

Stratégie pratique antibiotique des neutropénies fébriles

Olivier Lortholary
Hôpital Necker-Enfants Malades,
Institut Pasteur, Paris.

Objectifs

- Connaître modifications de l'écologie microbienne chez neutropénique
- Facteurs de risque d'infections
- Facteurs pronostiques
- Options antibio-thérapeutiques initiales
- Nécessité couverture anti-Gram+
- Possibilité antibiothérapie orale

Bibliographie recommandée

- 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer :
 - Hughes CID 2002; 34: 730-751
- Infections in the neutropenic patient- new views of an old problem :
 - Donowitz Hematology 2001
- Bonnes pratiques de l'antibiothérapie probabiliste chez l'adulte immunodéprimé :
 - Noel Conférence d'Experts SFAR Elsevier 2004.

Introduction

- Fréquence des infections chez neutropénique
- Mortalité en cas de retard thérapeutique
- Difficulté d'obtenir diagnostic microbiologique
 - Antibiothérapie PROBABILISTE en 1ere intention
- Particularités pharmacocinétiques/dynamiques

Définitions

- **Neutropénie fébrile**
 - PNN = $500/\text{mm}^3$ ou attendu dans les 48h post-chimiothérapie (risque infectieux majeur si $< 100/\text{mm}^3$)
 - Température $> 38,3^\circ\text{C}$ (= 1 fois) ou $= 38^\circ\text{C}$ (2 fois à 1h d'intervalle) : 80% des pts après chimiothérapie intensive
- **Durée**
 - Courte ($< 7\text{j}$): agranulocytoses, K solides, LNH non-agressifs et myélomes sans intensification
 - Longue ($= 7\text{j}$): induction + consolidation LA, LNH, allogreffes de CSH
 - Autogreffe: variable en fonction de la richesse du greffon

Modèles expérimentaux

- **Animal neutropénique:**
 - S'infecte plus fréquemment
 - S'infecte plus vite
 - Inoculum plus faibles
 - Point de départ digestif (translocation)
 - Moindre inflammation
 - Décès fréquent

Classification des épisodes de neutropénies fébriles

	Diagnostic	% de patients
FUO	Foyer = 0 Germe = 0	60
Fièvre cliniquement documentée	Foyer Germe = 0	10
Fièvre microbiologiquement documentée	Germe ± foyer	30

Pas de diagnostic microbiologique = 70% des cas

Epidémiologie des infections bactériennes chez le neutropénique

- 95% des cas: résultats d'hémocultures
- 1/3 BGN: *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*
- 2/3: cocci à gram positif: SCN/streptocoques
- Nouveaux Gram positifs: *Lactobacillus* sp., *Leuconostoc* sp., *Corynebacterium* sp.

KT veineux centraux, agressivité muqueuse des chimiothérapies, anti-ulcéreux, prophylaxie par quinolones

Neutropénie fébrile

Épidémiologie des bactériémies (%)

Études EORTC	Gram négatif	Gram positif
1973-1976	71	29
1977-1980	67	33
1980-1983	59	41
1983-1986	59	41
1986-1988	37	63
1989-1991	31	69
1991-1993	33	67
1993-1994	31	69

*diminution Gram négatif

antibiothérapie

*augmentation Gram positif

cathéter / PAC / mucite

Connaître l'écologie de chaque centre

Mais.....

- Augmentation de 3,4%/an de l'incidence des bactériémies à BGN chez enfants avec tumeur solide 1985-96 [Haupt, Eur J Cancer 2001] : pas de lien avec utilisation des FQ
- 50% des bactériémies tardives post-allogreffe: BGN [Aksu, BMT 2001]
- *E. coli*: N°1 bactéries isolées dans neutropénies fébriles [Gaytan-Martinez, Arch Med Res 2000]

Mais....

- Augmentation des bactériémies dans neutropénies fébriles, augm de proportion des BGN [De Bock, ICAAC 2001]
- Augmentation des bactériémies avec prophylaxie antifongique systémique (OR = 1.42) [Viscoli, CID 2001]
- = 20% des patients avec neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$ ont une bactériémie [Hughes, CID 2002]

MAIS:

* situations variées

* déficits intriquées

Lymphome

cellulaires : T lymphocytes (dont iatrogène)

PNN: iatrogène + fonctionnel

B lymphocytes (hypogammaglobulinémie)

barrière : mucite iatrogène

dénutrition

On « naît » pas égal!

