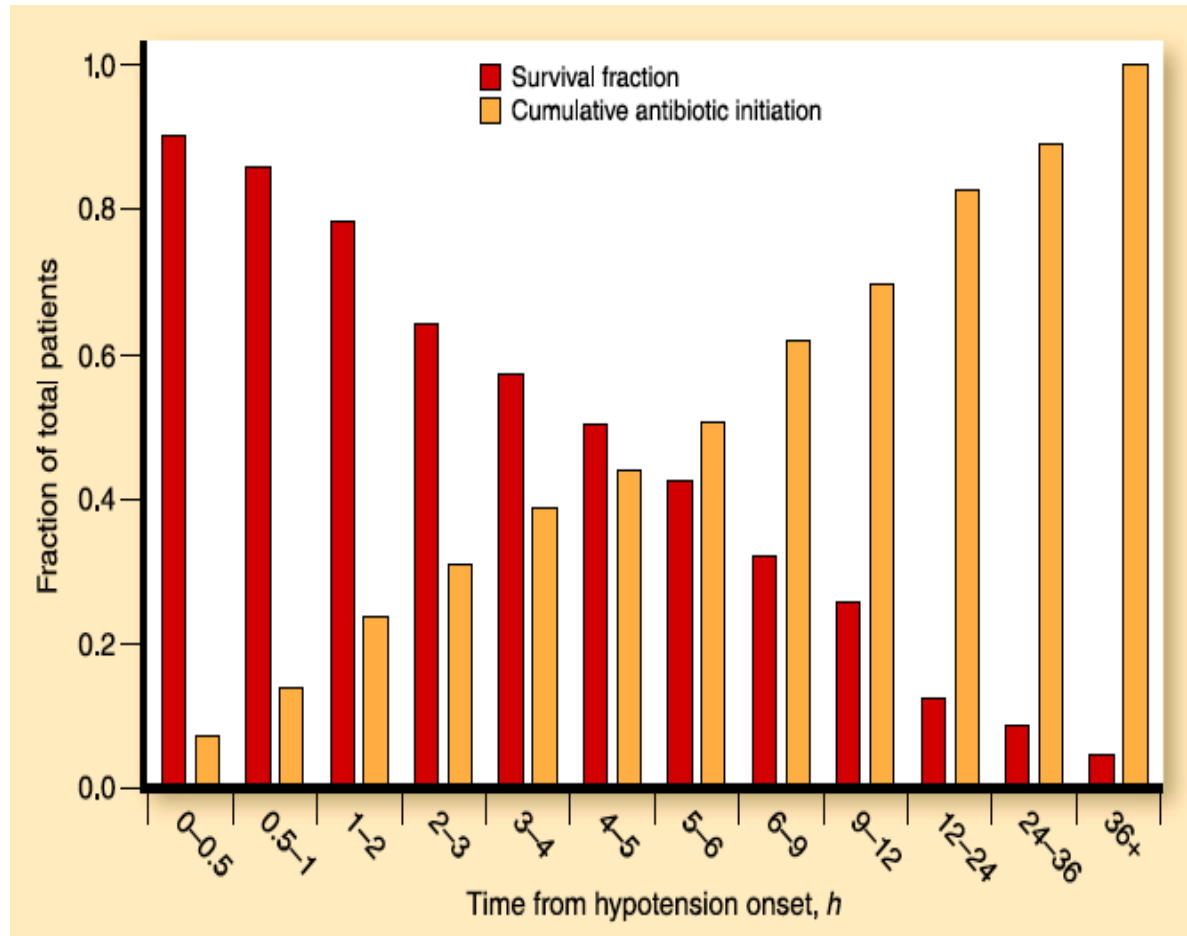
Inclus entre 01/2017 et 12/2018

Au CHMS

43 % de documentation microbio

Aucune levure

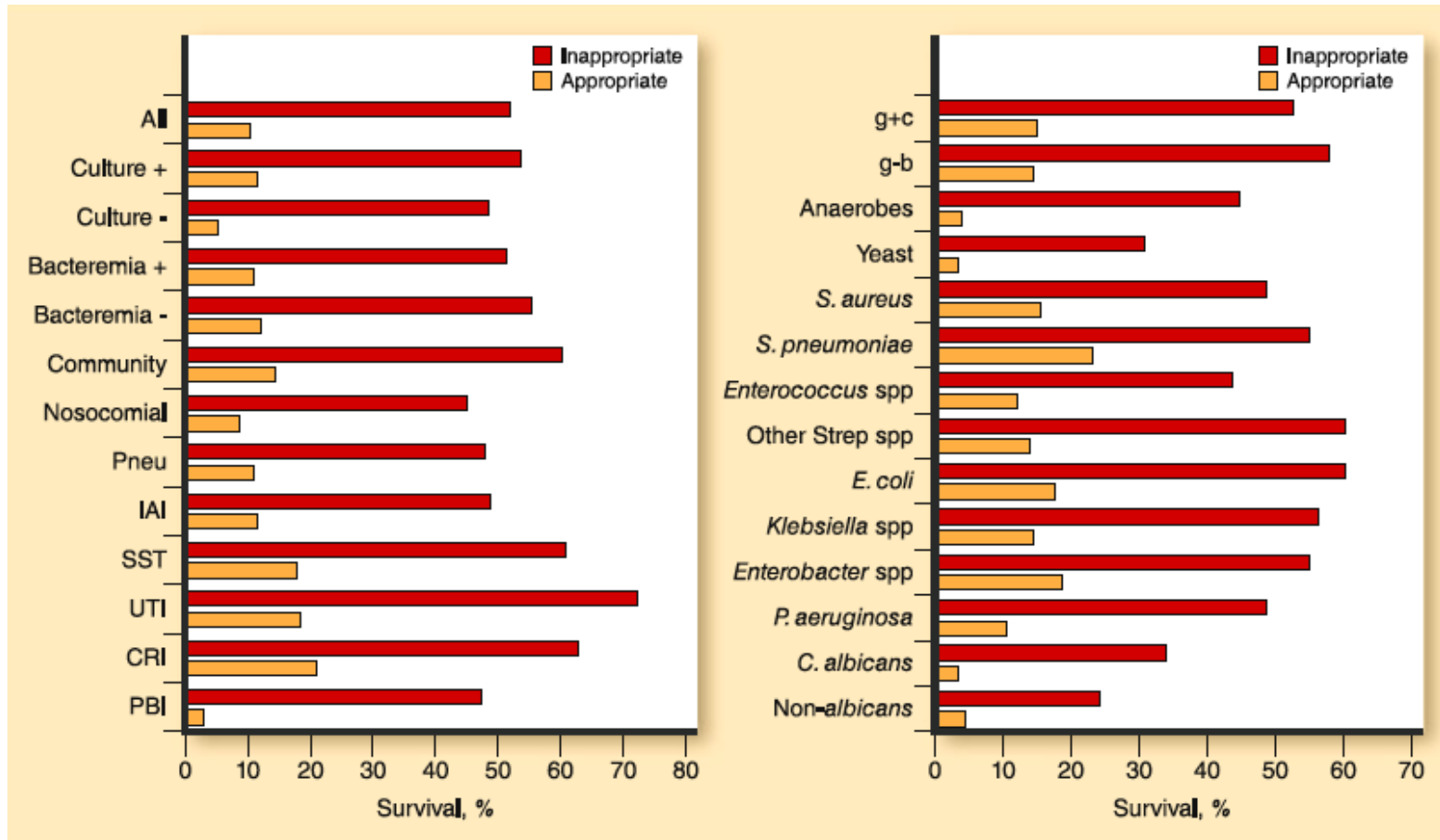
Bactériémie – Choc septique



Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006, 34:1589–1596.

This study was the first and most definitive study to date to directly support recommendations that appropriate antimicrobial therapy must be initiated within 1 hour of documentation of septic shock.

