

Antibiothérapie au cours des neutropénies fébriles

Matthieu Lafaurie

Saint Louis-Paris

9 Janvier 2007

Bibliographie recommandée

- **Hughes CID 2002;34:730-751** . Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.
- **Donowitz Hematology 2001** . Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem.
- **Noel Conférences d'Experts SFAR Elsevier 2004**. Bonnes pratiques de l'antibiothérapie probabiliste chez l'adulte immunodéprimé.
- A venir/ **JAC 2007**: recommandations européennes (ECIL)

Modèles expérimentaux

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

Années 70...

Schimpff, Bodey

- PNN < 500 pdt 5 jours = fièvre
- PNN < 500 + fièvre = infection
- PNN < 100 + fièvre = bactériémie
- Bactériémie non traitée:
 - mortalité 60% en 24 h
 - mortalité 70% en 48 h
- 1962 bactériémie à BGN: 90% mortalité

(McCabe Arch Intern Med)

→ Notion d'urgence et de ttt probabiliste

Années 90-2000

- 1978 à 1994: 800 épisodes de bactériémies chez neutropéniques
 - mortalité 21% → 7%
 - mortalité à J30: 10% si BGN, 6% si Gram+

(Viscoli, Br J Haematol 1998)

- 1995-2000 Etats Unis: 40 000 patients
 - mortalité: 8% (Kuderer, ASCO 2002)
- Etats Unis: 20 000 dollars par épisode fébrile
(Gandhi, Pharmacotherapy, 2001;21:684-90)

Facteurs favorisant l'infection

- Neutropénie: $< 500/\text{mm}^3$
- Majoration risque avec profondeur de la neutropénie: $< 100/\text{mm}^3$.
 - ? 20% des patients avec neutrophiles = $100/\text{mm}^3$ ont une bactériémie (Hugues, CID 2002;34:730-751)
- Rapidité d'installation
- Durée (PNN < 500 pendant = 10 jours)

Facteurs favorisant l'infection

- Rupture des barrières cutané-muqueuses (KT central, mucite oro-digestive).
- Augmentation des bactériémies avec prophylaxie antifongique systématique (OR = 1,42) (Viscoli, CID 2001)
- Modifications des fonctions phagocytaires
- Susceptibilité génétique: déficit MBL (gène MBL2)
- Rôle du système de l'immunité innée (Neth Br J haematol. 2005;129:713-722).

Facteurs favorisant l'infection

- Susceptibilité génétique:

Déficit en Mannose Binding Lectin (MBL): influence sur la durée de la fièvre

? Neth Lancet 2001;358:614-8.

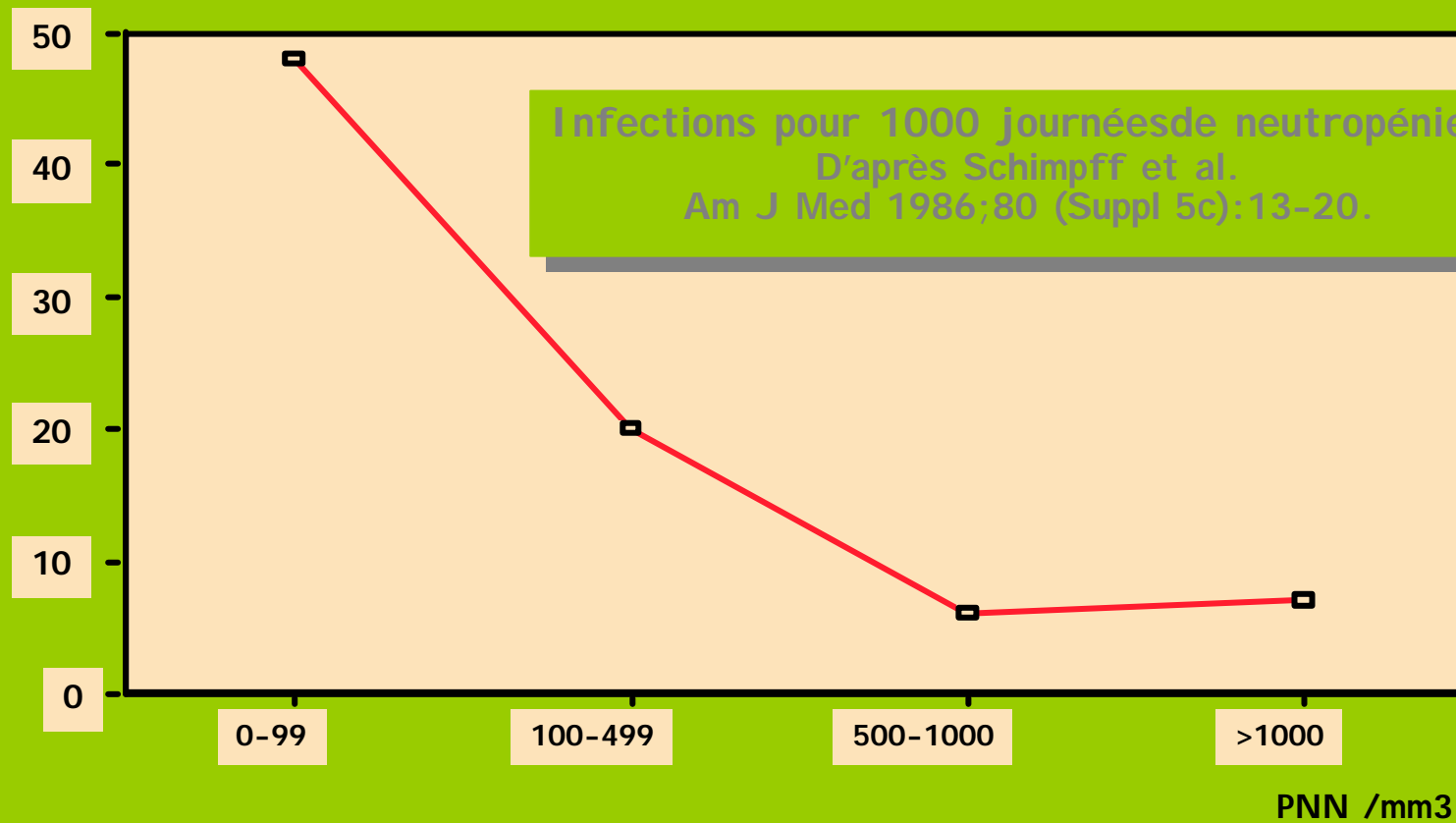
- Durée médiane fièvre: 20,5 j vs 10 j si déficit en MBL

- neutropénie fébrile d'autant plus prolongée que la concentration de MBL est basse au diagnostic (MBL < 1000 µg/L).

- déficit en MBL: 1 personne sur 10

- perfusions de MBL?

Risque infection en fonction du nombre de PNN



Définitions

Neutropénie fébrile

- PNN < 500/mm³ ou < 1000/mm³ et < 500/mm³ attendu dans les 48 heures post-chimiothérapie
- Fièvre: t° > 38,3°C 1 fois ou = 38° C 2 fois à 1 heure d'intervalle

Durée neutropénie

- courte: < 7 jours: agranulocytose iatrogène, cancers solides, LNH non agressifs, myélomes sans intensification
- longue: = 7 jours: induction + consolidation des LA, LNH, allogreffe de moelle

Particularités chez le neutropénique

- Absence de réaction inflammatoire
- Hypothermie possible
- Absence de fièvre (corticoïdes) mais signes d'infection
- Fièvre d'origine multiple (transfusion, cytotoxiques, mucite étendue, néoplasie elle-même...)
- Sites d'infection limités: oropharynx, périnée, poumons, bas œsophage, caecum, peau
- Rapidité d'évolution des infections (ttt probabiliste rapide, dans l'heure suivant apparition de la fièvre!!!)

