

PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES FEBRILES

DUCIV 2010-2011

Dr Céline Cazorla

Recommandations

- ECIL 3 : European Conference on Infections and Leukemia
- IDSA :Infections Disease Society of America
- ONCORA : réseau oncologique Rhône Alpes

DEFINITIONS

- NEUTROPENIE :
Taux de polynucléaires neutrophiles
< 500/mm³
- FIEVRE :
 - 38° 3 une fois ou
 - > 38° à 2 reprises à 1h d' intervalle

Cellule affectée	Susceptibilité
Phagocytes (MΦ, PNN)	Bactéries extracellulaires, champignons
Lymphocytes B	Bactéries extracellulaires, entérovirus, protozoaires
Lymphocytes T	Bactéries intracellulaires, virus, champignons, parasites
Fonction filtre de la rate	Bactéries encapsulées

GRAVITE

- Années 70 : bactériémies non traitées et aplasie
 - 60 % de mortalité en 24h
 - 70 % de mortalité en 48h
- Années 80 -1995 :
 - 21 % à 7% de mortalité à J 30
 - 10 % si BG – et 6 % si cocci G+ Viscoli Br J Haematol 1998
- Début des années 2000 : 8 % de mortalité
- (Kuderer ASCO 2000)

GRAVITE

- Mortalité importante
- Augmentation de la morbidité

URGENCE MEDICALE

- Retard à la prise en charge de la maladie sous-jacente
- Coût

FREQUENCE

- 13 % des ttt au cours de tumeurs solides et 3.6 % des cycles
- 70 % des patients leucémiques ou greffes
(Bucanueve NEJM 2005)
- 50 % des patients neutropéniques fébriles ont une infection localisée ou disséminée
- > 20 % des patients avec $PNN < 100/mm^3$, ont une bactériémie

FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION

- Augmente avec :
 - la profondeur de la neutropénie : $< 100 /\text{mm}^3$
 - sa durée : $> 7-10$ jours
 - Rapidité d'installation
- Favorisée par
 - Rupture des barrières cutanéomuqueuses : mucite, KT,
 - Modifications des fonctions phagocytaires
 - Susceptibilité génétique : déficit en MBL(mannose binding lectine) codé par gène MBL2
 - Rôle du système de l'immunité innée (Neth, Br J Haematol 2005)

FACTEURS DE RISQUE D'INFECTIONS COMPLIQUÉES

- Notion de patients à « bas risque » et de patients à « haut risque »
- Critères de MASCC
- Patient à « bas risque de complication »:
 - Neutropénie attendue < 7 j
 - Tumeurs solides ou lymphomes peu agressifs
 - Pas d'ATCD d'infection fongique
 - Pas de comorbidités
 - Pas de signes de gravité ni d'atteinte pulmonaire
 - Score > 21

DEFINITION DES PATIENTS A HAUT RISQUE

- Neutropénie > 7j
- LA, lymphome agressif, greffe
- Mucite
- Présence d' une bactériémie, pneumopathie ou autre infection sérieuse
- Age avancé
- Signes de gravité
- Comorbidité
- Infection sur KT

SCORE DE MASCC (MASCC: Multinational association for supportive)

care in cancer risk index

SCORE

Parametre	Valeur
Charge tumorale #0	5
Pas d'hypotension	5
Pas de BCO	4
Tumeur solide ou pas d'IF antérieure	4
Pas de déshydratation	3
Charge tumorale +/-	3
Inf communautaire	3
Age < 60 ans	2
<u>Total maximal</u>	<u>26</u>