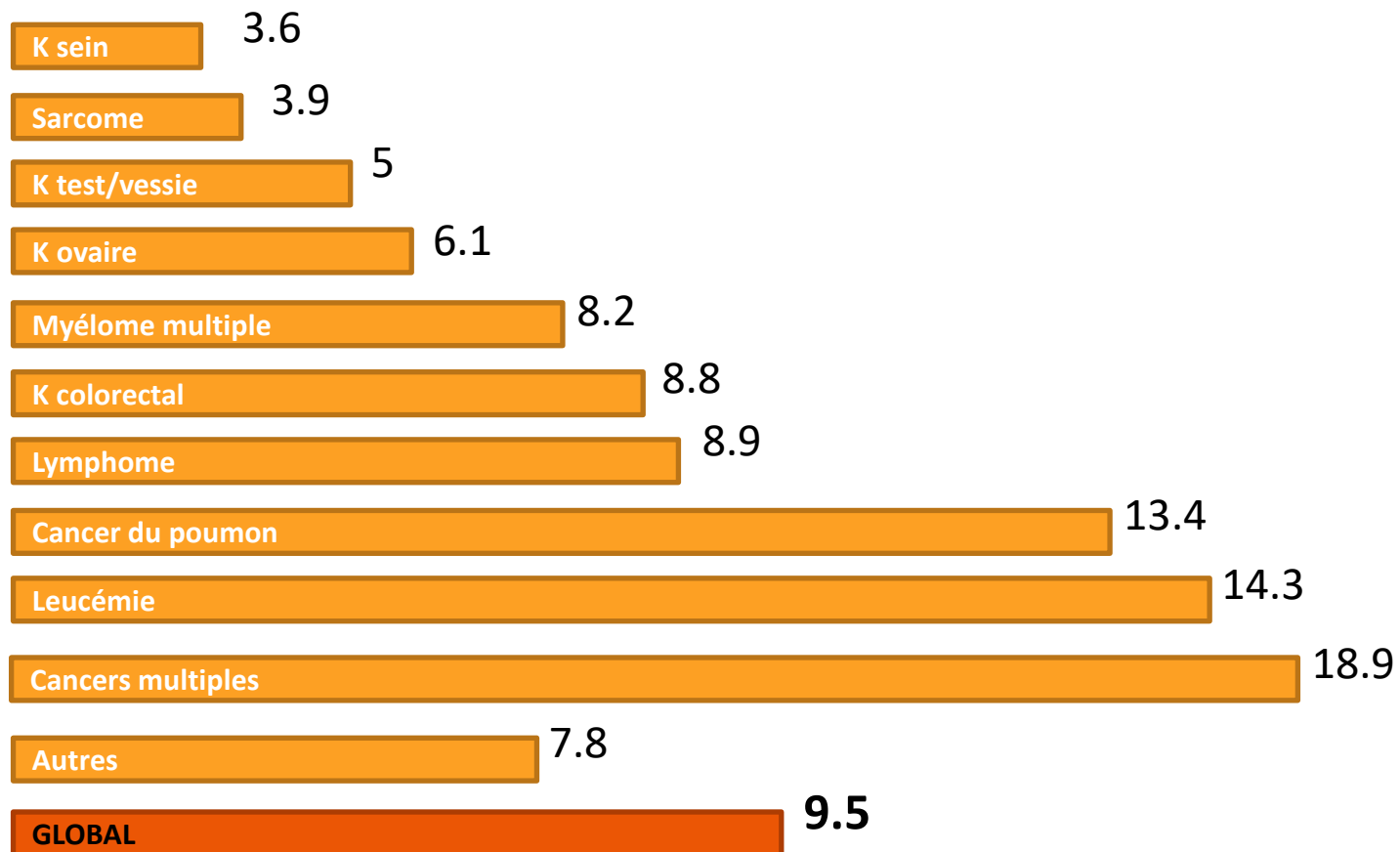
Bactériémie – Choc septique



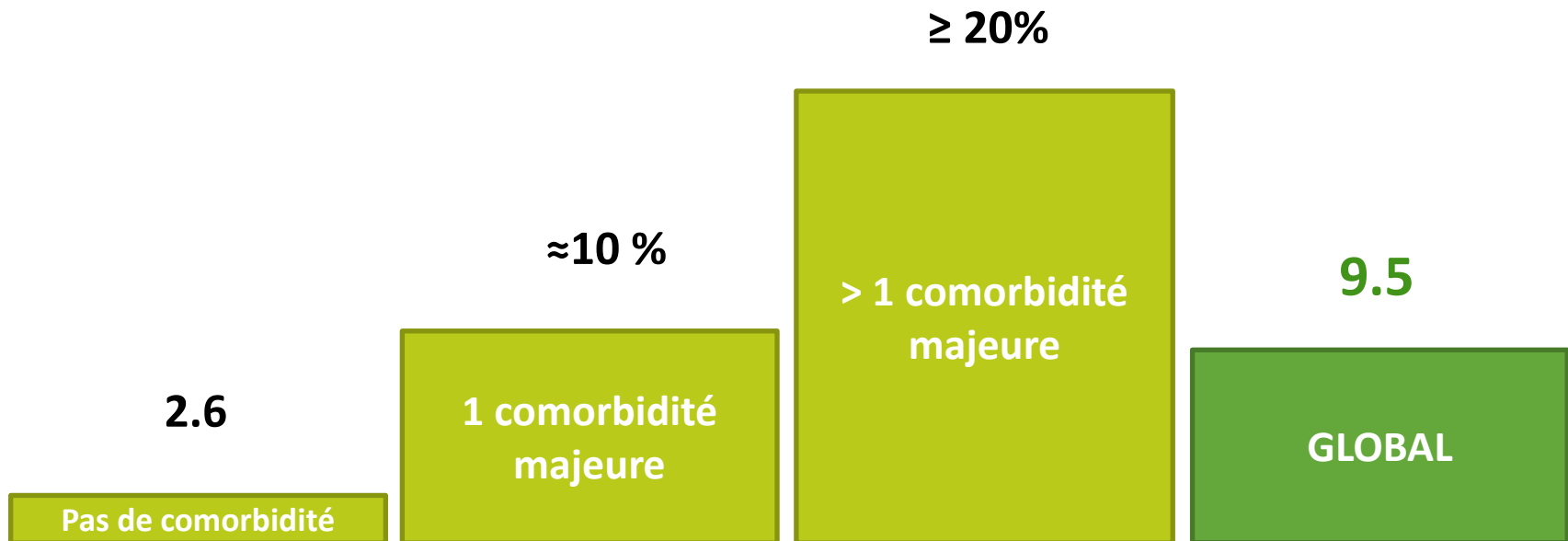
Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al.: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a five-fold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009, 136:1237–1248.

This study shows that the adverse impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on mortality is substantially greater in septic shock than in other serious infections

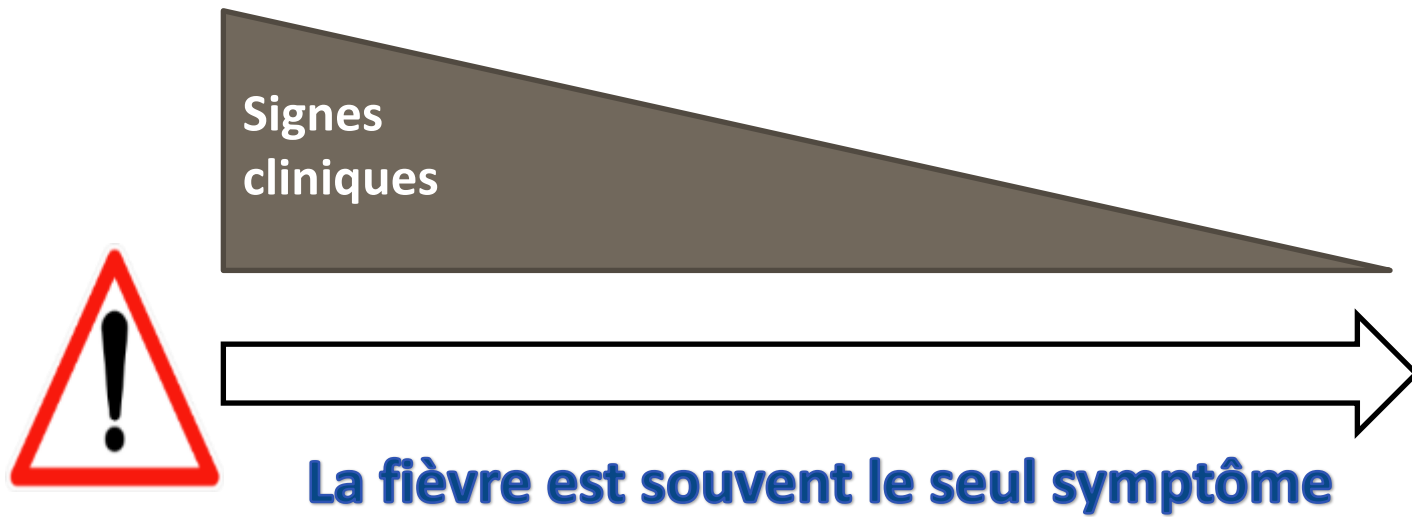
Taux (%) de mortalité des patients d'onco-hématologie hospitalisés avec aplasie fébrile



