

Prise en charge des neutropénies fébriles

Amandine Le Bourgeois, Hématologie, Nantes
Serge Alfandari, Infectiologie, Lille/Tourcoing

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Amandine Le Bourgeois

Titre: Prise en charge des neutropénies fébriles

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Serge Alfandari

Titre: Prise en charge des neutropénies fébriles

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Basilea, Gilead, MSD, Pfizer OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription
à des congrès ou autres manifestations
Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Objectifs de l'atelier

- ▶ **Public concerné**
 - Référents en antibiothérapie, membres de l'équipe mobile d'infectiologie, Infectiologues travaillant en transversal, Hématologues, Oncologues
- ▶ **Pré-requis**
 - Connaissance des principes de l'antibiothérapie
- ▶ **Objectifs:**
 - Global:
 - Savoir proposer une prise en charge graduée d'une neutropénie fébrile
 - Détaillé:
 - Connaître les particularités physiologiques du patient neutropénique
 - Connaître les niveaux de risque d'infection bactérienne, fongique ou virale selon la pathologie sous jacente
 - Savoir différencier une neutropénie fébrile à bas risque ou à haut risque
 - Savoir quand élargir le spectre des antibiotique; quand évoquer une infection fongique
 - Savoir quand proposer un arrêt de l'antibiothérapie d'une neutropénie fébrile

Pour vous connaître

- ▶ Votre activité principale ?
 - Hématologue/Oncologue
 - Hygiéniste
 - Infectiologue
 - Microbiologiste
 - Réanimateur
 - Référent antibiotique

Pour vous connaître

- ▶ Votre lieu d'exercice principal ?
 - CHU/CLCC/HIA
 - CH/ESPIC avec service d'hématologie
 - CH/ESPIC sans service d'hématologie
 - Clinique
 - Autre

Pour vous connaître

- ▶ Votre niveau de confort sur la neutropénie fébrile ?
 - En gère quotidiennement ou presque
 - Donne des avis réguliers, plutôt sur de l'oncologie
 - Gère à peu près et vient voir s'il y a du nouveau
 - Stressé dès qu'un patient à moins de 1000 PNN et plus de 37°9

Neutropénie

▶ Les grades OMS de neutropénie

Grade	1	2	3	4
PNN (giga/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

▶ L'avis « hématologique » sur le risque

- < 500: +
- **< 100: +++**

▶ Importance de la durée de la neutropénie :

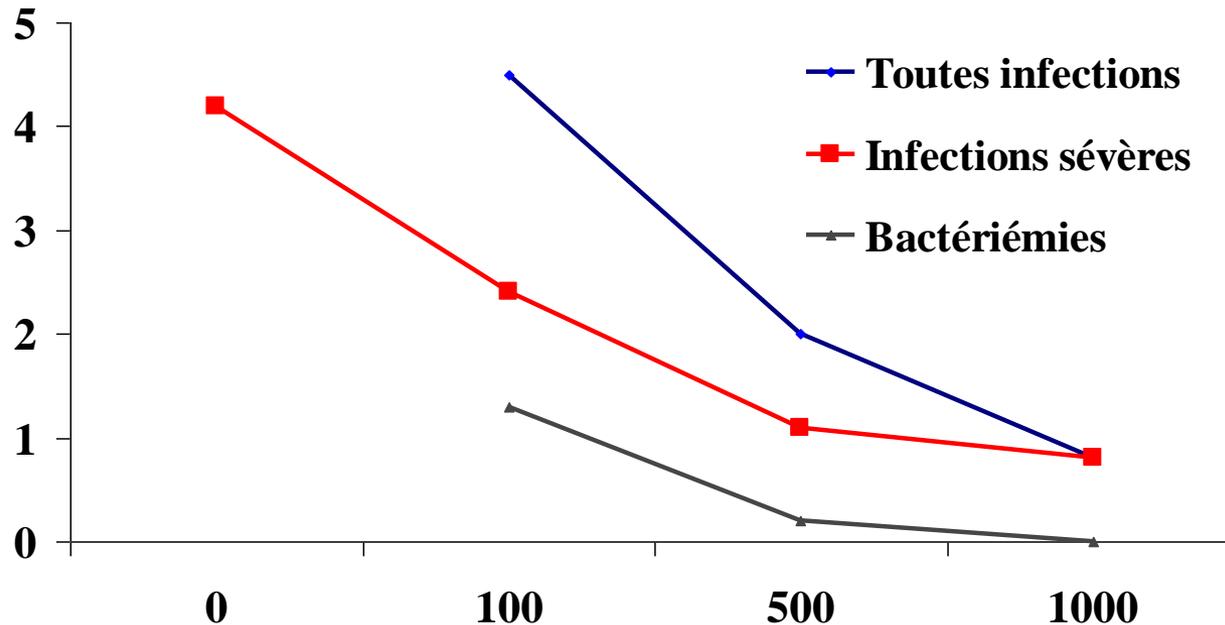
- Neutropénies courtes vs longues
- **Durée « critique » = 7 j**