- Rôle de l'immunité innée : mannose-binding lectin
 - Déficit = augm durée de neutropénie fébrile chez enfants avec hémopathies (20,5 j vs. 10,0j)
 - Conc plus basses en MBL: durée + imp de neutropénie fébrile [Neth, Lancet 2001]

Bactéries et neutropénie fébrile

- *Pseudomonas aeruginosa*
 - 2 à 5% des bactéries
 - 2,8/1000 bactériémies [Chatzinikolaou, Arch Intern Med 2000]
 - Intérêt de l'inclure dans le spectre initial?
 - Facteur de mauvais pronostic

Infections à *P. aeruginosa* chez le neutropénique

Bactéries et neutropénie fébrile

- Staphylocoques
 - SCN commensaux de la flore cutanée :
41% des infections à Gram +, peu virulents
 - Définition des infections?
 - Essais thérapeutiques
 - Stratégie thérapeutique clinique
 - *S. aureus*: 30% des inf à Gram +

Bactéries et neutropénie fébrile

- Streptocoques
 - 5-7% des hémocultures positives en France
 - Facteurs de risque:
 - PNN < 100/mm³
 - Mucite
 - Cytosine arabinoside à fortes doses
 - Modification du pH gastrique : IPP, Anti-H2, anti-acides, pansements
 - Prophylaxie par quinolones, cotrimoxazole, colimycine
 - Gravité: 11% de choc septique/SDRA [Marron CID 2000]

Neutropénie fébrile

Nouveaux agents pathogènes

CG+ et BG+

Streptocoque viridans /milleri
Enterococcus faecalis / faecium
Corynebacterium spp
Lactobacillus rhamnosus
Bacillus cereus
Stomatococcus mucilaginosus
Rhodococcus equi
Clostridium spp

BG- et CG-

Stenotrophomonas maltophila
Alteromonas (pseudomonas) putrefaciens
Legionella spp
Vibrio parahaemolyticus
Capnocytophaga spp
Alcaligenes xyloxydans
Chryseobacterium meningosepticum
Burkholderia cepacia
Fusobacterium nucleatum
Leptotrichola buccalis
Methylobacterium sp
organismes *Moraxella* like

Neutropénie fébrile

Risque relatif de décès par bactériémie en fonction du germe

Germes	Nombre de patients	Risque relatif de décès
SCN	1591	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	361	2.8
<i>Streptococcus spp</i>	401	2.1
<i>Enterococcus spp</i>	91	1
Enterobactérie	736	3.2
<i>Pseudomonas spp</i>	137	5
Anaérobies	170	1.7
Levures	47	3.4

D'après Blot F Crit Care Med 2001

Evolution des sensibilités bactériennes

- Résistance des entérocoques aux aminosides peu modifiée
- Sensibilité aux β -lactamines et aux glycopeptides peu modifiée
 - SDMR = 1% des infections [Del Favero & Cordonnier CID] FQ!!
 - SCN: 2/3 Méti R [Cordonnier, CID 1997]
 - *S. pneumoniae* peni I/R, streptocoques viridans peni I/R, céphalo S (sauf cefta) [Carratala, CID 1995]
- Résistance des entérocoques à la vancomycine (pas *S. aureus*)
- Résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones

Impact de la résistance bactérienne sur pronostic

- Résultats contradictoires
 - 89 isolats de *S. viridans* responsables de bactériémies (40% des souches avec sensibilité diminuée à pénicilline): pas d'influence sur mortalité [Marron, CID 2000]
 - Bactériémies à *E. faecium* vanco R (n=7): 4 décès [Montecalvo AAC 1994]

Caractéristiques cliniques

- Absence ou pauvreté des symptômes:
 - 45% des infections bactériennes documentées ont autres signes que fièvre
 - Expectoration = 8% des pneumonies
 - Pyurie = 11% des infections urinaires
- Rapidité d'évolution
- Localisations atypiques
- Biologie
 - CRP peu rentable; IL-6, IL-8
 - Procalcitonine [Bernard, CID 1998]: séparer fièvre bactériologiquement documentée des autres

Agents infectieux en fonction de la présentation clinique 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

Agents infectieux en fonction de la présentation clinique au cours des neutropénies

<u>Poumon</u>	
■ pneumopathie + lésions cutanées	entérobactéries <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
■ pneumopathie + atteinte du système nerveux central	<i>Legionella sp.</i> bacilles gram-négatifs <i>Aspergillus sp.</i>
■ pneumopathie + diarrhée	<i>Legionella sp.</i> cytomégalovirus (CMV)

Mortalité des neutropénies fébriles

- 1962: bactériémie à BGN= 90% mortalité
[McCabe, Arch Intern Med]
- De 1978 à 1994: 800 épisodes de bactériémies chez des neutropéniques
 - 21% => 7% de mortalité
 - Mortalité à J30: 10% si BGN, 6% si Gram+ [Viscoli, Br J Haematol 1998]