Fièvre au cours des neutropénies

- **Fréquent**

- Tumeurs solides: 13% des patients et 3,6% des cycles (Cullen et al NEJM 2005)
- Leucémies/greffe: 70% des patients (Bucaneve et al NEJM 05)

- **Répété**

- Tumeurs solides: 3% ont au moins 2 épisodes fébriles au cours du même épisode de neutropénie fébrile (Cullen et al NEJM 2005)
- Leucémies/greffe: 15% des patients (Akova et al CID 05)

- **Rarement documentée**

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

Classification internationale des épisodes de neutropénie fébrile

	DIAGNOSTIC	% DE PATIENTS
Fièvre d'origine indéterminée (FUO)	Foyer = 0 Germe = 0	60
Fièvre documentée cliniquement	Foyer présent Germe = 0	10
Fièvre documentée microbiologiquement	Germe isolé +/- foyer	30

**Pas de diagnostic microbiologique : = 70 % des cas
? traitement probabiliste**

Bactéries

- Gram +: - Staphylocoques coag neg
- Streptocoques a hémolytiques
- Staphylocoques coag pos (SASM et SARM++)
- Entérocoques
- Gram -: - *E.coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*
- *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*
- *S. Maltophilia*
- Anaérobies: *Bacteroides*, *Clostridium difficile*,
Fusobacterium

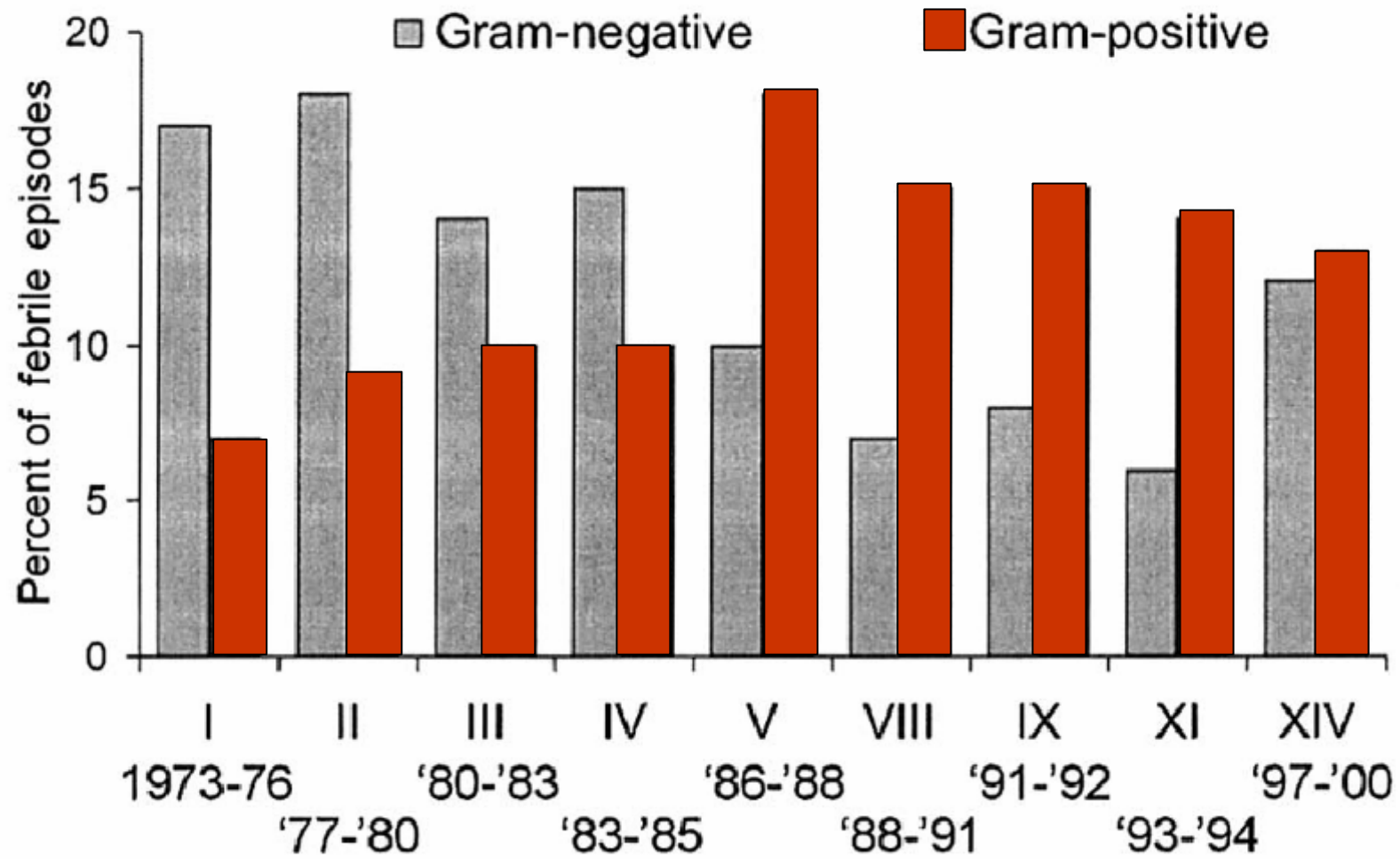
Etiologies des bactériémies chez les patients neutropéniques (études de l'EORTC)

Étude	Dates	Nombre de patients	Mono-microbien	Gram +	Gram -
I	1973-6	453	145	42 (29%)	103 (71%)
II	1977-80	419	111	37 (33%)	74 (67%)
III	1980-3	582	141	58 (41%)	83 (59%)
IV	1986-7	872	219	90 (41%)	129 (59%)
VIII	1988-90	694	151	104 (69%)	47 (31%)
IX	1991-2	706	161	108 (67%)	53 (33%)
XI	1993-4	958	199	138 (69%)	61 (31%)

Etiologies des bactériémies chez les patients neutropéniques (études de l'EORTC)

Étude	Dates	Nombre de patients	Mono-microbien	Gram +	Gram -
I	1973-6	453	145	42 (29%)	103 (71%)
II	1977-80	419	111	37 (33%)	74 (67%)
III	1980-3	582	141	58 (41%)	83 (59%)
IV	1986-7	872	219	90 (41%)	129 (59%)
VIII	1988-90	694	151	104 (69%)	47 (31%)
IX	1991-2	706	161	108 (67%)	53 (33%)
XI	1993-4	958	199	138 (69%)	61 (31%)

Single-Organisms Bacteremias: EORTC-IATG Trials



Etiologies des bactériémies chez les patients neutropéniques (Etats-Unis)

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

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

Wisplinghoff, et al. CID 2003; 36: 1103-1110

Etiologies des bactériémies chez les patients neutropéniques (Etats-Unis)

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

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

Wisplinghoff, et al. CID 2003; 36: 1103-1110

Epidémiologie des infections bactériennes chez le neutropénique

- 95% des cas: résultats d'hémocultures
- BG-: *E. coli* (55%), *Klebsiella* sp.(25%),
P. aeruginosa (5%)
- CG+: Staph coag neg (40%), *Staph aureus* (14%),
streptocoques (30%) (Cordonnier, CID 1997;24:41-51)
- Nouveaux G+: *Lactobacillus* sp., *Leuconostoc* sp.,
Corynebacterium sp.

Emergence G+: KT veineux centraux, agressivité sur les muqueuses des chimiothérapies, anti-ulcéreux, prophylaxie par fluoroquinolones.

Staphylocoques

- Porte d'entrée principale: cathéter central
- SCN: commensaux de la flore cutanée: 40% des infections à Gram +, considérées comme peu virulentes (« on a le temps »).