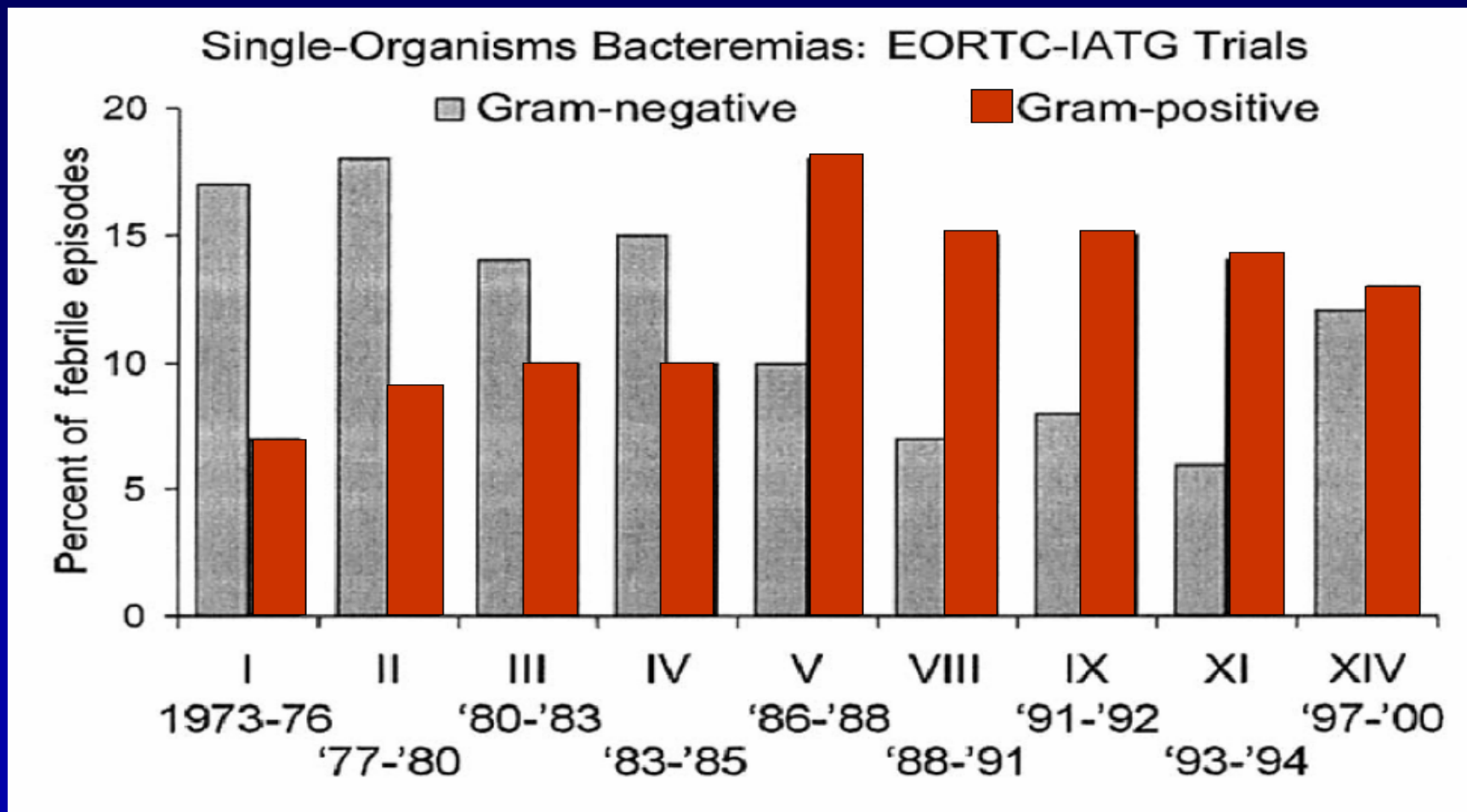
DIFFICULTE DE PRISE EN CHARGE : aspect clinique

- Clinique un peu différente :
 - Peu de réaction inflammatoire
 - Signes d'infection peu exprimés : auscultation souvent normale, douleur non ressentie
 - Fièvre d'autre origine qu'infectieuse
 - Hypothermie ou absence de fièvre
- Rapidité d'évolution : ttt urgent

DIFFICULTE DE PRISE EN CHARGE : manque cruel de dg bactériologique

- Peu de documentation bactérienne
- Faible inoculum
- 30 % d' infections documentées
- Fièvre sans documentation clinique ni bactériologique: 60 %
- Neutropénie fébrile avec signes en foyer : 10 %

BACTERIEMIES CHEZ NEUTROPENIQUES



DOCUMENTATION BACTERIOLOGIQUE

- *Staphylococcus coag neg, staphylococcus aureus, streptocoque, entérocoque*
- *Escherichia Coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*
- Infection fongique : *candida albicans* et *non albicans, aspergillus, mucormycoses*