Facteurs de mauvais pronostic

- Type de bactéries: *P. aeruginosa*
- Quantité de bactéries dans hémoculture
[Rolston, ICAAC 2000]
- Présentation clinique initiale (Eltting CID 1997)
 - Choc, pneumopathie (20-55% mortalité [Carratala, Arch Intern Med 1998], lésions cutanées/périnéales
- Statut de l'hémopathie sous-jacente

Facteurs de mauvais pronostic

- Délai d'initiation et adéquation de l'antibiothérapie
- Durée et profondeur de la neutropénie
- Etude prospective, multicentrique chez 421 patients (6,6% de décès < J28):
 - Neutropénie spontanée, = 1 défaillance viscérale à J1/J8 [Blot, Crit Care Med 2001]

Stratification du risque

- Sélectionner les patients à bas risque de développer infection sévère
 - = Sortie précoce/prise en charge ambulatoire
 - Score MASC [multinational association for supportive care in cancer] [Klastersky, JCO 2000]
 - Modèle de Talcott [Arch Intern Med 1988, JCO 1992]
 - Modèle M AX IM A [Biron 2001]
 - APACHE = non pertinent [Blot, CCM 2001]

**Principal facteur de stratification =
durée de neutropénie +
présentation clinique +
ATCD infectieux**

Modèle de Talcott

4 groupes de neutropéniques fébriles sur données au 1er jour de fièvre; validation prospective

- Groupe 1: Patients hosp au moment de fièvre
- Groupe 2: Comorbidités sévères
- Groupe 3: Pathologie néoplasique non contrôlée
- Groupe 4: A domicile, sans évolutivité de pathologie, ni comorbidité (complications < 5%)

Score de la MASCC (1)

- Etude multicentrique internationale
- 8 facteurs de risque indépendants de complications (début de neutropénie fébrile) chez 756 patients
- Pondération en fonction des Odds-ratio
- Somme des poids de chaque facteur
- Validation chez 383 patients
- Score = 21 = faible risque

Score de la MASCC (2)

FDR	Coefficient pondération	Odds-ratio
Evolutivité maladie, symptômes modestes ou absents	5	8.21
Absence d'hypotension	5	7.62
Absence de BPCO	4	5.35
Tumeur solide ou absence d'ATCD IFI si hémopathie maligne	4	5.07
Absence de déshydratation	3	3.81
Evolutivité de maladie: symptômes modérés	3	3.70
Patients non hosp au début de fièvre	3	3.51
Age < 60 ans	2	2.45

Score de la MASCC (3)

- Valeur d'un score = 21 pour identification des patients neutropéniques à faible risque
 - Sensibilité : 71%
 - Spécificité : 68%
 - VPP : 91%
 - VPN : 36%

Hétérogénéité de population (50% pts hosp, 15% greffés)
ATCD pas forcément connus en situation d'urgence

Modèle MAXIMA

- Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparative (n = 400)
- Adultes + tumeur solide, LNH ou myélome
- Analyse thérapeutique (Imipenem = Cefepime)
- Analyse des facteurs associés à complication (n= 369)
 - FC > 100/min
 - Indice d'activité = 2
 - Signes cliniques d'infection
 - = 1 facteur (sauf signes cliniques d'infection) = faible risque (VPN 95,5%)

Individualisation d'adultes neutropéniques fébriles à « faible » risque

	Faible risque	Haut risque
Durée de la neutropénie	Inférieure ou égale ? 7 jours	Supérieure ? 7 jours
Cancer	Tumeur solide, chimiothérapie d'entretien d'une leucémie	Chimiothérapie d'induction, greffe de moelle
Mucite	Absente	Présente
Comorbidité et signes de gravité?	Absence	Présence de: hypotension, altération des fonctions supérieures, apparition de signes neurologiques, insuffisance respiratoire, déshydratation, douleur abdominale, hémorragie, insuffisance cardiaque, arythmie, suspicion d'infection de catheter veineux central ou suspicion d'infection cutanée extensive, insuffisance rénale ou hépatique
Type d'infection	Fivre d'origine indéterminée	Bactériémie, pneumopathie ou autre infection sérieuse documentée* (%o gél)

Traitement ambulatoire ?