Neutropénie fébrile

IDSA, CID 2002;34:730-51

- ▶ **Polynucléaires neutrophiles**
 - $< 500 \text{ mm}^3$ ou attendus < 500
- ▶ **Fièvre = température orale**
 - $> 38^\circ 3$ 1 fois ou $> 38^\circ \geq 1\text{h}$

Bodey, Ann Int Med, 1966;64:328-40



Modèles expérimentaux

- ▶ Animal neutropénique:
 - Infection plus fréquente
 - Infection plus rapide
 - Inoculum plus faibles
 - Point de départ digestif (translocation)
 - Peu de signes inflammatoires
 - DC plus fréquent

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

Fièvre au cours des neutropénies

- ▶ 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 ne poussent pas
 - L'examen clinique n'oriente pas
 - L'imagerie est normale
- ▶ Autres causes possibles :
 - Pathologie sous-jacente
 - Transfusions
 - Traitements

Fièvre au cours des neutropénies

▶ Fréquent

- Tumeurs solides: 13% des patients et 3,6% des cycles [Cullen et al NEJM 2005;353:988-98.](#)
- Leucémies/greffe: 70% des patients [Bucaneve et al NEJM 2005;353:977-87](#)

▶ Répété

- Tumeurs solides: 3% ont au moins 2 épisodes [Cullen et al NEJM 2005](#)
- Leucémies/greffe: 15% des patients [Akova et al CID 05](#)

▶ Rarement documenté

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

Fréquence des pathologies concernées

- ▶ **Cancers solides et lymphomes 2010/2011**
 - 233439 chimiothérapie dont 137978 pour nouveau diagnostic de cancer
 - Etude Française à partir du PMSI
 - Toutes NF sauf leucémies (dont LLC?) et greffe de CSH
- ▶ **Leucémies aiguës**
 - 3800 en 2012
 - Données InVS/SPF
- ▶ **Greffes de CSH en 2015**
 - 1936 allogreffes
 - 3023 autogreffes
 - (et 5746 greffes d'organes solides avec possibilité de NF chez certaines)