- Origine de l'infection et germe suspecté au cours des neutropénies

Site et aspect clinique	Germes
<u>Peau</u>	
cellulite	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus sp.</i>
cellulite nécrosante	<i>Pseudomonas sp.</i>
lésions papulonodulaires ± ulcérées	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Nocardia sp.</i> <i>Mycobacterium sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Alternaria sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
érythème maculopapuleux	<i>Candida sp.</i>
lésions vésiculeuses	herpes virus simplex (HSV) virus zona-varicelle (VZV)
<u>Cathéter</u>	
	<i>Staphylococcus sp.</i> bacilles gram-négatifs <i>Candida sp.</i>
<u>Bouche</u>	
muguet	<i>Candida sp.</i>
lésions vésiculeuses	herpes virus simplex
lésions ulcéronécrotiques	anaérobies <i>Streptococcus sp.</i>
mucite	streptocoques oraux
<u>ORL</u>	
sinusite	bactéries gram-positives bactéries gram-négatives champignons filamenteux
<u>Tube digestif</u>	
	entérobactéries <i>Streptococcus sp.</i> anaérobies

ORIGINE DES GERMES EN FONCTION DU SITE INFECTE

Poumon

■ pneumopathie
+ lésions cutanées

entérobactéries
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Aspergillus sp.
Fusarium sp.

■ pneumopathie
+ atteinte du système
nerveux central

Legionella sp.
bacilles gram-négatifs
Aspergillus sp

■ pneumopathie
+ diarrhée

Legionella sp.
cytomégalovirus (CMV)

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE microbiologique

- Examen clinique : recherche d'infection d'organe
- Si présence de cathéter veineux centraux : penser aux **staphylocoques** (origine cutanée)

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE MICROBIOLOGIQUE

- Facteurs de risque de **Streptocoque**

(Cordonnier C CID 2003) :

- Décontamination digestive sans glycopeptides
- Aracytine-C à fortes doses
- Diarrhée
- Antifongiques de type polyènes non absorbés (amphotéricine B)

INFECTION A PYOCYANIQUE

- Gravité : facteur de risque de mortalité
- Augmentée si pneumopathie

- Surtout LA

- Souvent acquis à domicile
- Risque de résistance
- Tenir compte dans le ttt probabiliste

FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION FONGIQUE



(De Pauw B, Clin Infec Dis 2008: 46, 1813-21)

BILAN INITIAL

Clinique

Examens complémentaires



EVALUATION DU RISQUE

Patients à
risque élevé

Patients à
faible risque



Hospitalisation et ttt IV

TTT ambulatoire IV ou PO

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A BAS RISQUE

- Compréhension et adhésion du patient ou de ses proches au traitement
- Faible éloignement de l'hôpital
- Contact avec médecin traitant
- Existence d'un proche au domicile
- Contact téléphonique

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A BAS RISQUE

- A domicile si facteurs sociaux favorables et absence de vomissements
- Examen clinique rassurant : pouls, PA, FR
- RP si signe d'orientation
- NFP, iono, créatininémie, CRP
- 2 hémocultures : si cathéter central, penser à faire au même moment, une sur voie périphérique et une sur voie centrale
- ECBU

PATIENTS A BAS RISQUE : ATB ORAL A DOMICILE

- AMOXICILLINE + AC.CLAVULANIQUE :
1g x 3 par jour
- Associé à
- CIPROFLOXACINE : 500 MG X 2
- SURVEILLANCE

PATIENTS A BAS RISQUE

- Hospitalisation en fonction de l' évolution si
 - Hémoculture + pyocyanique ou staph doré ou champignon ou BMR
 - Pneumopathie, cellulite cutanée ou périnéale, abcès
- Arrêt des ATB :
 - PNN > 500 /mm³
 - Apyrexie de plus de 24h
 - Documentation microbio peu sévère

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A HAUT RISQUE

- HOSPITALISATION
- Piperilline +tazobactam : 12-16 g/j IV
- Si critères de gravité : association à aminoside IV , une injection (ex:amikacine) , 3j
 - Bactéricidie recherchée
 - Synergie d' action avec les β lactamines
 - Elargir le spectre
 - Effet post-antibiotique