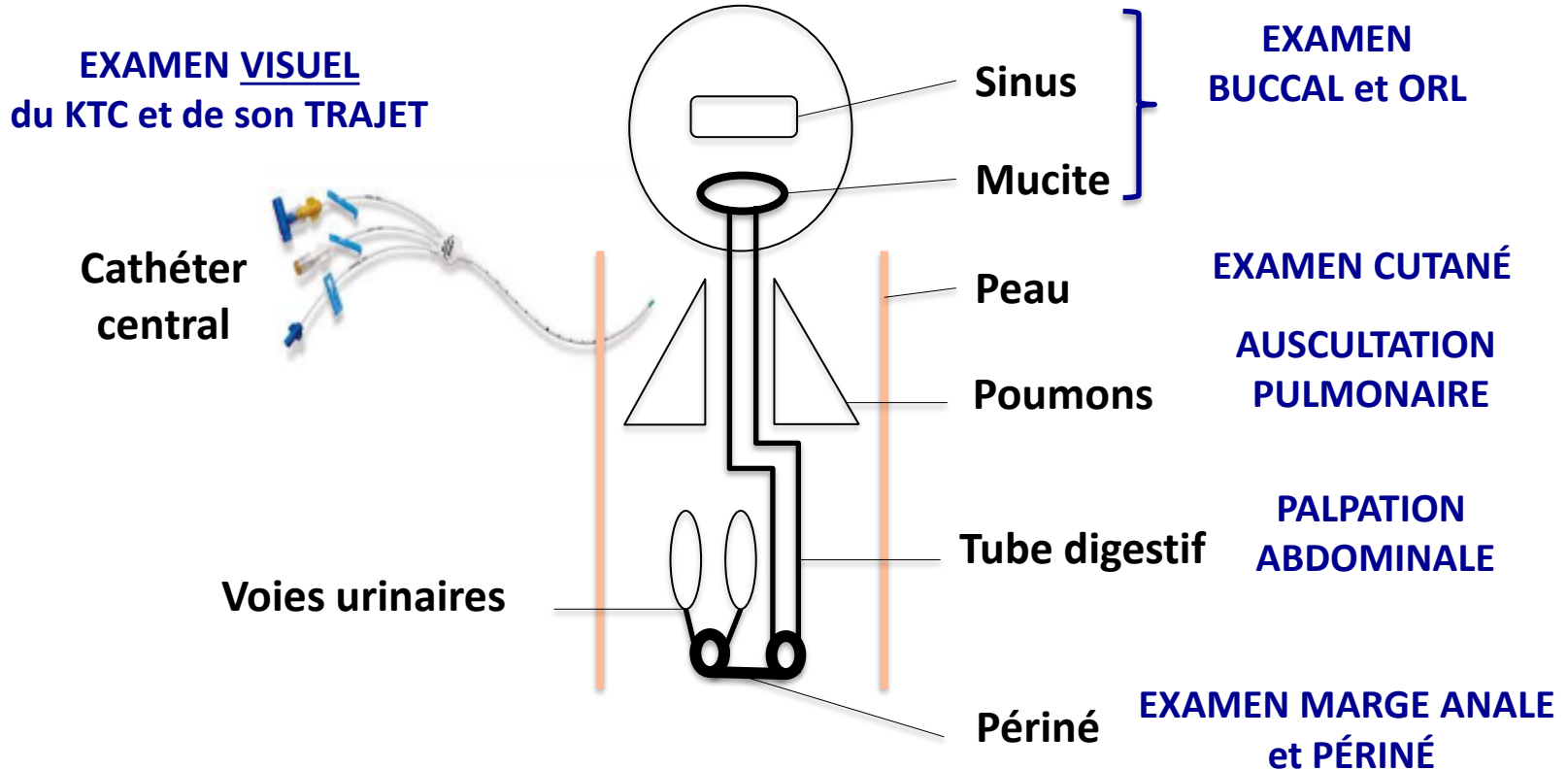
Taux (%) de mortalité des patients d'onco-hématologie hospitalisés avec aplasie fébrile en fonction de leur(s) comorbidité(s)



Au total = infection(s) sans inflammation



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



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

=> 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**

Stratification du risque

1. Profondeur de la neutropénie
 2. Durée de la neutropénie
 3. Terrain
 - âge
 - tumeur solide vs hémopathie
 - pathologies chroniques
 - état général (PS)
 - statut hospitalisé vs ambulatoire
1. Colonisation BMR ?
 2. Retentissement/signes de gravité: SOFA

qSOFA



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
Haut risque de complication(s)

≥ 21
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**

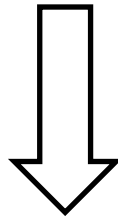
Ex: LA, greffe

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).

Quelle antibiothérapie ?

Lien entre **antibiothérapie probabiliste initiale inappropriée** et **surmortalité**: en cas de BMR, BLSE inclusivement, une combinaison initiale inadéquate impacte significativement et indépendamment le pronostic des patients d'onco-hématologie.

Emergence de:

- BGN multi résistants: entérobactérie BLSE ou productrices de carbapénémases, BGN non fermentant
- Entérocoques résistants à la Vancomycine

Objectif: le bon traitement au bon moment et avec la bonne durée

Minimiser: l'échec clinique, la toxicité, la sélection de résistances

Interne de garde dans un centre d'onco-hématologie, vous êtes sollicités pour Mr S. 45 ans, traité pour leucémie aiguë lymphoblastique. Il a reçu un traitement d'induction (chimiothérapie et corticothérapie) qui a été administré sur un cathéter central tunnelisé sous-clavier gauche en chambre stérile il y a 5 jours.

Il présente une fièvre d'apparition brutale à 38,6°C avec frissons et un épisode diarrhéique.

Question 1. Indiquez ce qui vous paraît nécessaire ?

A – recontrôler la température dans 1h avant d'agir

B – prélèvement d'hémocultures sur voie veineuse périphérique uniquement

C – prélèvement d'hémocultures sur voie veineuse périphérique et centrale

D – prélèvement d'une coproculture

E – monitoring tensionnel rapproché (/10 min)

Scénario de niveau 1

Tension artérielle 120/60 mmHg,
fréquence cardiaque 120/min
GB 0.1 G/L,
plaquettes 42 G/L,
Hb 9.9 g/dL

Question 2. Sans attendre les résultats microbiologiques, que démarrez-vous ?

- A – amoxicilline/acide clavulanique voie orale
- B – ceftriaxone intraveineuse
- C – piperacilline/tazobactam intraveineuse
- D – ofloxacine voie orale
- E – imipénème voie intraveineuse

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,⁵ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

III. Chez les patients fébriles atteints de neutropénie, quelle antibiothérapie empirique est appropriée et dans quel lieu?

Recommandations

une monothérapie avec un β -lactame anti-pseudomonas, tel que le **céfépime**, un **carbapénème** ou la **pipéracilline-tazobactam**, est recommandée (A1) .

la ceftazidime n'est plus un agent fiable pour la monothérapie empirique de la fièvre et de la neutropénie en raison de sa puissance décroissante contre les organismes gram-négatifs et de sa faible activité contre de nombreux agents pathogènes gram-positifs, tels que les streptocoques

Antibiogramme(s)

*Pseudomonas
aeruginosa*

B LACTAMINES	
Pipéracilline	I
Pipéra + Tazobactam	I
Ceftazidime	I
Ceftolozane + Tazobactam	S
Céfépime	I
Aztréonam	I
Méropénème	S
AMINOSIDES	
Amikacine	S
QUINOLONES	
Ciprofloxacine	I

Pseudomonas aeruginosa

Rappel : I = Sensible à Forte Posologie

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)

Question 3. indiquez dans quelle(s) situation(s) vous estimez justifier de prescrire d'emblée un aminoside ?

A – en cas de sepsis

B – dans tous les cas

C – en cas d'état de choc

D – en cas de pyélonéphrite aiguë non compliquée

E – en cas d'allergie non documentée à la pénicilline

III. Chez les patients fébriles atteints de neutropénie, quelle antibiothérapie empirique est appropriée et dans quel lieu?

Recommandations

une monothérapie avec un β -lactame anti-pseudomonas, tel que le **céfépime**, un **carbapénème** ou la **pipéracilline-tazobactam**, est recommandée (A1) .

D'autres antimicrobiens (**aminoglycosides**, **fluoroquinolones** et / ou **vancomycine**) peuvent être ajoutés au régime initial pour **la gestion des complications** (par exemple, hypotension et pneumonie) ou si une **résistance aux antimicrobiens** est suspectée ou prouvée (B-III) .

Question 4. indiquez dans quelle(s) situation(s) vous estimez justifier de prescrire d'emblée un anti-staphylococcique de type glycopeptide ?

A – en cas de sepsis

B – dans tous les cas

C – en cas d'état de choc

D – en cas de pneumonie aigue

E – en cas de signe de tunnelite du cathéter veineux central

La Daptomycine (ou d'autres agents actifs contre les cocci Gram +) n'est pas recommandée en tant que partie standard du régime antibiotique initial pour la fièvre et la neutropénie (AI) .

Indications pour l'ajout d'antibiotiques actifs contre les organismes à Gram positif au régime empirique

- ◆ Instabilité hémodynamique ou autre signe de septicémie sévère
- ◆ Pneumonie documentée radiographiquement
- ◆ Hémoculture positive pour les bactéries gram-positives, avant que l'identification finale et les tests de sensibilité ne soient disponibles
- ◆ Infection grave liée au cathéter cliniquement suspectée (par exemple, frissons ou rigueurs avec perfusion à travers le cathéter et cellulite autour du site d'entrée / sortie du cathéter)
- ◆ Infection de la peau ou des tissus mous sur n'importe quel site
- ◆ Colonisation avec *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline , entérocoque résistant à la vancomycine ou *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline
- ◆ Mucite sévère, si une prophylaxie à la fluoroquinolone a été administrée et que la ceftazidime est utilisée comme traitement empirique

Scénario de niveau 2

Tension artérielle 95/50 mmHg,
fréquence cardiaque 120/min
GB 0.1 G/L,
plaquettes 42 G/L,
Hb 9.9 g/dL

Le patient a une mucite importante



Dans la dernière coproculture de surveillance de flore, il a été identifié un *Escherishia coli* avec l'antibiogramme suivant:

Amoxicilline/Acide clavulanique	R
Piperacilline/Tazobacatam	R
Cefoxitine	S
Cefotaxime/Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefepime	R
Imipénème	S
Amikacine	S
Ofloxacine	R
Cotrimoxazole	R

Question 5. Sans attendre les résultats des hémocultures, que démarrez-vous ?