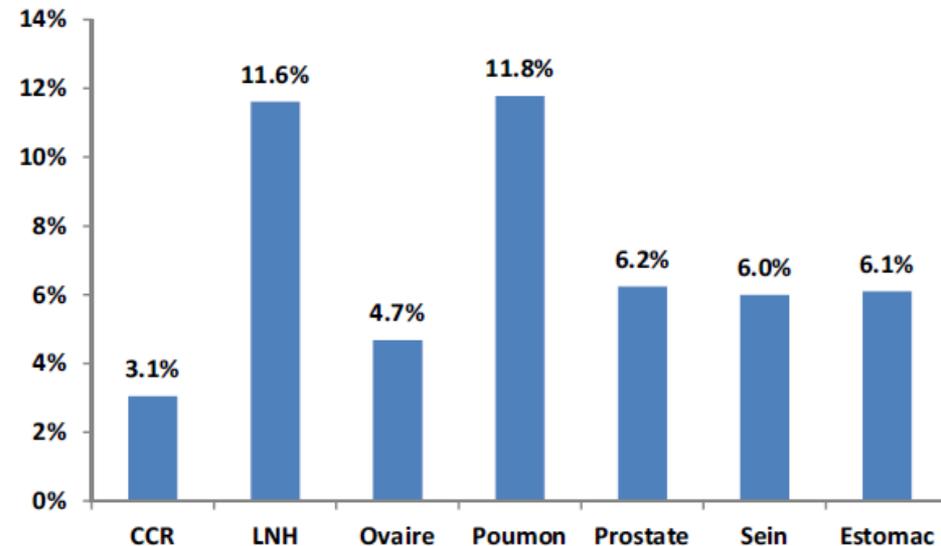
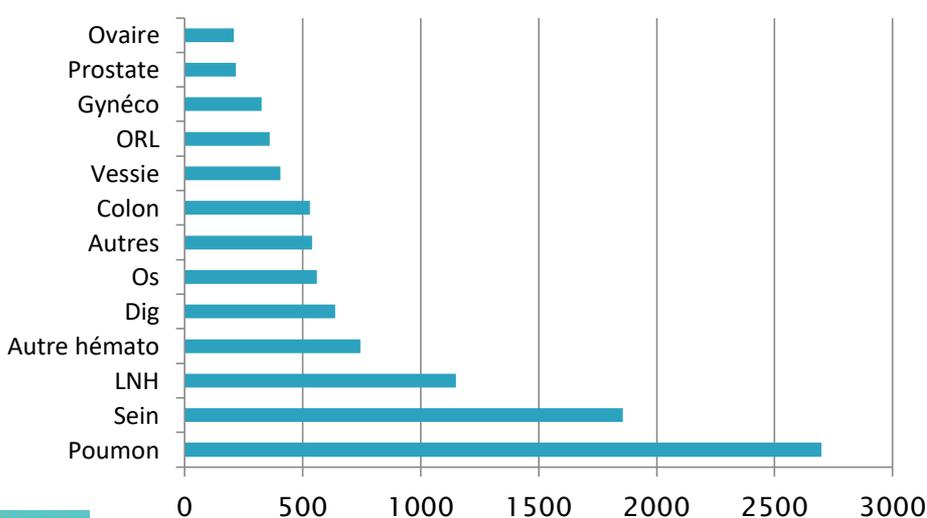
Freyer Bull Cancer 2016

Agence de la biomédecine rapport 2015

Fréquence épisodes fébriles

Freyer Bull Cancer 2016

- ▶ Estimation hospitalisations / NF à partir du PMSI
 - Hospitalisation pour NF dans les 30j après chimio en 2010/11
 - 10229 admissions pour NF (Incidence = 7,4%) dont 80% d'épisode unique