*Toutes ces infections ne sont pas à haut risque : bactériémie à SCN ou bactériémie à BGN sans troubles hémodynamique sur une pyélonéphrite

Conduite pratique devant neutropénie fébrile

Stratification du Risque

Durée neutropénie
Pathologie sous-jacente

Haut Risque
Durée > 14j
LA/allorecte
Hospitalisation

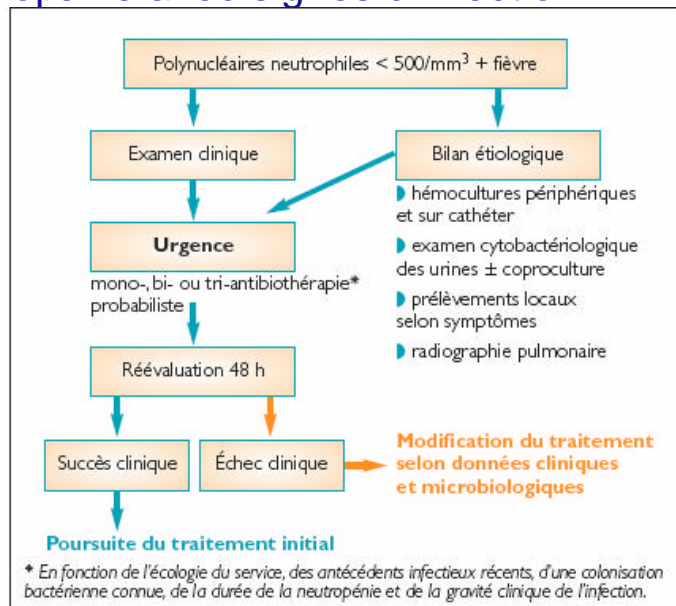
Risque Intermédiaire
Durée 7-14j
Autoecte tum solide
ATB i.v. 48h ± relais ambulatoire

Bas Risque
Durée < 7j
Tumeur solide/Chimio modérée
Ambulatoire si pas FDR/gravité

Lymphopénie < 700/mm³ J5 post chimio
= prédictive de la neutropénie fébrile (Blay, JCO 1996)

Démarche pratique devant neutropénie fébrile ou neutropénie avec signes d'infection

Antibiothérapie à large spectre, bactéricide



Antibiothérapie de première intention dans neutropénies fébriles à haut risque

β-lactamine antipyocyanique ou fluoroquinolone

■ ticarcilline-ac clav (Claventin)	12 à 15 g/j	
■ pipéracilline-tazobactam (Tazocilline)	2 à 16 g/j	
■ ceftazidime (Fortum)	6 g/j	
■ imipenem (Tienam)	2 à 4 g/j	
■ céfépime (Axépipim)	4 à 6 g/j	
ou		
■ ciprofloxacine (Ciflox)	600 à 800 mg/j	
	+	
<u>Aminoside (dosage pic + résiduelle)</u>		
■ amikacine (Amiklin)	15 mg/kg/j	
■ gentamicine (Gentalline)	3 mg/kg/j	
■ nétilmicine (Nétromycine)	4 à 6 mg/kg/j	

*Arrêt AG à J2/J3 si pas documentation
Poursuite AG = 7j si P. aeruginosa*

Macrolide si pneumopathie grave :
Legionella sp.

Neutropénies fébriles à haut risque

- Urgence thérapeutique (dans 8h)
- β-lactamines
 - Pas de supériorité de C3G/Urédopéni/pénèmes
 - Choix par épidémio/FDR strepto/colonisation pyo R, BGN BLSE/céphalosporinase déréprimée
 - Adapter en fonction de la documentation microbiologique

Allergie grave documentée aux β -lactamines

- Aztréonam + fluoroquinolone
 - Fluoroquinolone + aminoside
- + glycopeptide

Si pas de FQ en prophylaxie

Aminosides chez le patient neutropénique

- Large spectre
 - Bactéricidie rapide, dose dépendante
 - Effet post-antibiotique (\pm)
 - Synergie avec β -lactamines/glycopeptides
 - Diminution risque émergence de R : non démontré
 - Corrélation entre PBS et synergie sur réponse dans bactériémies à BGN
 - Amikacine plus souvent utilisé dans essais
 - Pas d'amélioration de la survie
- => Si signes de gravité dont choc/pneumopathie, Pyo ou autre germe R

Diminution de mortalité avec carbénicilline + gentamicine [Schimpff, NEJM 1971]

Sélection d'études cliniques (1991-2001) comportant une bithérapie antibiotique probabiliste chez l'adulte neutropénique fébrile