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A HAUT RISQUE

- Si allergie grave aux β lactamines :
 - Aztréonam 1g x 3 /j
 - Ou moxifloxacin 400mg ou lévofloxacin 2 x 500 mg
- Si insuffisance rénale:
 - Remplacer l' aminoside par ciprofloxacine ou ofloxacine

QUID DES GLYCOPEPTIDES

- Plus en première intention
- Ni en cas de fièvre persistante

- MAIS oui
 - si suspicion d'infection sur cathéter
 - Si documentation bactériologique
- Vancomycine : 30 mg/Kg/j IV en 3 fois après une dose de charge de 15mg/Kg en 2h
- SI insuffisance rénale : teicoplanine 6 mg/Kg X 2 48h puis par 24h

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A HAUT RISQUE

- Persistance de la fièvre : attendre 4 jours de ttt ATB si pas de détérioration clinique car réponse plus lente
- Si signes d'aggravation :
 - Modification de l'antibiothérapie : ceftazidime (FORTUM) ou imipenem (TIENAM)
 - Recherche d'éléments en faveur d'infection fongique

ARRET DES ATB pour les patients à haut risque

- Si apyrexie et sortie d'aplasie : STOP
- Si apyrexie et neutropénie persistante : poursuivre jusqu'à la remontée des PNN
- Si infection localisée : durée totale usuelle
- Si poursuite de la fièvre d'origine indéterminée et sortie d'aplasie : arrêt des ATB et recherche d'infection fongique

PREVENTION DES NEUTROPENIES FEBRILES

- Prophylaxie par fluoroquinolones :
 - Diminution du nombre d' épisodes infectieux
 - Réduction de la mortalité ?
 - Etudes difficiles à interpréter (Bucaneve G NEJM 2005, Cullen M NEJM 2005)
- Levofloxacin
- Pour quelles pathologies ?
- A suivre l' émergence des souches résistantes
- Répercussion sur la prise en charge curative

PREVENTION DES NEUTROPENIES FEBRILES

- Utilisation des facteurs de croissance type G-CSF
- Ciblée : âge > 65 ans, patients à haut risque, efficacité du protocole de chimio dépendant de la dose (EORTC guidelines Eur J Cancer 2006)

CRITERES DIAGNOSTIQUES D'INFECTION FONGIQUE

- A rechercher si fièvre persistante
- EORTC et NIAID (*De Pauw B, Clin Infec Dis 2008; 46, 1813-21*)
- Infection prouvée : microbio ou anapath ou cytologique
 - Isolement dans un prélèvement réalisé dans des conditions stériles
 - D' un site anatomique normalement stérile (exclues urine et muqueuse)
 - Dans le sang
 - Dans le contexte **clinique ou anapath** d' une infection

CRITERES DIAGNOSTIQUES D' INFECTION FONGIQUE

Infection probable

=

1 facteur hôte + 1 critère clinique
+ 1 critère mycologique

CRITERES DIAGNOSTIQUES D'INFECTION FONGIQUE

- Facteurs hôte :
 - Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ et $> 10\text{j}$
 - Greffe moelle allogénique
 - Ttt immunosuppresseur, anti-TNF, anticorps monoclonal spécifique, cyclosporine 90j avant
 - Immunodéficience acquise
 - Corticothérapie prolongée

CRITERES DIAGNOSTIQUES D' INFECTION FONGIQUE

- Critères cliniques :
 - Poumon: 1 des 3 signes suivants
 - Nodule +/- halo
 - Croissant gazeux
 - Excavation
 - Tracheobronchite : escarre, ulcération, nodule pseudo-membrane
 - Sinus : 1 des 3 signes (douleur localisée, escarre noire, thrombophlébite des sinus)
 - Candidose disséminée : microabcès hépato +/- spléniques, exsudats réiniens

CRITERES DIAGNOSTIQUES D'INFECTION FONGIQUE

- Critères mycologiques :
 - Direct : filaments myceliens,
 - Confirmation par culture, dans LBA, aspiration sinusienne
 - Indirect :
 - Aspergillus : Ag galactomannan +
 - serum, plasma, LBA, LCR
 - Seuil : 0,5 ou 1,5
 - Autres mycoses invasives (hors cryptocoque) : Béta D-glucan sérique