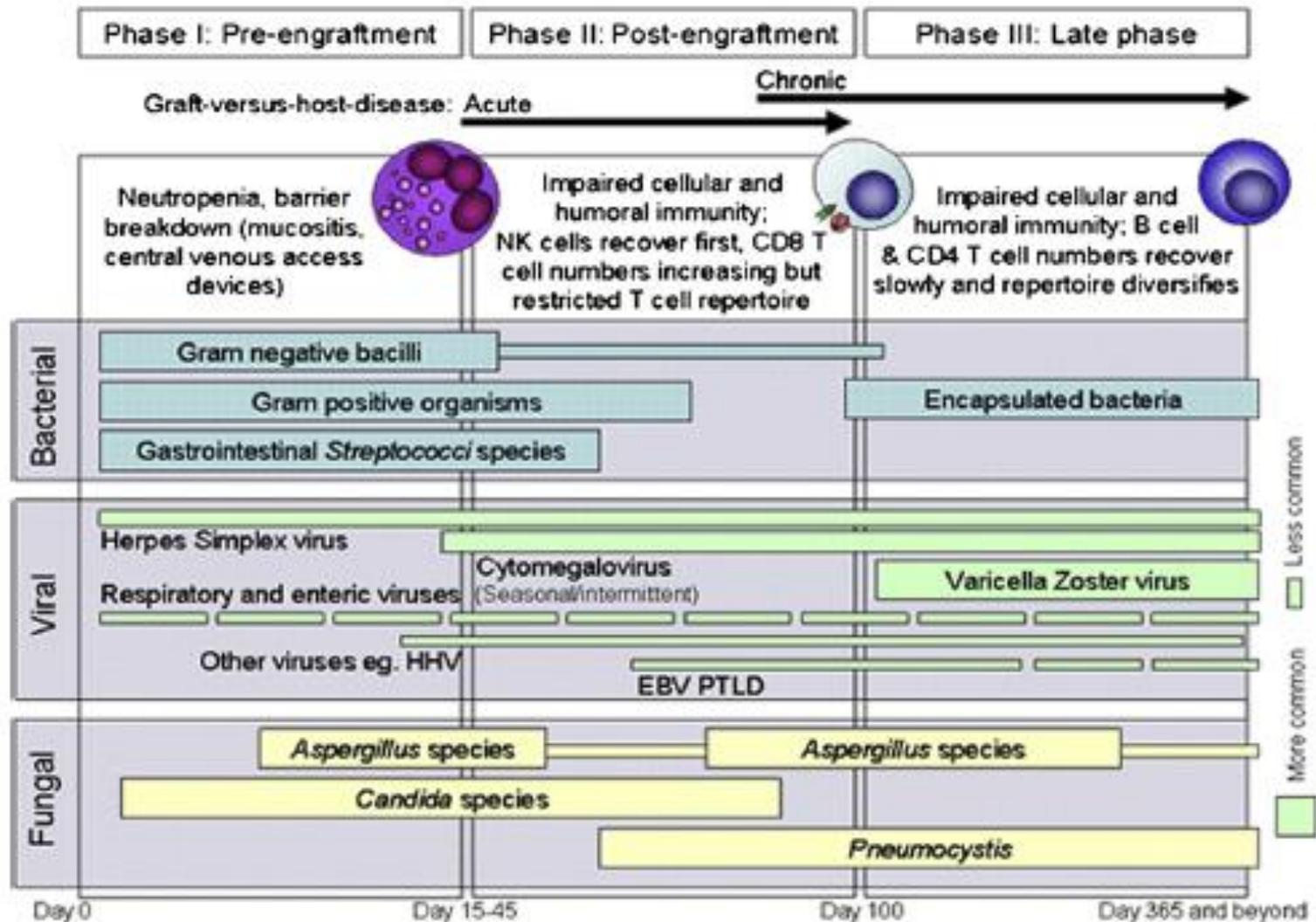
Fréquence épisodes fébriles

- ▶ Etude Italienne prospective, 19 centres – 2007 /2008
 - Toutes hémopathies, hors greffe
 - 869 NF/3197 patients: 58% de documentation

Pathologie	Patients	% T°	FUO	Bactérien	Fongique	IFI possibles	TT/évolutivité	Virus
LAM	861	69%	30%	27%	5%	6%	3%	1%
LAL	205	33%	11%	17%	1%	1%	2%	2%
LNH	953	14%	7%	5%	1%	0%	1%	0%
SMD	190	9%	4%	2%	1%	1%	1%	0%
MH	138	9%	5%	1%	0%	0%	3%	0%
MM	410	7%	4%	2%	0,20%	1%	0%	0%
LLC	172	6%	3%	0%	1%	1%	1%	1%
LMC	64	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
TE/Vaquez	204	1%	0,5%	0,5%	0%	0%	0%	0%
Total	3197	12%	386	331	59	62	48	12

A part, l'allogreffe de CSHP

ASBMT/EBMT/CDC/IDSA 2009



Complications NF

▶ Liées à l'infection

- Défaillance hémodynamique, cardiaque, rénale
 - Jusqu'à 25-30% en l'absence de traitement
- Mortalité
 - Jusqu'à 11%

Kuderer Cancer 2006

▶ Liées au cancer

- Retard dans le calendrier de chimio
- Poursuite avec une chimio sous optimale
 - Doses réduites
 - Molécules 2^{ème} choix

Vignette 1

- ▶ Patiente de 25 ans
 - Maladie de Hodgkin de bon pronostic
 - 1^{ère} cure d'ABVD (doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine)
 - + radiothérapie
 - Neutropénie attendue ~7j
- ▶ Pensez vous que cette patiente devrait recevoir une prophylaxie antibactérienne ?
 - A. Fluoroquinolones
 - B. Décontamination digestive non absorbable
 - C. Oracilline
 - D. Cotrimoxazole
 - E. Aucune

Antibioprophylaxie neutropénie

- ▶ 1 gros essai randomisé double aveugle
1500 patients, sein, poumon, testicule, lymphome
 - Levofloxacin vs placebo
 - Diminution absolue du risque de
 - Episodes fébriles 4.4%
 - Infection probable pendant le premier cycle 5.4%
 - Hospitalisation 3.6%
- ▶ 35 patients (/750) sous lévofloxacin ont évité 1 épisode fébrile
- ▶ Pas de différence significative sur:
 - Sepsis: 1% Lévo – 2% PCB
 - Décès: 0,5% dans chaque groupe
- ▶ Un épisode fébrile est évité en traitant 70 patients (par cycle)
- ▶ Pas d'évaluation des résistances