Streptocoques

- **Gravité:** (Marron CID 2000;31:1126-30)
 - Etude prospective, 485 bactériémies chez neutropénique fébrile et cancer.
 - *Streptococcus viridans*: 88 épisodes, soit 18 %.
 - Complication sérieuse: 11% (SDRA, choc septique).
 - Décès : 80% quand complication sérieuse versus 17,5% quand bactériémie à Streptocoque sans complication sérieuse.
 - FDR: mucite sévère, cyclophosphamide à forte dose, allogreffe de moelle
- **Susceptibilité diminuée à la pénicilline:**
 - Marron:

Table 1. Results of antibiotic susceptibility testing for 89 strains of viridans streptococci isolated from cultures of blood specimens from neutropenic patients with cancer.

Antibiotic	MIC range, $\mu\text{g/mL}$	Susceptibility breakpoint	Susceptible strains, %
Penicillin	≤ 0.03 to 8	≤ 0.12	60
Cefotaxime	≤ 0.12 to 16	≤ 1	76
Ceftazidime	≤ 0.03 to >256	≤ 1	44
Imipenem	≤ 0.12 to 4	≤ 1	93
Erythromycin	≤ 0.25 to >32	≤ 0.5	64
Vancomycin	≤ 0.25 to 1	≤ 4	100

Streptocoques

- **Gravité:** (Marron CID 2000;31:1126-30)
 - Etude prospective, 485 bactériémies chez neutropénique fébrile et cancer.
 - *Streptococcus viridans*: 88 épisodes, soit 18 %.
 - Complication sérieuse: 11% (SDRA, choc septique).
 - Décès : 80% quand complication sérieuse versus 17,5% quand bactériémie à Streptocoque sans complication sérieuse.
 - FDR: mucite sévère, cyclophosphamide à forte dose, allogreffe de moelle
- **Susceptibilité diminuée à la pénicilline:**
 - Marron:

Table 1. Results of antibiotic susceptibility testing for 89 strains of viridans streptococci isolated from cultures of blood specimens from neutropenic patients with cancer.

Antibiotic	MIC range, $\mu\text{g/mL}$	Susceptibility breakpoint	Susceptible strains, %
Penicillin	≤ 0.03 to 8	≤ 0.12	60
Cefotaxime	≤ 0.12 to 16	≤ 1	76
Ceftazidime	≤ 0.03 to >256	≤ 1	44
Imipenem	≤ 0.12 to 4	≤ 1	93
Erythromycin	≤ 0.25 to >32	≤ 0.5	64
Vancomycin	≤ 0.25 to 1	≤ 4	100

Streptocoques

Gamis (JCO, 2000;18:1845-55)

- Etude prospective, 874 patients (<21 ans), LAM nouvellement diagnostiquée
- 21% des hémocultures sont positives à Strepto a-hémolytique (SAH)
- 31% de récurrences
- **Gravité** (grade IV 59% versus 41%)
- Augmentation durée d'hospitalisation (+ 18 jours)
- Mortalité 2% (versus 3%)
- FDR:
 - toxicité gastro-intestinale
 - age<10 ans
 - cytarabine à fortes doses
 - induction intensifiée

Bactériémies à *Streptococcus viridans* chez patients neutropéniques et cancer

Essai/année	Nombre Patients	%
Feld 2000	409	4,6
Del Faverro 2001	733	4,3
Fleishback 2001	342	2,9
Cordonnier 2003	513	4,6
EORTC 2003	763	4,7

Streptocoques

- Facteurs favorisants (Bochud et al. CID 1994;18:25-31)
 - PNN < 100/mm³
 - Mucite
 - Cytosine arabinoside à fortes doses
 - Modification du pH gastrique: IPP, anti-H₂, anti acides, pansements
 - Prophylaxie par fluoroquinolones, cotrimoxazole, colimycine

Risque relatif de décès par bactériémie en fonction du germe

GERMES	Nbre de PATIENTS	RR de décès
SCN	1591	1
<i>St. aureus</i>	361	2,8
<i>Streptococcus</i>	401	2,1
<i>Enterococcus</i>	91	1
Entérobactéries	736	3,2
<i>Ps. aeruginosa</i>	137	5
Anaérobies	170	1,7
Levures	47	3,4

Caractéristiques cliniques des patients neutropéniques

- Fièvre souvent seul signe clinique
 - Seulement 45% des 1° bactériennes documentées s'accompagnent d'autres signes que la fièvre
(Pizzo NEJM 1999;341:893-900)
 - Expectoration: 8% des pneumonies
 - Pyurie: 11% des infections urinaires
- Rapidité d'évolution
- Localisations atypiques
- Biologie: CRP peu rentable

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

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

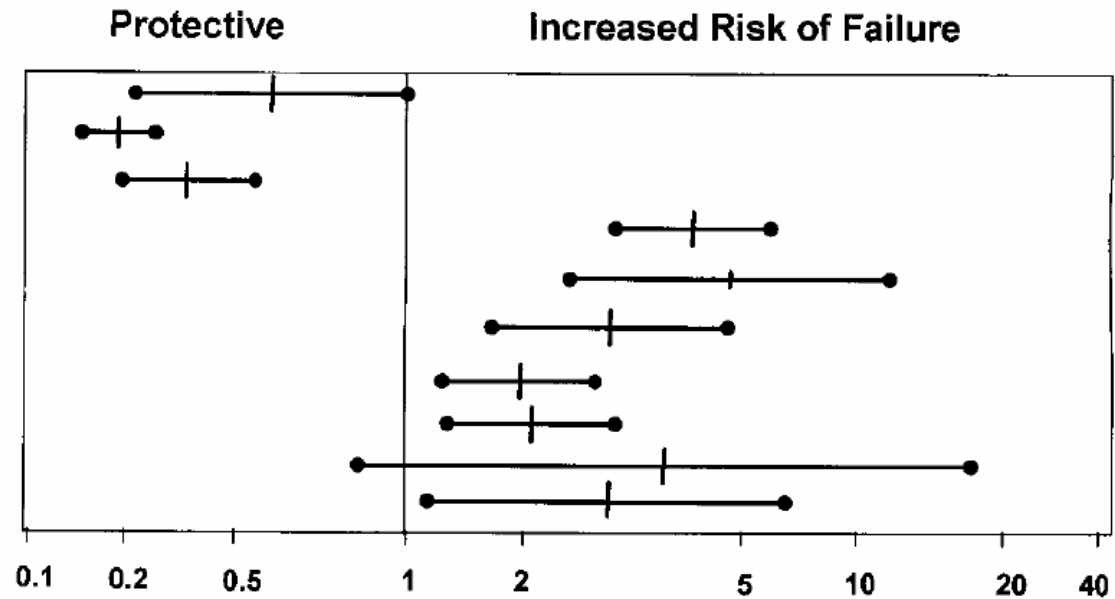
Legionella sp.
cytomégalovirus (CMV)

Facteurs de mauvais pronostic

- Type de bactéries: *P. aeruginosa*
- Quantité de bactéries dans hémoculture
[Rolston, ICAAC 2000]
- Présentation clinique initiale (Elting CID 1997)
 - Choc, pneumopathie (20-55% mortalité [Carratala, Arch Intern Med 1998], lésions cutanées/périnéales
- Statut de l'hémopathie sous-jacente
- Délai d'initiation et adéquation de l'antibiothérapie
- Durée et profondeur de la neutropénie