Auteurs	Patients	Méthode	Traitements utilisés	Résultats
Schmid The Lancet 1991	100 patients	Mono-centrique Prospective Randomisée	Cefazidime + Amikacine vs. Ceftriaxone + Amikacine	Succès clinique 74% vs. 70% Succès microbiologique 64% vs. 57%
Felu AAC 1992	170 patients tumeurs solides, lymphomes, leucémies aiguës Durée neutropénie variable	Monocentrique Prospective Randomisée	Piperacilline 4gx4j + Amikacine 7mg/kgx3j vs. Cefazidime 2gx3j + Amikacine 7mg/kgx3j	Succès = réponse antibiotique initiale Mêmes résultats (68% vs. 65%)
EORTC Ann Intern Med 1993	677 patients atteints de cancer	Multicentrique Prospective Randomisée	Ceftriaxone 30mg/kgx1j + Amikacine 20mg/kgx1j vs. Cefazidime 33mg/kgx3j + Amikacine 6.5mg/kgx3j	Succès = pas de modification thérapeutique 71% vs. 74% (identique) Toxicité identique
Cometta AAC 1995	706 Groupe lymphome tumeurs solides Groupe leucémie et greffe	Multicentrique Prospective Randomisée	Piperacilline-tazobactam 4gx4j + Amikacine 20mg/kgx1j vs. Cefazidime 2gx3j + Amikacine 20mg/kgx1j	Efficacité supérieure du premier (clinique et microbiologique) clinique 61% / 54% microbiologique 50%/35%
Cordonnier CID 1997	353 hémopathies malignes exclus chocs septiques, VIH, infections ? germes résistants Durée neutropénie 26j	Multicentrique Prospective Randomisée	Cefepime 2gx2j + Amikacine 7.5mg/kgx2j vs. Cefazidime 2gx3j + Amikacine 7.5mg/kgx2j	Succès thérapeutique (réponse similaire) (27% vs. 21%) Succès microbiologique 81% vs. 76%
Ermann Scand J Infect Dis 2001	208 hémopathies malignes	Multicentrique Prospective Randomisée	Cefepime 2gx2j + Amikacine 15mg/kgx1j vs. Cefazidime 2gx3j + Amikacine 15mg/kgx1j	Réponse clinique 36% vs. 30% Même toxicité dans les deux groupes

Place de la monothérapie antibiotique i.v.

- Possibilité discutée depuis C3G large spectre/C«4»G/carbapénèmes
- Efficacité identique de monothérapie sur épisode fébrile, modifications ultérieures des ATB, efficacité microbiologique et survie
- Survie similaire dans bactériémies à Pyo [Chatznicolaou, Arch Intern Med 2000]
- Alternative claire à ATB orale dans groupe à faible risque

Validation du céfépime probabiliste chez neutropénique fébrile

Efficacité
anti-Gram +

Auteurs	Descriptif population	Méthode	Traitements utilisés (voie intraveineuse)	Résultats
Yamamura AAC 1997	99 patients (tumeurs solides lymphomes leucémies) exclus insuffisants respiratoires aphasiques et leucémies myéloblastiques chroniques Durée neutropénie 9,6±7,5j	Multicentrique Prospective Randomisée	Céfepime 2gx3j vs. Piperacilline 3gx6j + Gentamicine 1,5mg/kgx3j	78% réponses cliniques dans les deux groupes Succès sur infections documentées 78% vs 71%
Biron JAC 1998	400 épisodes chez patients avec tumeurs solides et neutropénies de courte durée	Multicentrique Prospective Randomisée	Céfepime 2gx3j vs. Imipenem-cilastatin (50mg/kg/j) 1gx3j	Résultats comparables : Succès clinique sans modification thérapeutique 79%/72% Succès microbiologique 66%/61% Survie 95%/98%

Ciprofloxacine en monothérapie au cours des neutropénies fébriles

Auteurs	Descriptif population	Méthode	Traitements utilisés (voie intraveineuse)	Résultats
Meunier AAC 1991	101 Patients Hémopathies chroniques, lymphomes ou tumeurs solides Exclus insuffisants rénaux	Prospective Randomisée	Ciprofloxacine (300mgx2) vs. piperacilline (4-5gx4/j) + amikacine (15mg/kg en 2x)	Echec monothérapie (arrêt prématuré) 65% / 91% Mortalité 14,5% monothérapie vs.6% <i>conclusion : dose insuffisante utilisée</i>
Giamarellou AAC 2000	246 (124/122) Exclus patients à risque de décès dans les 48h, insuffisants rénaux et hépatiques Hémopathies malignes ou aplasie Durée neutropénie non précisée	Prospective Randomisée	Ciprofloxacine 400mgx3/jx3j en IV puis 750mgx2/j per os vs. Cefazidime 2gx3j+ Amikacine 500mgx2/j	Succès = pas de modification thérapeutique ? 7 jours Résultats identique (50,6% monothérapie vs. 50,8%)