Antibioprophylaxie neutropénie courte: recommandations

▶ IDSA 2010, ASCO 2013:

- Non recommandé neutropénies courtes

Freifeld . CID 2011
Flowers. JCO 2013

▶ Sociétés espagnoles de MI et de cancéro

- Non recommandé

Virizuela Clin Transpl Oncol 2016

▶ Risques

- BGN FQ-R, autres pathogènes: SARM, BLSE, *C. difficile*
- Perte d'une classe pour le traitement probabiliste
- A adapter à l'écologie locale: pas si haut % de résistance

Averbuch. Haematologica 2013

Antibioprophylaxie neutropénie en France

- ▶ Controversée, et assez peu utilisée
 - Probablement en lien avec niveau de résistance aux FQ
 - Ex: bactériémies à BGN Sce Hématologie CHRU Lille 2017
 - 26% I/R quinolones
- ▶ Citée par une RFE récente
 - Prise en charge du neutropénique en réanimation (SRLF+GFRUP/SFAR/SFH/SF2H/SPILF)
 - **Une prophylaxie antibactérienne ne doit probablement pas être employé chez un patient neutropénique de réanimation (grade 2-, accord fort)**

Titecat M Données non publiées

Schnell AIC 2016

Vignette 2

- ▶ Patiente de 72 ans
- ▶ LLC
 - 3^{ème} cure Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide
 - A eu un épisode fébrile après sa 1^{ère} cure traité en ambulatoire par augmentin/ciflox, il y a 2 mois
- ▶ Appelle pour signaler nouvel épisode fébrile
- ▶ Vous:
 - A. Lui envoyez une ordonnance d'augmentin/ciflox
 - B. La faite venir en cs ou HdJ pour évaluation et si bonne tolérance, RAD avec augmentin/ciflox
 - C. La prenez en hospitalisation pour un TT par céfotaxime IV

L'estimation du risque

▶ Les classifications

- MASCC
- TALCOTT:
 - bas risque: patients ambulatoires, sans comorbidités avec cancer contrôlé
- CISNE

▶ Les critères « pragmatiques »

- Bas risque:
 - Neutropénie <7j, peu ou pas de comorbidités
- Haut risque
 - Neutropénie attendue longue > 7j et profonde (100PN)
 - Et/ou comorbidités significatives (hypoTA, altération neuro...)

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system)