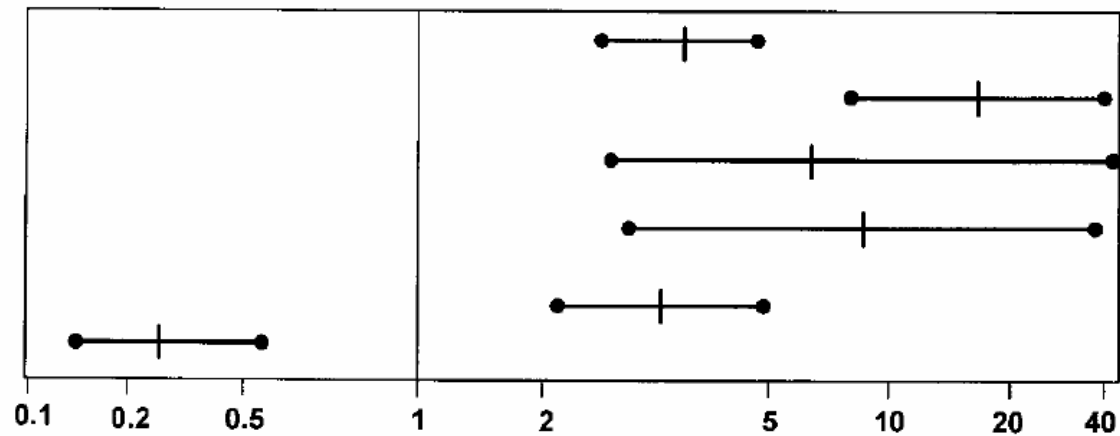
Initial Outcome

- WBC recovery
- Vm + gram-positive bacteremia
- Two antibiotics
- Complex bacteremia
- Shock
- Resistant organism
- Leukemia
- Albumin <3.5 g/dL
- Beta streptococcus bacteremia
- Other gram-positive organisms



Ultimate Outcome

- Complex bacteremia
- Shock
- Pseudomonas species
- Clostridium species
- Albumin <3.5 g/dL
- ANC recovery



Odds ratio and 95% confidence limits

Elting CID 1997;25:247-259 (10 essais randomisés 1980-1993)

Facteurs de risque d'infection secondaire

Akova CID 2005;40:239-45.

- FDR de 2ème épisode fébrile au cours neutropénie fébrile
- 2 études poolées de l'EORTC (Pip tazo-AMK vs Cefta-AMK/
Meropenem vs Cefta-Amk)
- 1720 patients
 - 836 répondent au ttt initial
 - Récidive fièvre: 129 soit 15% (ttt initial maintenu ou arrêté depuis = 7 jours)

Facteurs de risque d'infection secondaire

En multivarié

OR

Baseline

Age > 16 ans	3,13 (1,73-5,66)	p < 0,001
1ère induction LA	3,62 (2,28-5,76)	p < 0,001
KT central	2,38 (1,35-4,21)	p = 0,003

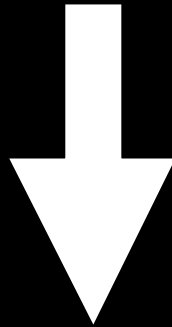
À J4

PNN < 100/mm ³	2,72 (1,72-4,28)	p < 0,001
infection documentée	2,56 (1,51-4,36)	p < 0,001
Bactério ou FUO		

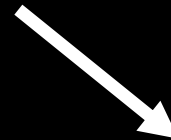
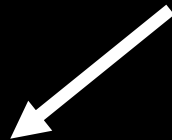
BILAN INITIAL

Clinique

Examens complémentaires



EVALUATION DU RISQUE



Patients à
risque élevé

Patients à
faible risque



Hospitalisation et ttt IV

TTT ambulatoire IV ou PO

Examens complémentaires

- Hémocultures
 - 1 VP et 1 KT
 - 1 VP après 30'-1 heure
- ECBU, Sat O2
- Rx poumons
 - 1,8% (/109) radio anormales quand pas de signes cliniques (neutropénie fébrile ambulatoire) (Nijhuis EJC 2003;39:2495-2498):
 - 17% radio anormales (22% de 189) le sont chez des patients asymptomatiques. Donowitz Arch Intern Med 1991;151:701-704
- NFS, iono, BHC, glycémie
- Si signes de gravité: lactates, GDS,LDH, TP/TCK, fg, RAI
- Prélèvement de tout site infecté accessible

Individualisation de patients à « faible risque »

	Faible risque	Haut risque
Durée neutropénie	= 7 jours	> 7 jours
Cancer	Tumeur solide Chimio d'entretien d'une leucémie	Chimio d'induction, greffe de moelle
Mucite	Absente	Présente
Comorbidités et signes de gravité	Absence	
Type d'infection	Fièvre d'origine indéterminée	Bactériémie, pneumopathie ou autre infection sérieuse

In

»

Age avancé, hypotension, altération fonctions sup, signes neurologiques, déshydratation, douleurs abdominales, hémorragie, arythmie, tachypnée

le

Duré

Canc

Insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale ou hépatique
suspicion infection KT, infection cutanée extensive

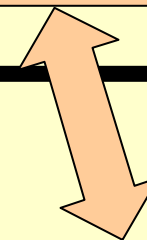
elle

Muci

Comorbidités et signes de gravité

Absence

Type d'infection



Individualisation de patients à « faible risque »

	Faible risque	Haut risque
Durée neutropénie	= 7 jours	> 7 jours
Cancer	Tumeur solide Chimio d'entretien d'une leucémie	Chimio d'induction LA, greffe de moelle
Mucite	Absente	Présente
Comorbidités et signes de gravité	Absence	
Type d'infection	Fièvre d'origine indéterminée	Bactériémie, pneumopathie ou autre infection sérieuse

Score MASCC

Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

- Klastersky pour l'EORTC, JCO 2000;18:3038-51
- But: identifier les patients à faible risque au début de l'épisode de neutropénie.
- 1994-1997, 1139 patients neutropéniques (15 pays)
- 43 variables clinico-biologiques
- Evaluation du risque de complications

Score MASCC

Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

Caractéristiques	Points
• « Poids » de la maladie	
- symptômes minimes ou absents	5
- symptômes modérés	3
• Pas d'hypotension (TAS<9)	5
• Pas de maladie pulmonaire obstructive	4
• Tumeur solide ou ATCD maladie hémato sans infection fongique	4
• Suivi en externe	3
• Pas de déshydratation	3
• Age<60 ans	2

Score MASCC

Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

Caractéristiques	Points
Poids de la maladie	
Si score < 21: haut risque	
Si score = 21: risque faible, ttt ambulatoire	
Pas d'hypotension (TAS<9)	5
Pas de maladie pulmonaire obstructive	4
Tumeur solide ou ATCD maladie hémato sans infection fongique	4
Suivi en externe	3
Pas de déshydratation	3
Age<60 ans	2

Antibiothérapie de 1ère intention dans neutropénies fébriles à haut risque

- Urgence thérapeutique
- Référence historique: association β -lactamine + aminoside
- Nombreux essais, résultats équivalents
- Pas de supériorité C3G/Uréidopénicilline/pénèmes
- Choix en fonction épidémiologie résistances locales+++,
colonisation à pyo R, BGN BLSE, Céphalosorinase dérépimée
- Adaptation aux prélèvements microbiologiques

Résistance *Pseudomonas aeruginosa*, services d'hématologie, Saint Louis, 2004

	Hémocultures	Autres	Total
Nbre de souches	21	96	117
Ceftazidime I	9,5%	27%	24%
Ceftazidime R	9,5%	11,5%	11%
Tazocilline R ou I	24%	31%	30%
Tobramycine R	29%	36,5%	35%
Amikacine R	19%	13,5%	14,5%
Imipénème R	9,5%	19%	17%
Ciprofloxacine R	33%	41%	39%