A – ceftazidime

B – piperacilline/tazobactam

C – imipénème

D – Daptomycine

E – amikacine

Des modifications du traitement empirique initial peuvent être envisagées:

- pour les patients à risque d'infection par les organismes résistants
- en particulier si l'état du patient est instable
- ou si le patient présente des résultats d'hémoculture positifs suspects pour des bactéries résistantes (B-III) .

Les facteurs de risque :

- une **infection ou une colonisation antérieure** avec l'organisme
- et un **traitement dans un hôpital à taux d'endémicité élevé.**

SARM Vancomycine, Linezolide, Daptomycine

ERG Linezolide, Daptomycine

BLSE Carbapénèmes

EPC Colimycine, Tigécycline

IV. Quand et comment modifier les antimicrobiens au cours de la fièvre et de la neutropénie?

Recommandations

Une fièvre persistante inexplicquée chez un patient dont l'état est par ailleurs stable nécessite rarement une modification empirique du schéma antibiotique initial. **Si une infection est identifiée, les antibiotiques doivent être ajustés en conséquence (A-I).**

Si la vancomycine ou une autre couverture pour les organismes gram-positifs a été commencée initialement, **elle peut être arrêtée après 2 jours s'il n'y a aucun signe d'infection gram-positive (A-II) .**

Les patients qui restent hémodynamiquement instables après les doses initiales d'agents standard devraient voir leur schéma antimicrobien élargi pour inclure la couverture des bactéries résistantes à Gram négatif, à Gram positif, anaérobies (A-III).

Une couverture antifongique empirique doit être envisagée **chez les patients à haut risque** qui présentent une **fièvre persistante après 4 à 7 jours** d'un traitement antibactérien à large spectre et sans source de fièvre identifiée (A-II).

V. Combien de temps faut-il administrer une antibiothérapie empirique?

Recommandations

Chez les patients présentant des infections documentées cliniquement ou microbiologiquement, la durée du traitement est dictée par l'organisme et le site particuliers; **les antibiotiques appropriés doivent continuer pendant au moins la durée de la neutropénie** (jusqu'à ce que $\text{PNN} \geq 500$ cellules / mm^3) ou plus si cela est cliniquement nécessaire (B-III).

Chez les patients présentant une fièvre inexplicée, il est recommandé de poursuivre le schéma initial jusqu'à ce qu'il y ait des signes évidents de récupération médullaire; le critère d'évaluation traditionnel est une augmentation des PNN qui dépasse 500 cellules / mm^3 (B-II).

Alternativement, si un traitement approprié a été suivi et que tous les signes et symptômes d'une infection documentée ont disparu, les patients qui restent neutropéniques peuvent reprendre **la prophylaxie par voie orale à la fluoroquinolone** jusqu'à la récupération de la moelle osseuse (C-III)

2 stratégies



ESCALADE

OPTIMISÉE
dite de DÉESCALADE



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.

Objectif

Une stratégie qui vise à minimiser les dommages collatéraux associés à la sur-utilisation d'antibiotiques et à la poursuite de la sélection de la résistance. indépendamment du nombre de neutrophiles et de la durée prévue de la neutropénie.

Basée sur :

- l'épidémiologie de la résistance locale; et
- les facteurs de risque du patient pour les bactéries résistantes et pour une évolution clinique compliquée.

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.

Major factors to consider when choosing empirical therapy for febrile neutropenic patients, based on the literature review.

Risk factors for infection with resistant bacteria

1. Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly:
 - ESBL or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae
 - Resistant non-fermenters: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*
 - MRSA, especially with vancomycin MICs ≥ 2 mg/L
 - Vancomycin-resistant enterococci
2. Previous exposure to broad-spectrum antibiotics, especially but not limited to 3rd generation cephalosporins*
3. Serious illness (e.g. end-stage disease, sepsis, pneumonia)
4. Nosocomial infection
5. Prolonged hospital stay and/or repeated hospitalizations
6. Urinary catheters
7. Older age
8. Intensive care unit stay

Risk factors for a complicated clinical course

1. Shock, hemodynamic instability, hypotension, sensory loss
2. Localized infection (e.g. pneumonia, enteritis, central venous catheter infection)
3. Inpatient status
4. Prolonged and severe aplasia
5. Co-morbidities (bleeding, dehydration, organ failure, chronic illness)
6. Advanced age (over 60 years)

ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Administration of broad-spectrum antibiotics for prophylaxis and management of fever and neutropenia within months, especially within the last month, before current infectious episode, may be associated with subsequent infection with resistant bacteria (18-21, 43-46). Especially important in this context is the potential role of fluoroquinolone prophylaxis in selecting for e.g. MRSA, *Clostridium difficile*, ESBL-producing and fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae.^{621,4852}

Diana Averbuch et al. Haematologica 2013;98:1826-1835

Définitions des approches d'escalade et de désescalade pour la gestion de la neutropénie fébrile

Escalade

Une stratégie d'escalade est définie, dans son contexte, comme donnant un régime empirique initial de **monothérapie** (par exemple **ceftazidime, céfépime ou pipéracilline-tazobactam**) qui couvre la plupart des entérobactéries et *P. aeruginosa* à l'exception de ceux qui produisent des BLSE ou des carbapénémases.

Si le patient se détériore ou qu'un pathogène résistant est isolé, le traitement est «intensifié» en un antibiotique ou une combinaison avec un spectre plus large: par exemple, un carbapénème + un aminoside.

Désescalade

Une stratégie de désescalade est définie comme donnant un schéma empirique initial très large, visant à couvrir même les agents pathogènes très résistants, par exemple les entérobactéries productrices de BLSE et *P. aeruginosa* MDR. Les exemples incluent **l'utilisation précoce de carbapénèmes** (imipénème ou méropénème), ou de colistine en combinaison avec un β -lactame, ou d'un aminoglycoside avec un β -lactame, avec ou sans autre agent contre les cocci MDR Gram-positifs.

La thérapie est ensuite réduite à une thérapie à spectre plus étroit une fois que le laboratoire de microbiologie n'a pas signalé de pathogènes résistants ou identifié un pathogène et défini son profil de sensibilité.

Approche par escalade, aucune bactérie documentée

L'élargissement du schéma antibiotique initial n'est recommandé que pour un patient en détérioration.

la fièvre continue chez un patient stable n'est pas un critère pour intensifier les antibiotiques, mais les efforts de diagnostic doivent être poursuivis, y compris le sang répété et d'autres cultures (échantillonner tout foyer à plusieurs reprises à la discrétion du médecin), et éventuellement inclure la recherche infections fongiques ou virales, tests diagnostiques fongiques sériques (tests au galactomannane ou β - (1–3) -D glucane), radiographies pulmonaires et éventuellement tomographie (CT) des poumons, de l'abdomen, des sinus et du cerveau.

Approche de désescalade, aucune bactérie documentée

Si une approche de désescalade a été choisie **sur la base d'une maladie grave** à la présentation (par exemple choc septique) et que le patient s'est stabilisé au cours du traitement, **aucun changement dans le traitement initial** n'est recommandé, même si le sang ou d'autres cultures restent négatifs.

Si une approche de désescalade a été choisie **sur la base d'une colonisation connue ou d'une infection antérieure par des bactéries résistantes** et que le patient était stable à la présentation, la rationalisation du traitement initial devrait être envisagée:

- l'arrêt de tout aminoside, quinolone, colistine ou tout antibiotique dirigé contre les agents pathogènes Gram positifs résistants, s'ils sont administrés en association;
- pour les patients atteints de NF initialement traités par un carbapénème, passer à un agent à spectre plus étroit, par exemple céfépime, ceftazidime, pipéracilline-tazobactam.
- Les efforts de diagnostic doivent être poursuivis

Durée du traitement antibactérien

Pour les fièvres d'étiologies indéterminées:

Les antibiotiques empiriques peuvent être interrompus après 72 h ou plus d'administration intraveineuse chez les patients qui ont été hémodynamiquement stables depuis la présentation et qui sont **afébriles depuis 48 h** ou plus, **indépendamment de leur numération des neutrophiles ou de la durée prévue de la neutropénie** BII .

Le patient doit être hospitalisé sous étroite surveillance pendant au moins 24 à 48 heures supplémentaires s'il est encore neutropénique à l'arrêt de l'antibiothérapie. Si la fièvre réapparaît, les antibiotiques doivent être redémarrés d'urgence, après avoir obtenu des hémocultures et une évaluation clinique.

Les centres qui administrent des agents antibactériens prophylactiques devraient envisager de renouveler ce régime à l'arrêt du traitement empirique si le patient est encore neutropénique CIII .