Non recommandé

Auteurs	Description population	Méthode	Traitements utilisés (voie intraveineuse)	Résultats
Winston Ann Intern Med 1991	403 patients	Prospective Randomisée	Imipenem 0.5 ? 1gx4/j vs. Piperacilline 75 mg/kgx4/j + Cefoperazone 3gx2/j vs. Piperacilline 75 mg/kgx4/j + Ceftazidime 2g x3j	Succès cliniques 82% vs. 79% vs. 75%
Rolston Arch Intern Med 1992	Patients avec cancer (750 épisodes)	Prospective Randomisée	Ceftazidime vs. Ceftazidime + Amikacine vs. Imipenem vs. Imipenem + Amikacine	Efficacités similaires (71 ? 76%) sauf pour Ceftazidime seule (59%), mais pas en terme de mortalité?
De Pauw Ann Intern Med 1994	876 épisodes chez 696 patients (83% kuc?mes aigu's et greffes de mo'lle osseuse)	Multicentrique Prospective Randomisée	Ceftazidime 2gx3j vs. Piperacilline 12 ? 18g/j en 4 ? 6 doses + Tobramycine 1.7 ?2 mg/kgx3/j	Efficacité? similaire (résponse clinique 62.7% / 61.1%) Mortalité? identique (6%/8%)
Cometta AAC 1996	958 patients traités pour cancer Durée neutropénie 16-17 jours	Multicentrique Prospective Randomisée	Meropenem 1gx3vs. Ceftazidime 2gx 3 + Amikacine 20 mg/kg en 1 dose/j	Succès 56% vs.52% (pas de modification thérapeutique)
Marie JAC 1998	591 épisodes chez neutropéniques (hémopathies)	Multicentrique Prospective	Ceftazidime 1gx3/j + amikacine vs. Cefta vs. Cefta + vancomycine vs. Cefta + Cipro vs. Piperacilline- tazobactam (4gx3/j) +amikacine (7.5mg/kgx2/j)	Augmentation du taux de réponse complète (clinique et microbiologique) sous piperacilline- tazobactam +amikacine
Del Favero CID 2001	733 (364/369) Neutropénie >10jours (23 jours en moyenne) Chimiothérapie (tumeur solide, leucémie aiguë, lymphomes, greffes) Comorbidité? possible sauf insuffisance rénale	Multicentrique Prospective Randomisée	Piperacilline-tazobactam (4.5gx3) vs. Piperacilline- tazobactam (4.5gx3) +Amikacine (7.5mg/kgx2)	(Succès = guérison sans modification thérapeutique) Résultats identiques (49% monothérapie versus 53%) Mortalité? 4% monothérapie / 6%

Principales études validant une monothérapie par β -lactamine dans neutropénies fébriles

Meropenem > ceftazidime (réponse clinique)
[Feld J Clin Oncol 2000]

Moindre activité de ceftazidime sur Gram +

Switch au cefixime chez enfant après phase ATB i.v. [Shenep, CID 2001]

Glycopeptides en première intention dans neutropénie fébrile à haut risque

- Pas de justification d'une prescription systématique en 1ere ligne, car pas de bénéfice en terme clinique et survie (essais randomisés : cf tableau); toxicité potentielle, risque écologique [Feld, CID 1999]
- Teicoplanine = vancomycine [Lortholary, MMI 1997]
 - Mais moindre activité sur SCN

Principales études cliniques concernant glycopeptides en 1ere intention chez l'adulte neutropénique fébrile

Auteurs	Nombre de patients	Méthode	Traitements utilisés	Efficacité?	Toxicité?
EORTC JID 1991	747 patients avec cancer	Multicentrique Prospective Randomisée	Ceftazidime + Amikacine vs. Ceftazidime + Amikacine + Vancomycine	Mêmes résultats, aucun décès dû à une bactériémie ? cocci ? Gram positif	Toxicité ? >groupe vancomycine (6% vs 2%)
Ramphal AAC 1992	127	Prospective Randomisée	Ceftazidime vs. Ceftazidime + Vancomycine	Résultats similaires (même réponse en matière de durée de fièvre, de modification thérapeutique, survie)	Toxicité ? >groupe vancomycine
Martino CID 1992	158	Prospective Randomisée	Piperacilline + Amikacine vs. Piperacilline + Amikacine + Teicoplanine	Succès 50,6% vs. 60%	Toxicité ? faible
Micozzi EJCMIID 1993	114	Prospective Randomisée	Piperacilline + Amikacine vs. Piperacilline + Amikacine + Teicoplanine	Succès (pas de modification thérapeutique) 60% vs. 41% idem après modification thérapeutique	Toxicité ? faible