**Résistance *E. coli*,
services d'hématologie, Saint Louis, 2004**

	Hémocultures	Autres	Total
Nbre de souches	38	216	253
Augmentin I ou R	68%	77%	76%
Gentamicine I ou R	13%	16%	15%
Porteur BLSE	0	2,8%	2,4%
Ciprofloxacine R	26%	28%	28%

Résistance autres entérobactéries, services d'hématologie, Saint Louis, 2004

	Hémocultures	Autres	Total
Nbre de souches	14	66	80
Céphalo déréprimée	7%	32%	27%
BLSE	7%	6%	6%
Gentamicine I ou R	7%	18%	16%
Amikacine R	7%	6%	6%
Ciprofloxacine I ou R	14%	18%	17%

Antibiothérapie de 1ère intention dans neutropénies fébriles à haut risque

β-lactamine antipyocyanique

■ ticarcilline-ac clav (Claventin)	12 à 15 g/j
■ pipéracilline-tazobactam (Tazocilline)	12 à 16 g/j
■ ceftazidime (Fortum)	6 g/j
■ imipenem (Tienam) (méropénem)	2 à 4 g/j
■ céfépime (Axévim)	4 à 6 g/j

ou

■ ciprofloxacine (Ciflox)	800 mg/j
---------------------------	----------

+

Aminoside (dosage pic + résiduelle)

■ amikacine (Amiklin)	20 mg/kg/j
■ gentamicine (Gentalline)	3 mg/kg/j
■ nétilmicine (Nétromycine)	4 à 6 mg/kg/j

+ Macrolides si pneumopathie grave (légionnelle)

Monothérapie ou bithérapie?

- Discutée depuis C3G large spectre, « C4G », carbapénèmes
- Efficacité identique des monothérapies sur épisode fébrile, modifications ultérieures des ABios, efficacité microbiologique et survie. Méta-analyses? (Paul BMJ 2003..., Furno Lancet ID 2002)
- Survie similaire dans bactériémies à Pyo
- Interdit avec fluoroquinolones (2 essais montrent que c'est moins bien)
- Ceftazidime, Imipénèm, Méropénèm, céfépime, (Pip-tazo)
- Non recommandé si : signes de gravité, cellulite, entérocolite, pneumopathie

A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing Piperacillin-Tazobactam with and without Amikacin as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia

Del Favero et al. CID 2001; 33:1295-1301.

- Patients: - > 14 ans
 - cancers solides, LA, LNH, Hodgkin, allo ou autogreffe de moelle
 - fièvre, prévision neutropénie > 10 jours
 - prophylaxies (bactrim, FQ) autorisées mais arrêtées à la randomisation
- Stratification par centre et par maladies
- Essai d'équivalence
- Succès du ttt: disparition fièvre ± signes cliniques ± éradication microorganisme sans modification du ttt

- Echec: décès par infection, persistance bactériémie au delà de 24 h de ttt, apparition bactériémie au cours du ttt, pathogène isolé résistant à pip-tazo, t > 38°C au delà de 5 jours conduisant à changer de ttt, infection récurrente dans les 7 jours après arrêt du ttt, interruption du ttt car toxicité.
- Pip-Tazo 4g-500 mg /8 heures + amikacin 7,5 mg/kg/12 heures vs Pip-Tazo seule
- 733 patients, 364/369.

Table 1. Characteristics of the 733 patients assessable for response to therapy.

Characteristic or parameter	Pip-Taz (n = 364)	Pip-Taz + Amik (n = 369)
Sex		
Male	189	191
Female	175	178
Median age, years (range)	49 (16–79)	46 (13–77)
Underlying cancer		
Acute leukemia	224 (62)	228 (62)
Hodgkin's disease and lymphoma	72 (20)	69 (19)
Solid tumor	30 (8)	31 (8)
Other	38 (10)	41 (11)
BMT	95 (26)	101 (27)
Autologous BMT	89	93
Orally administered antibacterial prophylaxis		
before randomization	321 (88)	334 (91)
Quinolones	297	306
Antifungal prophylaxis	290 (80)	295 (80)
Antiviral prophylaxis	54 (15)	55 (15)
Intravenous catheter in situ	269 (74)	267 (72)
Median duration of neutropenia, days (range)	23 (2–66)	23 (2–90)
Granulocyte count <100 cells/mm ³ at entry	293 (80)	302 (82)
Shock at onset	4	4

Résultats: aucune différence significative

- **taux de succès global: 49% versus 53%** (CI -11 à 3).

succès pour I° documentées: idem 32% (CI-10 à 10).

succès pour FUIO: 63% vs 70% (-17 à 2).

succès pour I° cliniques: 53% vs 43% (-13 à 32).

- **Délai défervescence thermique: idem** (combien?)

Table 4. Success rates, by infecting organism, in patients with bacteremia.

Agent of infection	Pip-Taz	Pip-Taz + Amik	P
Single gram-positive	23/84 (27)	26/82 (32)	.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/7 (57)	2/7 (28)	
Methicillin-susceptible	4/4 (100)	2/5 (40)	
Methicillin-resistant	0/3	0/2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10/59 (17)	9/51 (18)	
Methicillin-susceptible	10/21 (48)	9/15 (60)	
Methicillin-resistant	0/38	0/36	
Enterococci	2/4 (50)	1/1 (100)	
Streptococci	7/11 (64)	14/20 (70)	
Other gram-positive bacteria	0/3	0/3	
Single gram-negative	15/41 (37)	15/44 (34)	.9
<i>Escherichia coli</i>	10/24 (42)	9/17 (53)	
<i>Pseudomonas</i> species	1/7 (14)	2/17 (12)	
<i>Klebsiella</i> species	1/2 (50)	1/2 (50)	
Other gram-negative bacteria	3/8 (37)	3/8 (37)	
Polymicrobial	4/15 (27)	3/11 (27)	.6
Total incidents of bacteremia	42/140 (30)	44/137 (32)	.9

Succès global bas: 49 et 53 % versus 61% attendu! (1)

(1): Cometta et al. AAC 1995;39:445-52.

Table 4. Success rates, by infecting organism, in patients with bacteremia.

Agent of infection	Pip-Taz	Pip-Taz + Amik	P
Single gram-positive	23/84 (27)	26/82 (32)	.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/7 (57)	2/7 (28)	
Methicillin-susceptible	4/4 (100)	2/5 (40)	
Methicillin-resistant	0/3	0/2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10/59 (17)	9/51 (18)	
Methicillin-susceptible	10/21 (48)	9/15 (60)	
Methicillin-resistant	0/38	0/36	
Enterococci	2/4 (50)	1/1 (100)	
Streptococci	7/11 (64)	14/20 (70)	
Other gram-positive bacteria	0/3	0/3	
Single gram-negative	15/41 (37)	15/44 (34)	.9
<i>Escherichia coli</i>	10/24 (42)	9/17 (53)	
<i>Pseudomonas</i> species	1/7 (14)	2/17 (12)	
<i>Klebsiella</i> species	1/2 (50)	1/2 (50)	
Other gram-negative bacteria	3/8 (37)	3/8 (37)	
Polymicrobial	4/15 (27)	3/11 (27)	.6
Total incidents of bacteremia	42/140 (30)	44/137 (32)	.9

Succès global bas: 49 et 53 % versus 61% attendu! (1)

Table 4. Success rates, by infecting organism, in patients with bacteremia.