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="208 644 813 725">Etude pivot: <i>Pizzo et al., Am J Med 1979</i></p> <p data-bbox="208 793 852 932">Si pas de sortie d'aplasie, prophylaxie secondaire d'attente par FQ (?)</p>	<p data-bbox="1064 429 1590 472">Considérer arrêt des ATB</p> <p data-bbox="894 539 1518 625">Etudes comparatives de durée n = 4 Etudes observationnelles n = 9</p> <p data-bbox="894 694 1760 779">PAS de surmortalité si les ATB sont redémarrés promptement en cas de récidive fébrile</p> <p data-bbox="894 846 1479 882">Délai non formellement tranché:</p> <ul data-bbox="894 896 1721 1032" style="list-style-type: none">- compter à partir de 2j après la défervescence- puis 3 à 5j d'apyrexie- soit au moins 7 jours

Les patients atteints de NF qui sont admissibles à la sortie et à la prise en charge ambulatoire doivent également répondre aux exigences psychosociales et logistiques suivantes:

- Résidence ≤ 1 heure ou ≤ 30 miles (48 km) de la clinique ou de l'hôpital
 - Le médecin traitant ou l'oncologue du patient accepte la prise en charge ambulatoire
 - Capable de se conformer aux exigences logistiques, y compris les visites fréquentes à la clinique
 - Membre de la famille ou soignant à domicile 24 h / j
 - Accès à un téléphone et transport 24h / 24
 - Aucun antécédent de non-respect des protocoles de traitement
- Évaluation fréquente pendant au moins 3 jours en clinique ou à domicile
- Contact téléphonique quotidien ou fréquent pour vérifier (par thermométrie à domicile) que la fièvre disparaît
 - Surveillance NFP et du nombre de plaquettes pour la reconstitution myéloïde

Les patients doivent être observés **pendant ≥ 4 heures avant la sortie.**

Les patients atteints de NF et à faible risque de complications médicales, chez lesquels la fièvre répond à un traitement antibiotique empirique en milieu hospitalier et le patient reste cliniquement stable, sont considérés comme éligibles pour la transition vers un régime ambulatoire.

Pour les patients atteints de NF qui subissent un traitement antibiotique ambulatoire, un traitement empirique oral avec :

- une **fluoroquinolone** (ciprofloxacine ou lévofloxacine) + **amoxicilline / clavulanate**
- Ou **FQ + clindamycine** pour ceux qui ont une allergie à la pénicilline
- Si prophylaxie par FQ: pas de FQ en probabiliste (A3)
- Corolaire: pas de traitement ambulatoire si prophylaxie par FQ ou si TT récent par FQ (6 mois)

La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée comme agent solo en raison de sa faible couverture des organismes gram positifs.

La lévofloxacine a une meilleure activité contre les organismes gram positifs mais une activité anti-pseudomonale moins puissante que la ciprofloxacine, ce qui en fait un agent potentiellement attrayant pour la thérapie empirique orale chez les patients à faible risque.

Une enquête récente a révélé que les oncologues praticiens utilisent fréquemment la lévofloxacine en monothérapie pour traiter les patients à faible risque atteints de fièvre et de neutropénie. Cependant, aucun essai clinique définitif pour évaluer son efficacité n'a été réalisé.

L'activité anti-pseudomonale de la lévofloxacine à 500 mg par jour est probablement insuffisante, mais elle peut être suffisante à 750 mg par jour en raison des concentrations bactéricides plus élevées atteintes.

À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour approuver la lévofloxacine ou d'autres monothérapies aux fluoroquinolones.

Mesures associées

Les CSF myéloïdes ne sont pas recommandés en complément des antibiotiques pour le traitement de la fièvre établie et de la neutropénie. Aucune des études n'a démontré de bénéfice de survie associé aux CSF thérapeutiques.

Aucun équipement de protection spécifique (par exemple, blouses, gants et masques) n'est requis pendant les soins de routine des patients neutropéniques.

Les patients atteints de neutropénie, autres que les receveurs de GCSH, n'ont pas besoin d'être placés dans une chambre à patient unique. Les bénéficiaires de GCSH devraient être placés dans des chambres privées .

pas utilisation de tampons, qui peuvent être abrasifs. Thermomètres rectaux, lavements, suppositoires

maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire pendant la neutropénie. Pour ceux qui ont une mucite en cours, cela comprend les rinçages oraux 4 à 6 fois / jour avec de l'eau stérile, une solution saline normale ou des solutions de bicarbonate de sodium. Les patients doivent se brosser les dents ≥ 2 fois / jour.

les appareils orthodontiques fixes et les mainteneurs d'espace ne doivent pas être portés pendant la neutropénie jusqu'à ce que la mucite disparaisse.

La diarrhée s'est amendée.

Les hémocultures, l'ECBU et la coproculture prélevées à l'amorce de la fièvre sont stériles.

A 72h d'antibiothérapie le patient reste subfébrile à 38,3°C. Le patient est stable cliniquement.

Le patient ne se plaint de rien, si ce n'est une douleur intermittente focale médiothoracique droite.

Vous décidez de faire une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.



Question 6. Quel diagnostic suspectez-vous en priorité ?

A – nocardiose

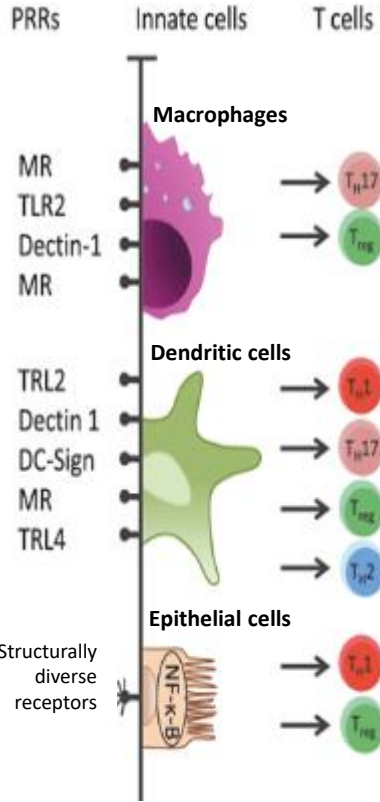
B – légionellose

C – aspergillose pulmonaire invasive

D – tuberculose

E – localisation de candidose disséminée chronique

Primary typology

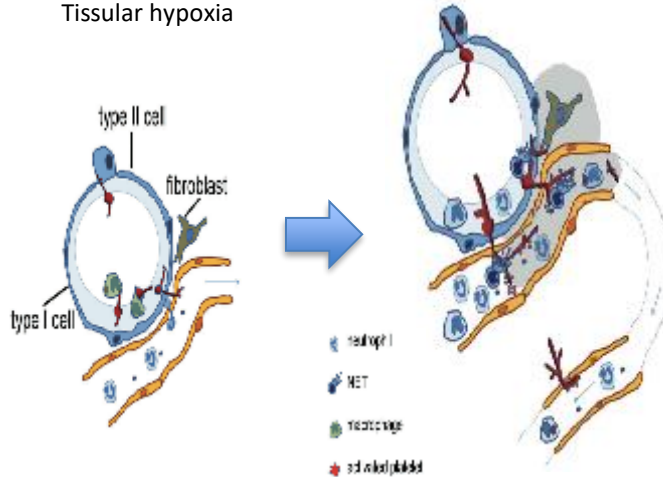


Swollen conidia

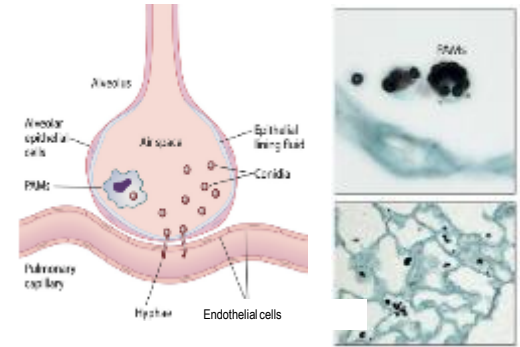
Resting conidia



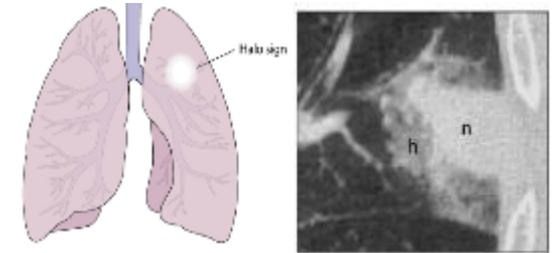
In vivo = **angiotrophic fungus**
 2 gradients: O₂ + carbohydrates
 Tissue hypoxia