Glycopeptides en deuxième intention dans neutropénie fébrile à haut risque

- Pas de justification en 2e intention si pas de documentation microbiologique à Gram + : pas de bénéfice sur durée de l'épisode fébrile, ni sur pronostic vs. Placebo après 48-72h
 - Cometta CID 2003 : vancomycine
 - Erjavec JAC 2000: teicoplanine

Glycopeptides dans neutropénie fébrile

1ere intention

Fréq cocci gram +
(Streptocoques)

Colonisation pneumo péni R ou
SDMR/hémoc + à Gram⁺

Suspicion infection KT,
emboles septiques pulm, KTVC
et prothèse valvulaire

Mucite sévère ±

Prophylaxie par quinolones

Sepsis sévère

Arrêt à J3 si pas doc

Si signes cliniques d'infection du cathéter

■ vancomycine (Vancocine) 30 mg/kg/j + dosage de résiduelle

■ teicoplanine (Targocid) 6 mg/kg/j après dose-charge de 2 j

±

■ autre anti-staphylococcique en fonction de la clinique

2e intention

Pas si fièvre persistante

Traitement des VRE

- Linézolide (oxazolidinone): toxicité hématologique
- Quinupristine-dalfopristine

Optimisation de la prescription des aminosides : dose unique/j?

- Rationnel pharmacocinétique et pharmacodynamique à utilisation des AG en administration unique journalière [Tod, AAC 1998]
- Pic élevé = bactéricidie et effet post-ATB >
- Mesure des concentrations sériques : pic + résiduelle (effet cumulatif avec néphrotoxiques)
- Volume de distribution et clairance >
- Utilisation dans grandes études internationales

Optimisation de la prescription des glycopeptides :

- Taux résiduel sérique à mesurer initialement, car sous dosages :
 - Augmentation de la clairance d'élimination et de distribution de la teicoplanine chez neutropénique
 - Dose supplémentaire de 6 mg/kg à la 36e heure associée à résiduelle de $16,0 \pm 4,5$ mg/l à H48
 - Seulement 7% des patients avec concentration < 10 mg/l vs 46% avec schéma habituel

Modification du traitement

- **Patient devient apyrétique en 3-5 j**
 - Délai d'apyrexie liée au gpe à risque (2 vs. 5j)
 - Ajuster ttt à microbiologie
 - Faible risque et ttt oral: continuer
 - Faible risque et ttt i.v.: changer pour PO
 - Risque élevé: poursuite du ttt i.v.

Modification du traitement

- **Patient reste fébrile et neutropénique**
 - Pas glycopeptide systématique; indications ciblées
 - Modifier ou optimiser (dosages) ttt antibiotique si détérioration clinique
 - Apyrexie pas tjs rapide (= 5j) même si ttt bien conduit
 - TDM thoracique + Ag aspergillaire (Tazocilline ®!)
 - Discuter ttt antifongique empirique
 - Vérifier absence d'étiologie non-infectieuse

Arrêt du traitement antibiotique

- Si sortie de neutropénie pendant 2j consécutifs, pas d'infection focale et microbiologie non-contributive :
 - Arrêt du traitement après deux jours d'apyrexie (= 7j)
- Si persistance de neutropénie à J7 :
 - patient à faible risque: arrêt ATB si apyrétique pendant = 5j
 - Patient à haut risque: continuer...±
- Si persistance de la fièvre: discuter arrêt ATB si sortie d'aplasie et chercher IFI (candidose hépatosplénique) ... ou cause non-infectieuse

Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Diminuent durée de neutropénie, mais pas durée de fièvre, utilisation anti-infectieux ou mortalité
- Situations infectieuses non contrôlées et absence de sortie de neutropénie

Transfusions de leucocytes

- Infection microbiologiquement documentée non contrôlée par anti-infectieux et facteur de croissance

Prophylaxie antibiotique

- Non recommandée en dehors de la prophylaxie de la PCP (cotrimoxazole)
- Prophylaxie antifongique (FCZ) et antivirale chez l'allogreffé CSP

Surveillance des flores

- SDMR et pneumo peni R : nez
- BGN x-résistant : anus
 - Intérêt pour collectivité

Ablation du cathéter

**KTVC: porte
d'entrée de
33% des
bactériémies**
[Escande, Support
Care Cancer 1998]

Critères cliniques

Réponse lente aux
antibiotiques = 2j

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.