TESTS DIAGNOSTIQUES

- Galactomannane GM
(PLATELIA ou PASTOREX)
ELISA
Spécifique aspergillus
Seuil > 0.5 ng/ml
4 € le test

- β 1-3 D glucane (BG)
(FUNGITELL)
Panfongique (sauf cryptocoque
et zygomycetes)
Seuil > 80 pg/ml
7 €

Même se et sp

Faux + pour les 2 mais raisons différentes

CRITERES DIAGNOSTIQUES D' INFECTION FONGIQUE

Infection possible

=

Infection probable

Sans critère mycologique

ACTIVITE SUR CANDIDA

Clinical Infectious Diseases 2009; 49:503-35

Espèces	Fluco	Itra	Vori	Posa	5FC	Ampho B	Candines
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S à R
<i>C glabrata</i>	S(DD) à R	S(DD) à R	S (DD) à R	S(DD) à R	S	S à I	S
<i>C krusei</i>	R	S(DD) à R	S	S	I ou R	S à I	S
<i>C lusitaniae</i>	S	S	S	S	S	S à R	S

ACTIVITE SUR ASPERGILLUS

Espèces	Ampho B	5 FC	Fluco	Itra	Vorico	Caspo
<i>A fumigatus</i>	S	R	R	S/R	S	S/R
<i>A flavus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>A terreus</i>	R	R	R	S	S	S

RECOMMANDATIONS IDSA : CANDIDEMIE

- **NEUTROPENIQUE**

- **Avant identification**

- Echinocandine ou amphotéricine B liposomale (A-II)
- Alternative : fluconazole si pas sévère et pas d'azolé antérieur (B III)

- Adaptation en fonction de l'identification
- Si amélioration clinique et si les cultures sont négatives, on peut poursuivre le même traitement.
- Durée : 2 semaines après la dernière hémoc +, résolution des signes et sortie de la neutropénie

ECIL3

CANDIDEMIES AVANT IDENTIFICATION

antifongiques	Patients d' hématologie
Caspofungine	BII
Anidulafongine	BII
Micafungine	BII
Ampho B liposomale	BII
Fluconazole	CIII
Voriconazole	BII

ECIL 3 APRES IDENTIFICATION

- *C.albicans* :
 - B II : Ampho B liposomale, echinocandine,
 - C III : voriconazole, fluconazole
- *C.glabrata* : idem sauf
 - C III : voriconazole
 - D III : fluconazole
- *C. Krusei* : idem que *glabrata* avec C1 du fluco

ECIL 3

ASPERGILLOSE PULMONAIRE

Antifongique	Grade	Commentaires
Voriconazole	A1	2 x 6 mg/kg/j puis 2x4
Ambisome	B1	3-5 mg/kg/j
ABLC	BII	5 mg/kg/j
Caspofungine	CII	
Itraconazole	CIII	
AmphoB conv	D1	
Association	DIII	

AUTRES CAUSES DE FIEVRE PERSISTANTE ET/OU RECIDIVANTE EN SORTIE D' APLASIE

Foyer profond collecté → **échographie, scanner**

Infection de catheter → **hémocultures, ablation et culture**

Candidose hépatosplénique → **échographie, scanner, hémocultures**

Thrombophlébite profonde → **échodoppler**

Infection à CMV → **virémie CMV**

Fièvre aux antibiotiques → **fenêtre thérapeutique**

ABLATION DU CATHETER CENTRAL

Critères cliniques

Signes cliniques d'infection

Tunnelite

Embolie septique

Hypotension post-mobilisation du KT

Critères microbiologiques

Bactériémies à *Bacillus* sp, *Corynebacterium jeikeium*

P. aeruginosa et *Stenotrophomonas*

Acinetobacter baumannii

S. aureus ±, VRE

Candida sp.

CONCLUSION

- URGENCE médicale
- Réalisation rapide des prélèvements
- Protocole local antibiothérapie doit être connu
- Appel spécialiste si aggravation secondaire