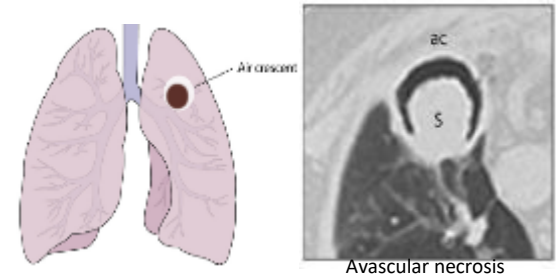
Bronchogenic phase



Tissular phase



Excavated phase

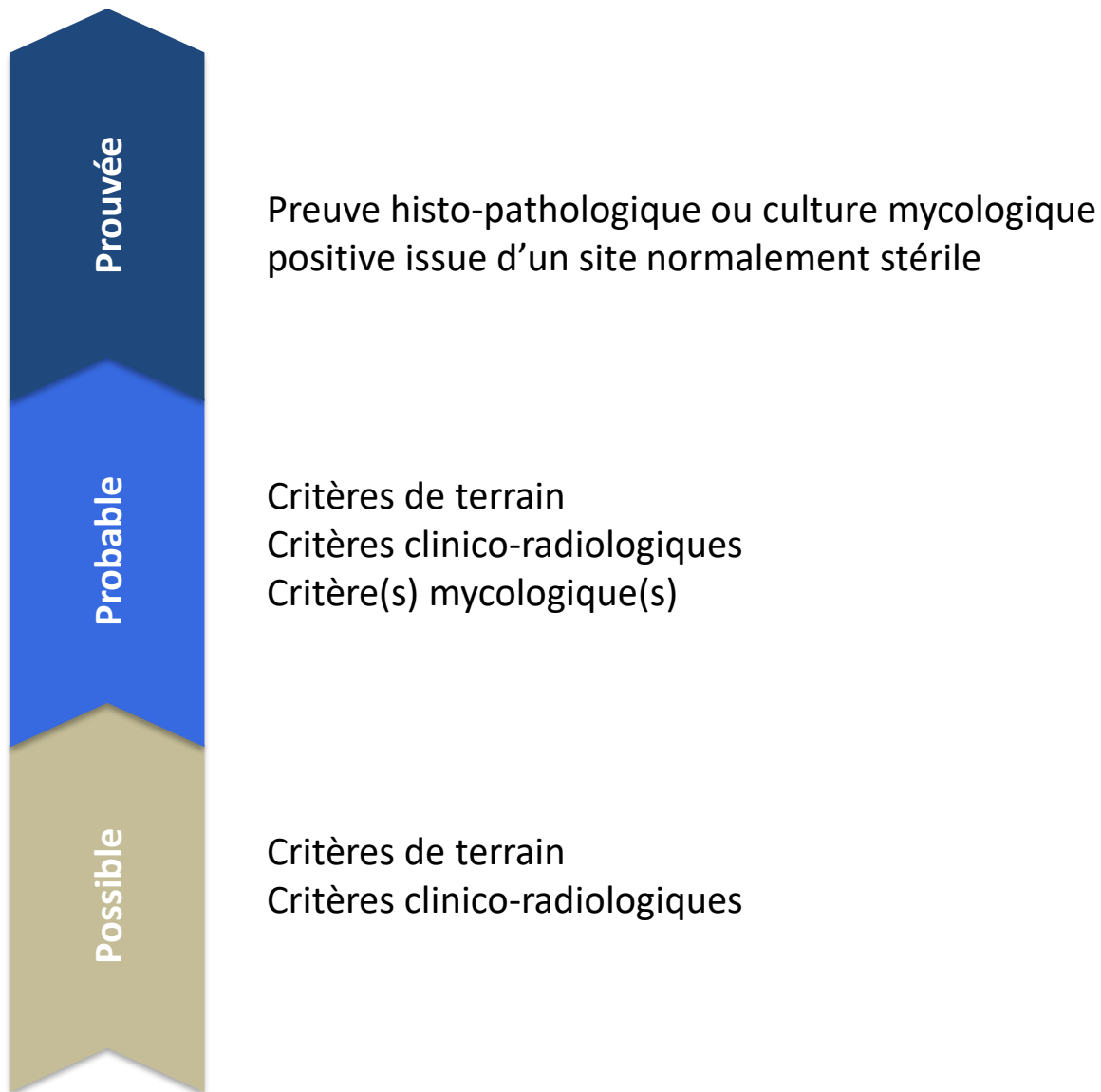


Adapted from *Mycoses* 2013, Vol 56 (Issue4), 403-413

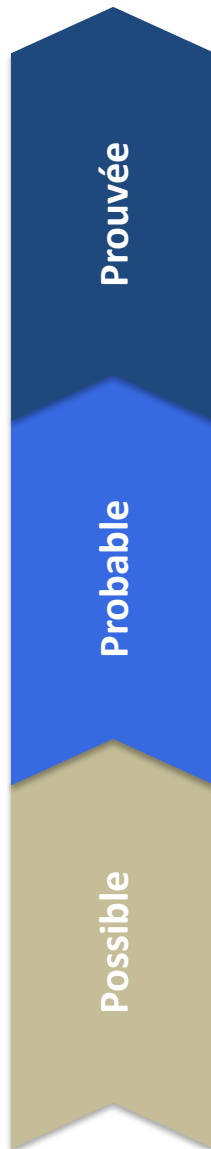
Adapted from Mc Cormick et al., *Cell Microbiol Rev* 2010

EORTC/MSG algorithm

Critères EORTC/MSG 2008



Du diagnostic.....au traitement



Traitement documenté

Référence = voriconazole
Alternatives = isavuconazole

Traitement probabiliste

Référence = voriconazole
Alternatives = isavuconazole

Traitement empirique

Référence = amphotéricine B formulation
lipidique
Alternative = caspofungine

Les infections à moisissures invasives, y compris l'aspergillose (l'infection à moisissures invasive la plus courante), la zygomycose et la fusariose, surviennent presque exclusivement chez les patients à haut risque atteints de neutropénie profonde (≤ 100 cellules / mm³) pendant plus de 10 à 15 jours.

Les patients les plus à risque sont ceux traités pour une leucémie myéloïde aiguë, pour lesquels l'incidence des infections invasives à moisissures est de l'ordre de 20 fois supérieure à celle observée chez les patients atteints de lymphome et de myélome multiple

Selon l'hémopathie sous jacente, il faut penser à:

- Aspergillose: induction de LAM
- CMV et pneumocystose : hémopathies lymphoïdes, anti CD20

ECIL 3 2009

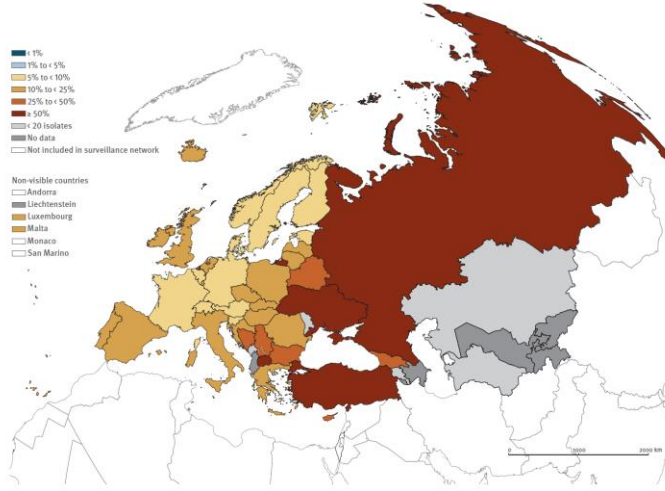
Table 3 ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever (the updated items are reported in bold italic)

<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
ABLc	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

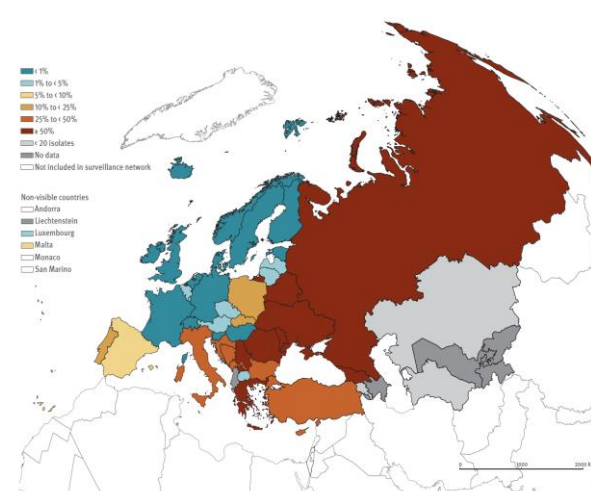
Données européennes

Antibiorésistance (données ECDC 2021)

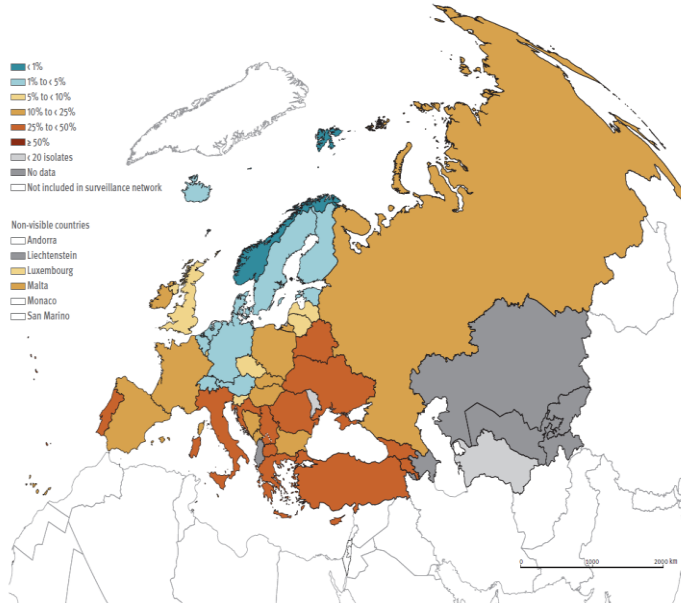
E. coli
C3G R



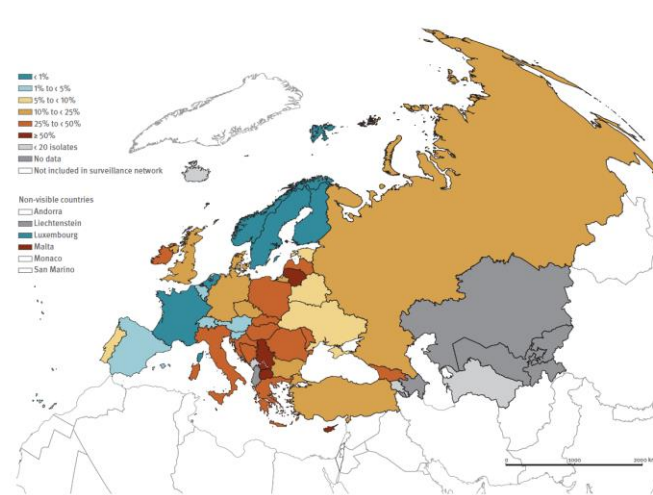
K. pneumoniae
Carba R



SAMR



E. faecium
Vanco R





Entérobactéries et bêtalactamases

GROUPE	1	2	3	4				
Amox	S	R	R	R	R	R	R	R
Pipé	S	R	S	R	R	R	R	R
Ticar	S	R	S	R	R	R	R	R
Amox Clav	S	S	R	R	S/I/R	R	R	R
Ticar Clav	S	S	S	S	S/I/R	R	R	R
Pipé Tazo	S	S	S	S	S/I/R	R	R	R
C1G	S	S	R	R	S	R	R	R
C2G	S	S	S	S	S	R	R	R
Cefoxitine	S	S	S	S	S	R	S	R
C3G	S	S	S	S	S	R	R	R
Carba	S	S	S	S	S	S	S	R