Modalités de prise en charge à domicile

Objectifs

Diminution des coûts

Amélioration de la qualité de vie (Westermann, Ann Oncol 1999, Talcott JCO 1994)

Groupe cible de patients = « faible risque »

Absence de trouble digestif

Pas de mucite

Bonne compréhension du patient

Conditions socio-économiques et psychologiques adéquates

Bonne coopération MT + structure soins à domicile

Ordonnance hospitalière

Trajet domicile-Hôpital < 2h

Contact possible par téléphone 24h sur 24

Schémas possibles

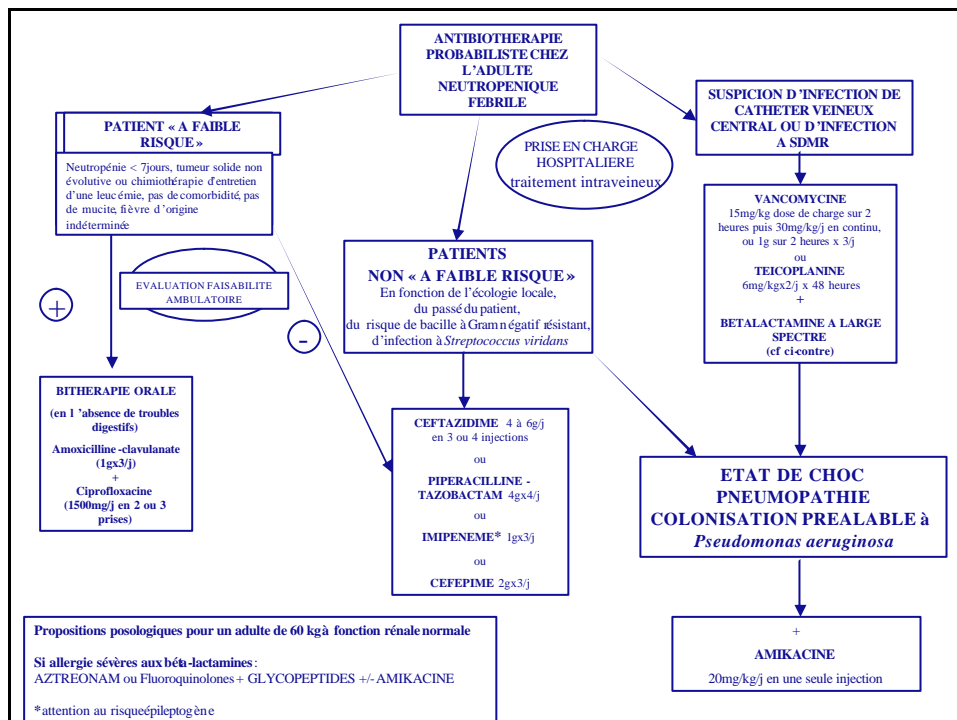
- **Bilan initial et suivi immédiat à hôpital et retour (plus classique)**
- Bilan initial hospitalier puis HDJ (USA)
- Bilan initial hospitalier puis suivi à domicile par équipe spécialisée ou MT
- Bilan initial et suivi à domicile

Succès thérapeutiques chez patients à bas risque

Etude	n	ATB	Succès %	Réhosp %	Mortalité
Malik Am J Med 1995	182	Oflo PO dom vs hôpital	77 vs 78	21	2 vs 4%
Non applicable en France					
Rubenstein Eur J Cancer 1995	179	Amox/clavu + cipro PO dom vs clinda iv dom	70 vs 87	10 vs 13	0
Freifeld NEJM 1999	232	Amox/clavu + cipro PO vs cefta iv hôp	71 vs 67	-	0
Kern NEJM 1999	312	Amox/clavu + cipro PO vs ceftriaxone iv hôp	86 vs 84	-	1 pt vs 1 pt

Propositions de critères de réhospitalisation

- Persistance de la fièvre à 72h d'ATB
- Critères de gravité, vomissements imp
- Signes localisés d'infection
- Mucite sévère
- Hémoc +
- Désir du patient
- Décision du médecin traitant



Conclusion

- Mortalité diminuée, liée au contrôle de la pathologie sous-jacente
- Ré-augmentation des BGN: peu/pas de nouveaux antibiotiques
- Stratifier patients
 - Faible risque = bithérapie PO si possible, ambulatoire?
 - Risque élevé = hôpital [i.v. bithérapie?, dosages]
 - Cibler usage des glycopeptides
- Gravité possible des infections bactériennes sans neutropénie (allogreffé en phase tardive)
- Evaluer risque écologique individuel (levures!) et risque collectif (FQ, vancomycine)