Agent of infection	Pip-Taz	Pip-Taz + Amik	P
Single gram-positive	23/84 (27)	26/82 (32)	.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/7 (57)	2/7 (28)	
Methicillin-susceptible	4/4 (100)	2/5 (40)	
Methicillin-resistant	0/3	0/2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10/59 (17)	9/51 (18)	
Methicillin-susceptible	10/21 (48)	9/15 (60)	
Methicillin-resistant	0/38	0/36	
Enterococci	2/4 (50)	1/1 (100)	
Streptococci	7/11 (64)	14/20 (70)	
Other gram-positive bacteria	0/3	0/3	
Single gram-negative	15/41 (37)	15/44 (34)	.9
<i>Escherichia coli</i>	10/24 (42)	9/17 (53)	
<i>Pseudomonas</i> species	1/7 (14)	2/17 (12)	
<i>Klebsiella</i> species	1/2 (50)	1/2 (50)	
Other gram-negative bacteria	3/8 (37)	3/8 (37)	
Polymicrobial	4/15 (27)	3/11 (27)	.6
Total incidents of bacteremia	42/140 (30)	44/137 (32)	.9

Idem

- pip-tazo + amk 38% (1)
- meropenem vs cefta + amk 31 et 26 % (2)

- pip-tazo + amk 75% (1)
- meropenem 70% (2)
- cefta + amk 54 % (2)

Succès global bas: 49 et 53 % versus 61% attendu! (1)

(1): Cometta et al. AAC 1995;39:445-52.

(2): Cometta et al. AAC 1996;40:1108-15.

Table 4. Success rates, by infecting organism, in patients with bacteremia.

Agent of infection	Pip-Taz	Pip-Taz + Amik	P
Single gram-positive	23/84 (27)	26/82 (32)	.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/7 (57)	2/7 (28)	
Methicillin-susceptible	4/4 (100)	2/5 (40)	
Methicillin-resistant	0/3	0/2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	10/59 (17)	9/51 (18)	
Methicillin-susceptible	10/21 (48)	9/15 (60)	
Methicillin-resistant	0/38	0/36	
Enterococci	2/4 (50)	1/1 (100)	
Streptococci	7/11 (64)	14/20 (70)	
Other gram-positive bacteria	0/3	0/3	
Single gram-negative	15/41 (37)	15/44 (34)	.9
<i>Escherichia coli</i>	10/24 (42)	9/17 (53)	
<i>Pseudomonas</i> species	1/7 (14)	2/17 (12)	
<i>Klebsiella</i> species	1/2 (50)	1/2 (50)	
Other gram-negative bacteria	3/8 (37)	3/8 (37)	
Polymicrobial	4/15 (27)	3/11 (27)	.6
Total incidents of bacteremia	42/140 (30)	44/137 (32)	.9

Idem

- pip-tazo + amk 38% (1)
- meropenem vs cefta + amk 31 et 26 % (2)

- pip-tazo + amk 75% (1)
- meropenem 70% (2)
- cefta + amk 54 % (2)

Sensibilité pip-tazo: 50%
Sensibilité Amk: 43%

Succès global bas: 49 et 53 % versus 61% attendu! (1)

(1): Cometta et al. AAC 1995;39:445-52.

(2): Cometta et al. AAC 1996;40:1108-15.

Viscoli et al. CMI 2006;12:212-16.

- 763 patients (étude vanco Cometta, CID 2003)
- Pip-Tazo 4g/500 mg x4/24 h
- Succès: résolution fièvre ± signes cliniques d'infection
± pas de récurrence dans les 7 j après arrêt du ttt
± éradication microorganisme

Table 1. Characteristics of patients who initially received piperacillin–tazobactam monotherapy

Characteristic	<i>n</i> (range or %)
Total number of patients	763
Adults	725
Children	38
Age (median) (years)	45 (2–86)
Underlying cancer	
Acute leukaemia	471 (62)
Hodgkin's disease	206 (27)
Chronic leukaemia (blast crisis)	40 (5)
Other	46 (6)
Mean duration of neutropenia (days)	17.5 (3–84)
Oral antibacterial prophylaxis	332 (44)
Quinolones	253 (33)
Co-trimoxazole	49 (6)
Oral antifungal prophylaxis	369 (48)
Oral antiviral prophylaxis	194 (25)

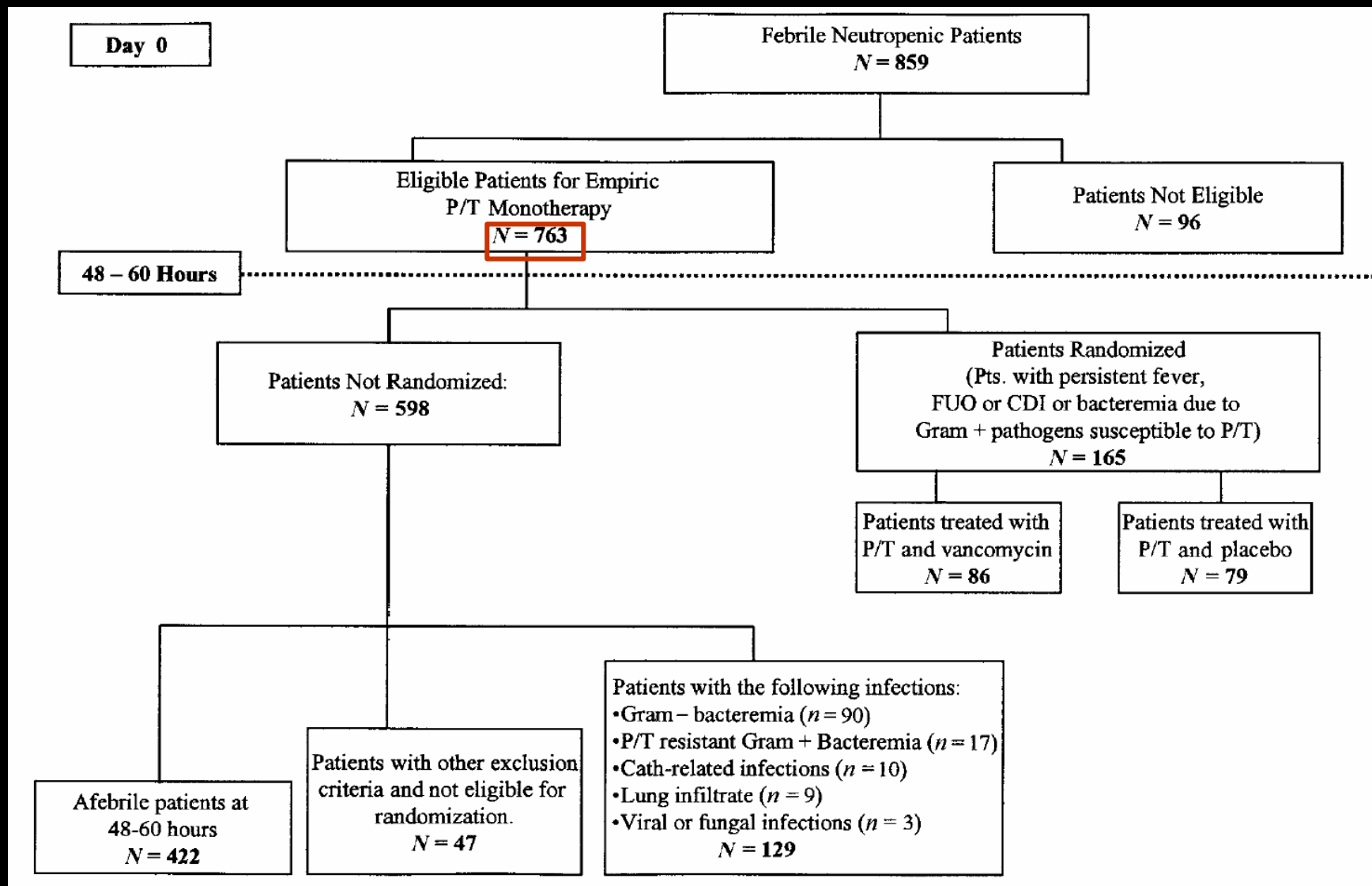


Table 2. Response to piperacillin–tazobactam treatment (intention-to-treat and per-protocol analyses)