0 βL

Pase BN

Case BN

P + Case

Pase HN

Case
HN

BLSE

carbapénémase

E. coli
P. mirabilis
Salmonella
Shigella

Klebsiella
C. koseri

Enterobacter
Serratia
Morganella
C. freundii
Providencia

Yersinia





ANTIBIORÉSISTANCE

JUIN 2024

DONNÉES DE SURVEILLANCE

SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION
D'ANTIBIOTIQUES ET DES RÉSISTANCES
BACTÉRIENNES EN ÉTABLISSEMENTS
DE SANTÉ

Mission Spares. Résultats 2022

Tableau 1. Indicateurs d'antibiorésistance de la stratégie nationale et autres indicateurs clés : valeurs 2019 et 2022 et cibles nationales pour les ES

Indicateur	Cible	Valeur 2019	Valeur 2022
Bon usage des antibiotiques			
Consommation d'antibiotiques en ES, en nombre de DDJ/1 000 journées d'hospitalisation	Réduction d'au moins 10% entre 2019 et 2025	284,5	296,2 (+4,1%)
Indicateur ECDC : part d'antibiotiques à large spectre au sein de la classe ATC J01	Réduction d'au moins 10% entre 2019 et 2025	33,5%	35,8% (+6,9%)
Résistances des bactéries aux antibiotiques			
Proportion de SARM chez <i>Staphylococcus aureus</i> isolées d'hémocultures	<10%	13,9%	10,6%
Densité d'incidence SARM/ 1 000 journées d'hospitalisation (JH)	Réduction d'au moins 10% entre 2019 et 2025	0,17	0,14 (-18%)
Proportion de souches résistantes à la vancomycine chez <i>Enterococcus faecium</i> isolé d'hémocultures	< 1%	0,6%	0,6%
Densité d'incidence <i>K. pneumoniae</i> résistantes aux C3G (BLSE) / 1 000 JH	Réduction d'au moins 10% entre 2019 et 2025	0,17	0,18 (+5,9%)
Proportion de souches résistantes aux carbapénèmes ⁽¹⁾ chez <i>K. pneumoniae</i> isolée d'hémocultures	< 1%	1%	1%
Densité d'incidence toutes <i>Enterobacterales</i> résistantes aux carbapénèmes ⁽²⁾ / 1 000 JH	< 1	0,17	0,10
Proportion de souches résistantes aux carbapénèmes ⁽²⁾ chez <i>K. pneumoniae</i> isolée d'hémocultures ⁽³⁾		2,6%	2,5%
Densité d'incidence <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE / 1 000 JH ⁽³⁾		0,53	0,54
Densité d'incidence <i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémase / 1 000 JH ⁽³⁾		0,010	0,023

(1) Résistance à l'imipénème/méropénème, données adressées à l'ECDC pour la surveillance européenne EARS-Net

(2) Résistance à l'imipénème/méropénème/ertapénème selon la méthodologie nationale de calcul de la résistance aux carbapénèmes

(3) Indicateur non cité dans la stratégie nationale mais utile à suivre au niveau national

Au total, 27 693 souches d'*Enterobacterales* productrices de BLSE (EBLSE) ont été recueillies, soit un pourcentage d'EBLSE de 7,5% tous prélèvements confondus.

Répartition des espèces bactériennes

Tous prélèvements confondus, les espèces productrices de carbapénémase les plus fréquemment identifiées étaient *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex, *Escherichia coli* et *Citrobacter freundii*, représentant près de 9 souches d'EPC sur 10 (tableau 16).

Tableau 16. *Enterobacterales* productrices de carbapénémase : répartition des espèces (n=1 177)

Espèce bactérienne	Nb souches		Répartition
	EPC		EPC (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	424		36,0%
<i>Escherichia coli</i>	325		27,6%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	205		17,4%
<i>Citrobacter freundii</i>	132		11,2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	34		2,9%
<i>Citrobacter spp</i>	23		2,0%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	13		1,1%
<i>Serratia marcescens</i>	4		0,3%
<i>Klebsiella spp</i>	6		0,5%
Autre	11		1,0%
Total	1177		100%

Au total, 27 693 souches d'*Enterobacterales* productrices de BLSE (EBLSE) ont été recueillies, soit un pourcentage d'EBLSE de 7,5% tous prélèvements confondus.

Répartition par type de prélèvement

Environ deux tiers des souches d'EBLSE étaient isolées de prélèvements urinaires (tableau 13).

Tableau 13. *Enterobacterales* productrices de BLSE : pourcentage et répartition des souches par type de prélèvement (n=27 693)

Type de prélèvement	Nb souches entérobactéries	Entérobactéries productrices de BLSE		
		Nb souches	Répartition (%)	EBLSE/ entérobactéries (%)
Hémoculture	36 879	3 563	12,9%	9,7%
Dispositif intravasculaire	3 361	435	1,6%	12,9%
Urine	248 072	18 500	66,8%	7,5%
Prélèv. respi. non protégé	19 124	1 667	6,0%	8,7%
Prélèv. respi. protégé ou distal	7 446	599	2,2%	8,0%
Pus profond ou séreuses	35 503	2 099	7,6%	5,9%
Autre	33 475	2 560	9,2%	7,6%
Tous prélèvements confondus	366 840¹	27 693²	100,0%	7,5%

¹ Correspond au nombre de souches d'entérobactéries pour lesquelles la recherche d'une BLSE (positive comme négative) était précisée.

² Un seul isolat ayant le même antibiotype quel que soit le prélèvement est retenu ; ne correspond donc pas à la somme des isolats par type de prélèvement (29 935), un patient pouvant présenter un isolat de même antibiotype dans des prélèvements de natures différentes. La catégorie « autres » comprend : coproculture, prélèvement génital, prélèvement nouveau-né, pus superficiel, autre prélèvement.

Tableau 26. Résistance d'*E. cloacae* complex aux antibiotiques, tous prélèvements confondus (n=26 172) et hémocultures (n=3 923)

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Pipéracilline - tazobactam	23 920	40,4	3 633	38,6
Pivmécillinam	3 197	7,9	304	4,9
C3G	24 747	47,0	3 728	46,1
Céfotaxime	18 185	46,5	3 345	45,4
Ceftriaxone	11 107	51,2	1 204	48,8
Ceftazidime	23 546	44,1	3 657	43,1
Céfépime	15 566	30,7	2 645	28,9
Imipénème	19 969	1,0	3 663	0,8
Ertapénème	23 585	14,4	3 562	13,5
Gentamicine	23 289	20,2	3 475	21,2
Amikacine	24 228	4,6	3 582	4,8
Quinolones	25 753	28,5	3 859	28,5
Acide nalidixique	11 694	30,2	1 698	30,2
Ofloxacin	18 345	28,8	2 672	27,5
Ofloxacin/Lévofoxacin	22 682	26,9	3 350	26,7
Ciprofloxacine	20 018	23,0	3 615	24,5
Cotrimoxazole	23 811	23,2	3 529	23,0
Nitrofurantoïne	12 718	23,4	1 393	24,7
Fosfomycine	10 575	37,3	1 547	34,6

Tableau 30. Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques, tous prélèvements confondus (n=42 035) et hémocultures (n=4 119)

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Ticarcilline	25 754	28,5	2 622	26,2
Pipéracilline - tazobactam	36 434	20,7	3 588	20,1
Ceftazidime	39 199	15,5	3 870	14,5
Céfépime	35 784	14,3	3 534	13,3
Imipénème	39 059	15,5	3 832	13,4
Méropénème	33 853	11,6	3 294	10,1
Amikacine	39 752	5,0	3 844	4,0
Ciprofloxacine	39 161	14,8	3 846	11,8

Répartition par type de prélèvement

Un tiers des souches de *P. aeruginosa* étaient isolées de prélèvements urinaires (tableau 31).

Tableau 31. Répartition des souches de *P. aeruginosa* par type de prélèvement (n=42 035)

Type de prélèvement	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Nb souches	Répartition (%)
Hémoculture	4 119	9,1%
Dispositif intravasculaire	1 072	2,3%
Urine	16 445	36,2%
Prélèv. respi. non protégé	9 179	20,2%
Prélèv. respi. protégé ou distal	2 848	6,3%
Pus profond et séreuses	5 191	11,4%
Autre	6 603	14,5%
Tous prélèvements confondus	42 035¹	100,0%

¹ Un seul isolat ayant le même antibiotype quel que soit le prélèvement est retenu ; ne correspond donc pas à la somme des isolats par type de prélèvement (45 457), un patient pouvant présenter un isolat de même antibiotype dans des prélèvements de natures différentes.

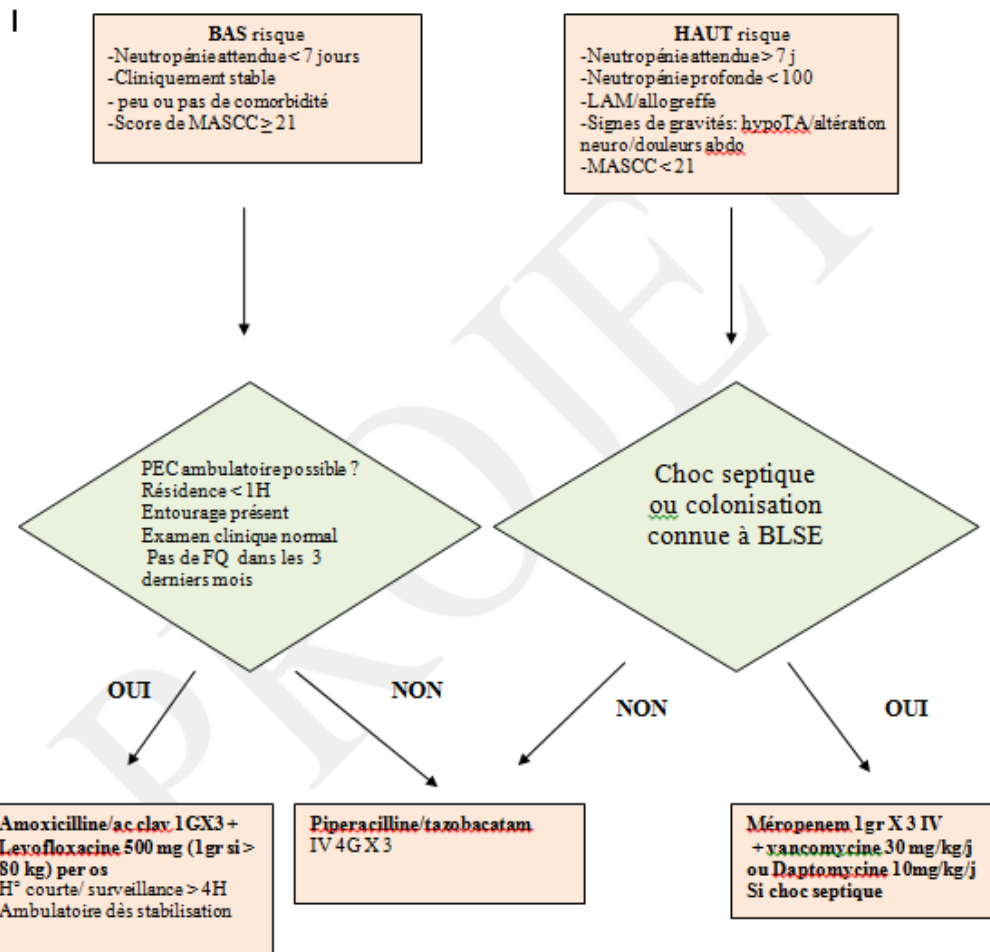
La résistance de *P. aeruginosa* à la ciprofloxacine était de 14,8. Plus de 20% des souches étaient résistantes à la pipéracilline-tazobactam, tous prélèvements confondus (tableau 30). Quel que soit l'antibiotique considéré, les souches isolées des hémocultures étaient moins souvent résistantes.



Take-home messages

Aplasia fébrile

Fièvre > 38 + PNN < 0,5 G/L



BAS risque
-Neutropénie attendue < 7 jours
-Cliniquement stable
- peu ou pas de comorbidité
-Score de MASCC ≥ 21

HAUT risque
-Neutropénie attendue > 7 j
-Neutropénie profonde < 100
-LAM/allogreffe
-Signes de gravité: hypoTA/altération neuro/douleurs abdo
-MASCC < 21

PEC ambulatoire possible ?
Résidence < 1H
Entourage présent
Examen clinique normal
Pas de FQ dans les 3 derniers mois

Choc septique ou colonisation connue à BLSE

Amoxicilline/ac.clav. 1GX3 +
Levofloxacine 500 mg (1gr si > 80 kg) per os
H^e courte/ surveillance > 4H
Ambulatoire dès stabilisation

Piperacilline/tazobactam
IV 4GX3

Méropenem 1gr X 3 IV
+ **vancomycine** 30 mg/kg/j
ou **Daptomycine** 10mg/kg/j
Si choc septique

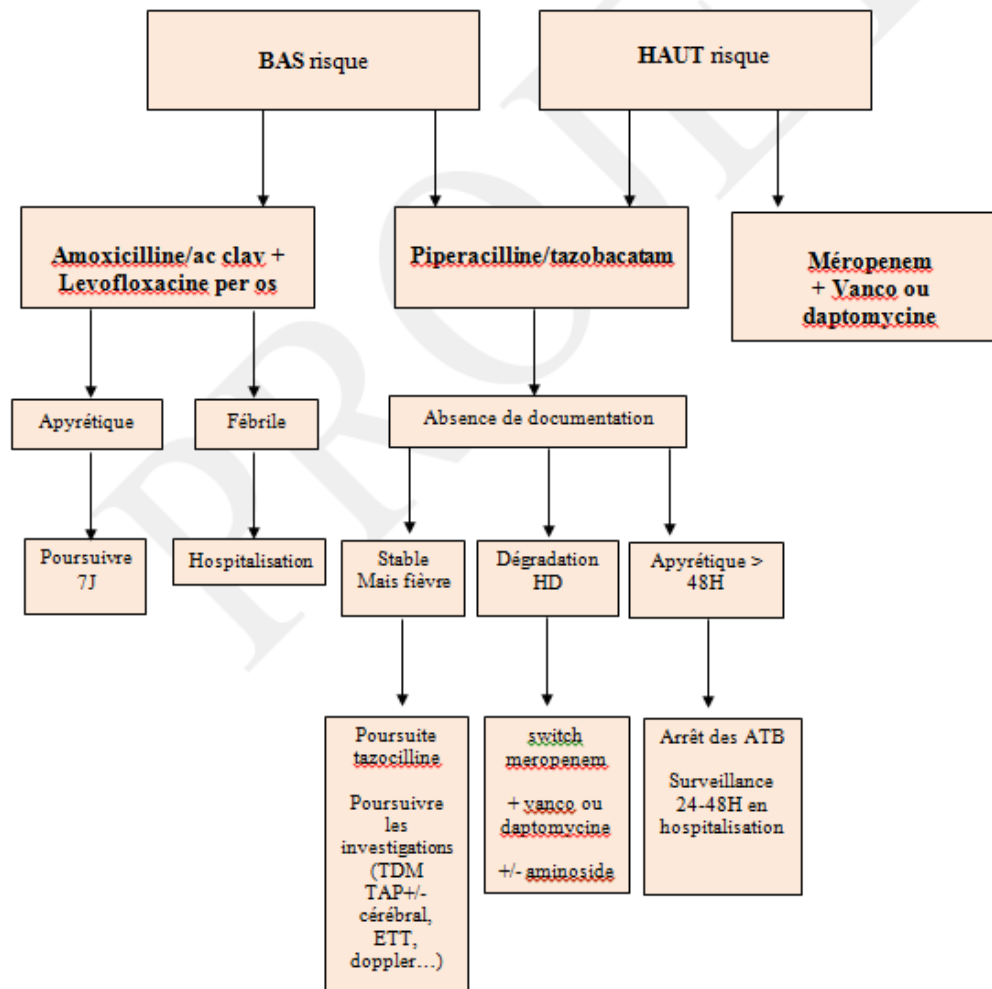
ATB à utiliser si Allergies aux pénicillines:
ATCD d'allergie Non sévère:
- Carbapénèmes ou céfépime
ATCD d'allergie Sévère:
-Astréonam + vanco + aminoside
-FQ+vanco+aminosides
-Astréonam +vanco
-Dalacine + ciflox

Indication de vancomycine ou Daptomycine:
- Suspicion d'infection de KT ou d'infection peau et tissus mous
- Choc septique
- Attention la **daptomycine** ne diffuse pas dans le poumon (voir fiche spécifique **daptomycine**)

Réévaluation à 48-72H

Si documentation microbiologique :

- L'antibiothérapie peut être désescaladé à réception de l'antibiogramme
- la durée du traitement dépend du site d'infection et du germe
- ⇒ Avis infectiologique si besoin pour déterminer la durée et choix antibiotique



Réévaluation à 48-72H et absence de documentation microbiologique

Désescalade Si anti Staph initial: (vanco
ou dapto) en dehors du patient en choc
septique initial
arrêt à 48H si pas de documentation
Par cocci gram +

Couverture antifongique empirique si :

- Patient à haut risque
 - Fièvre persistante après 4 à 7j
malgré une antibiothérapie large
spectre et sans source de fièvre
identifiée
- ⇒ Caspofongine ou Ampho B