	Intention-to-treat analysis (%; 95% CI)	Per-protocol analysis (%; 95% CI)
Overall response	388/763 (51; 47–54)	377/609 (62; 58–66)
Bacteraemia	74/218 (34; 28–40)	73/157 (47; 39–54)
Gram-negative	31/92 (34)	30/61 (49)
Gram-positive	37/97 (38)	37/74 (50)
Polymicrobial	6/29 (21)	6/22 (27; 9–46)
MDI without bacteraemia	11/25 (44; 24–63)	10/21 (52; 31–74)
Clinically documented infection	39/92 (42; 32–52)	39/74 (53; 41–64)
Fever of unknown origin	257/416 (62; 57–66)	254/354 (72; 67–76)
Fever not related to infection	7/7	–
Viral or fungal infection	0/5	0/3

Table 3. Response to piperacillin-tazobactam treatment in documented bacteraemias (per-protocol analysis)

Category of bacteraemia	<i>n</i> (%)
Gram-negative bacteraemia	30/61 (49)
<i>Escherichia coli</i>	11/27 (41)
<i>Klebsiella</i> spp.	9/13 (69)
<i>Enterobacter</i> spp.	4/5 (80)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/8 (13)
Other	5/8 (63)
Gram-positive bacteraemia	37/72 (51)
Methicillin-sensitive CoNS	8/22 (36)
Methicillin-resistant CoNS	0/4 (0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/9 (22)
Streptococci	26/36 (72)
Other	1/1 (100)

CoNS, coagulase-negative staphylococci.

Aminosides chez le patient neutropénique

- Elargir le spectre
- Bactéricidie rapide, dose dépendante
- \pm effet post antibiotique
- Synergie avec β -lactamines/glycopeptides
- Diminution risque émergence de résistance: non démontré
- Amikacine le plus souvent utilisé
- Pas d'amélioration de la survie
- Utilisation quand signes de gravité dont choc,
pneumopathie, infection à Pyo ou autre germe résistant

Aminosides chez le patient neutropénique

- Rationnel pharmacocinétique et pharmacodynamique à l'utilisation des AG en administration unique journalière (Tod, AAC 1998)
- Pic élevé: bactéricidie et effet post antibiotique augmentés
- Attention: Volume distribution ↑, clairance ↑ chez neutropénique → dosages pics et résiduelles
- Utilisation prise unique dans les grandes études de l'EORTC

Allergie grave aux Béta-lactamines

- Aztréonam + glycopeptide
- FQ + aminoside + glycopeptide

Quid des glycopeptides en 1ère intention?

- Contre:

- résultats essais cliniques
- cours « indolent » des infections à SCN
- Apparition de souches d'entérocoques vanco R
- toxicité, coût

- Pour:

- Infections à streptocoque sévères
- surtout si Cefta en 1ère intention

Quid des glycopeptides en 1ère intention?

- Recommandations (IDSA 2002)
 - Hypotension, choc
 - colonisation connue à SARM ou pneumocoque péni et céphalo R
 - Suspicion clinique d'infection du KT
 - Hémoc positive à gram+
 - emboles septiques pulmonaires
 - ± mucite importante (ara-C)
 - ± prophylaxie avec FQ
 - ± fièvre d'ascension brutale à 40°C (strepto?)

Glycopeptides en 2ème intention si persistance de la fièvre

- **Pas de justification** sauf hémoculture positive à gram +
- Suspicion infection de cathéter
- Lésions cutanées

Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy

- Cometta et al. CID 2003;37:382-9
- Etude randomisée, double aveugle chez patients tjs fébrile après 48-60 heures de pip-tazo en monothérapie.
- 34 centres (EORTC)
- Vanco 15 mg/kg/12 h, 2 g maxi.
- Objectif: délai défervescence thermique
- Problème: perte puissance de l'essai car inclusion seulement 165 pts au lieu de 226 (puissance 78% au lieu de 85%)
- Dosages vanco?

Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy

? IDEM	Pipéracilline-Tazo (4 g X 4/j)	
	Vanco (n=86)	Placebo (n=79)
Variables		
Résolution fièvre	82 (95)	73 (92)
Résolution fièvre pdt ttt	42 (49)	36 (46)
Résolution fièvre après changement de ttt	40 (47)	37 (47)
Addition ampho B	36	38
Décès	5	10
Délai défervescence (j)	3,5 (2,7-4,4)	4,3 (3,5-5,1)

- Erjavec. JAC 2000;45:843-9
- Imipenem monotherapy + teicoplanine ou placebo si persistance de la fièvre après 72-96 h de ttt.
- 114 patients
- Défervescence thermique identique dans les 2 groupes.

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.

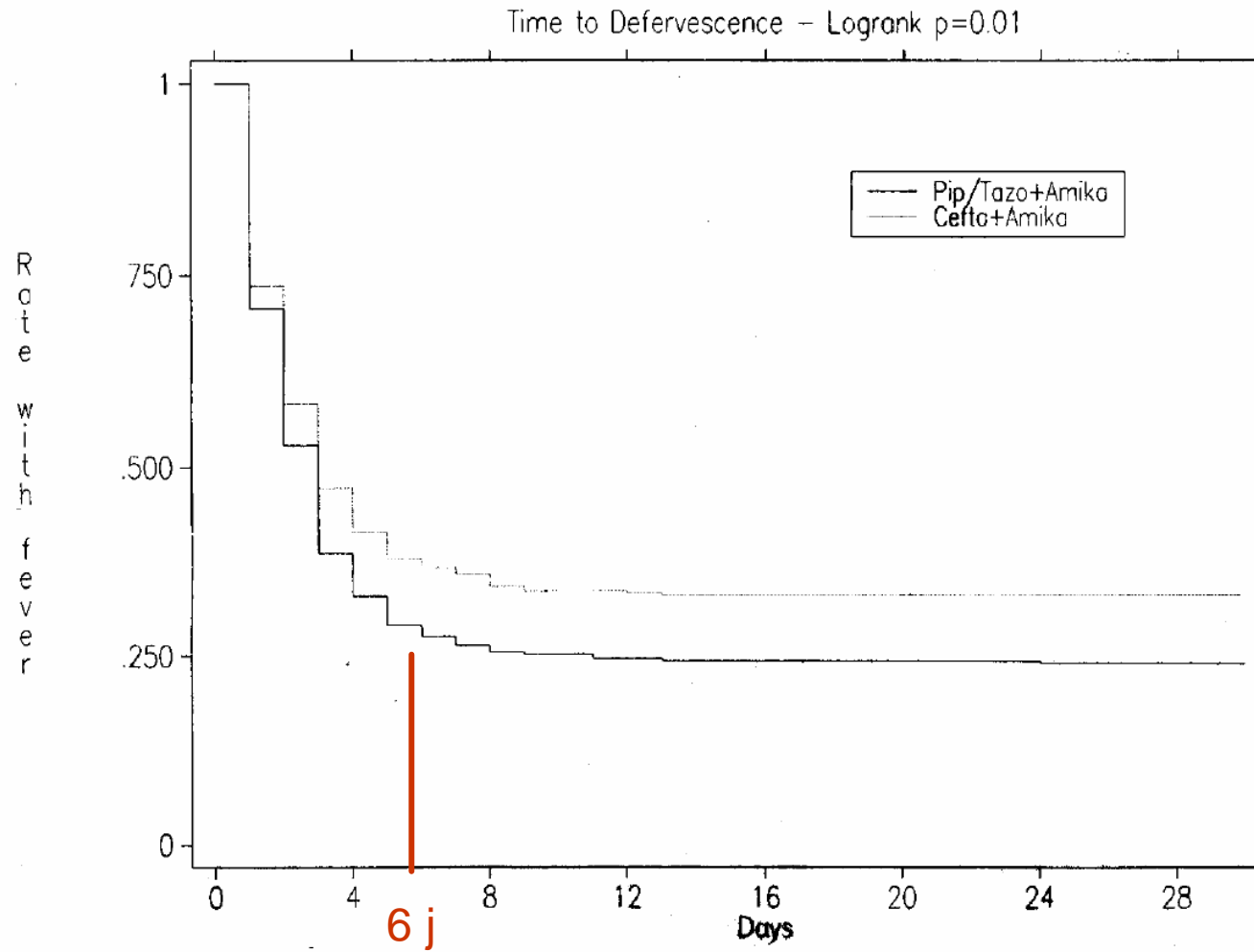


FIG. 1. Distributions of time to defervescence for patient groups treated with piperacillin-tazobactam plus amikacin and ceftazidime plus amikacin.

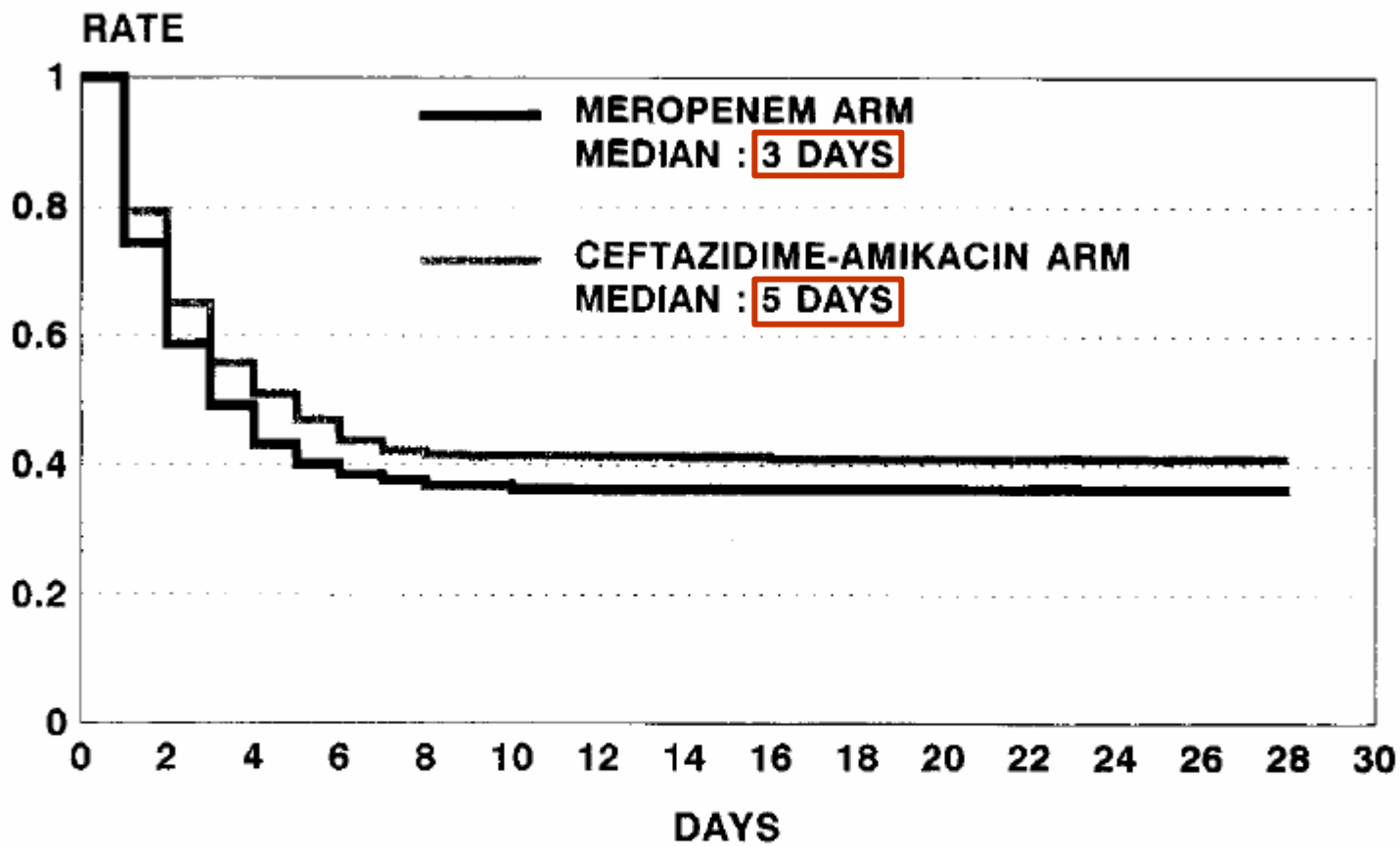


FIG. 1. Time to defervescence for all eligible patients by the logrank test ($P = 0.07$).

Cometta et al. AAC 1996;40:1108-15

Modification du traitement si fièvre persistante

- Apyrexie pas toujours rapide (=5 jours) même si ttt bien conduit
- Pas de glycopeptides systématique
- Optimiser ttt antibiotique (dosages +++)
- **Modifier ttt antibiotique si détérioration clinique**
- TDM thoracique + antigénémie aspergillaire
- Vérifier absence d'étiologie non- infectieuse

Arrêt du ttt antibiotique

- Si infection cliniquement ou microbiologiquement documentée:
traiter selon durée habituelle (14 j pour bactériémie...)
- Si sortie d'aplasie (PNN $>500/mm^3$ 2 jours de suite) et apyrexie
et pas d'infection focale ou microbiologique:
→ arrêt du ttt antibiotique
- Si sortie d'aplasie et pas d'infection focale ou microbiologique
mais persistance de la fièvre: discuter arrêt du ttt antibiotique
et rechercher IFI (candidose hépato-splénique...) ou
cause non infectieuse

Arrêt du ttt antibiotique

- Si persistance neutropénie et absence de fièvre à J5
 - faible risque: arrêt antibiotiques
 - haut risque: continuer \pm ...
- Si utilisation aminoside: arrêt après 2-3 jours

Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Diminuent la durée de la neutropénie, mais pas la durée de la fièvre, pas l'utilisation des anti-infectieux ni la mortalité

⇒ **Non recommandé**

- Utilisation: situations infectieuses non contrôlées et absence de sortie de neutropénie

Ablation du cathéter central

Critères cliniques	Critères microbiologiques
<p data-bbox="488 593 996 730">Signes cliniques d'infection</p> <p data-bbox="577 874 846 938">Tunnelite</p> <p data-bbox="465 1056 974 1120">Embolie septique</p> <p data-bbox="443 1257 996 1394">Hypotension post-mobilisation du KT</p>	<p data-bbox="1153 609 1854 842">Bactériémies à <i>Bacillus</i> sp, <i>Corynebacterium jeikeium</i></p> <p data-bbox="1220 874 1792 1024"><i>P. aeruginosa</i> et <i>Stenotrophomonas</i></p> <p data-bbox="1131 1056 1877 1120"><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p data-bbox="1243 1152 1758 1216"><i>S. aureus</i> ±, VRE</p> <p data-bbox="1321 1257 1680 1321"><i>Candida</i> sp.</p>

Prise en charge à domicile

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

Ciflox 750 mg X 2/ j + augmentin 1g x 3/j