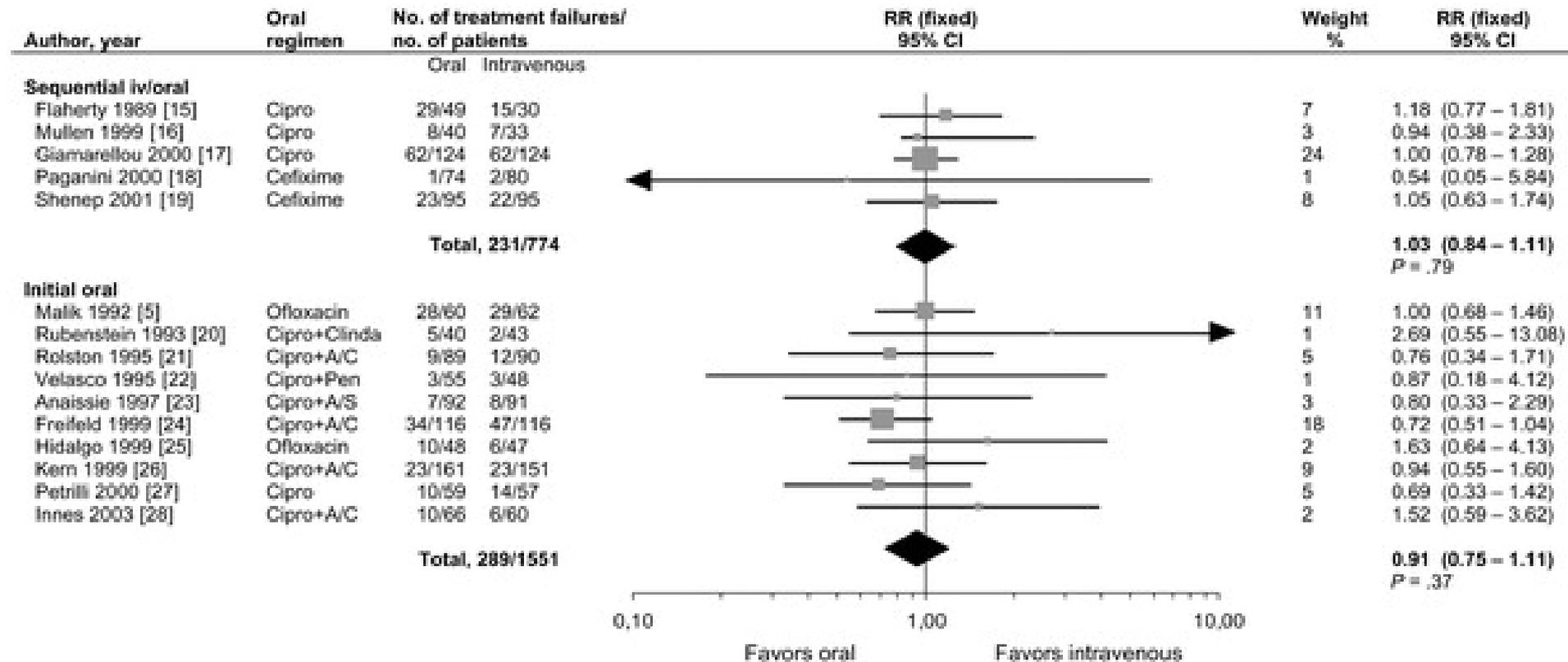
- < 60 ans: 2
- Ambulatoire 3
- Pas/peu de symptômes de NF 5
- Symptômes modérés de NF 3
- Pas d'hypoTA (>90mmHg) 5
- Pas de deshydratation 3
- Pas de BPCO 4
- Pas d'infection fongique antérieure 4
- ▶ **Score ≥ 21 = faible risque de complication**
 - VVP 94%

CISNE: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia

- ▶ ECOG performance status ≥ 2 2
- ▶ BPCO 1
- ▶ Cardiopathie chronique 1
- ▶ Mucite grade ≥ 2 1
- ▶ Monocytes < 200 1
- ▶ Hyperglycémie de stress 1

- ▶ Risque: faible (0) – intermédiaire (1 à 2) – élevé (≥ 3)

Oral ou IV: que des vieilles études, avec peu de BMR



Kern, CID 2006

Les questions si gestion ambulatoire en ville

- ▶ Quels prélèvements sont possibles ?
 - ECBU OUI
 - Hémoc souvent difficile
 - Antigénurie pas forcément relevant
- ▶ Quel(s) ATB peut on utiliser ?
 - Disponibles sur prescription de ville
 - Par HAD ou prestataire
- ▶ Quelle réévaluation ?
 - Evaluation à 48h ou avant
 - Education patient et sa famille

Quelle prise en charge: reco ASCO/IDSA 2017

- ▶ Patient à bas risque éligible au traitement oral
 - (selon un des scores, et une liste d'exclusion énorme)
- ▶ Molécules
 - Amox clav + (cipro ou lévo)
 - Clinda + (cipro ou lévo) si allergie BL
 - Autres choix, plutôt en H, si notion de résistance
- ▶ Timing
 - La 1^{ère} dose doit être donnée à l'hôpital
 - Le patient doit rester en observation \geq 4h
 - Si pas d'apyrexie à H48-72: hospitalisation

Taplitz JCO 2018

Quel bilan pour une NF dans les 6 semaines suivant une chimio ? reco ASCO/IDSA 2017

- ▶ Examen clinique
- ▶ Bilan initial
 - NFS
 - IUC
 - BH
 - Lactates
 - ≥ 2 séries hémocultures: 1 VP et 1 KT
 - Imagerie thoracique si signes respi
 - Prélèvements microbio orientés par la clinique
 - Ecouvillon grippe si période épidémique
- ▶ Objectif temporel
 - Evaluation sommaire dans les 15mn après triage
 - 1^{ère} dose ATB dans l'heure suivant le triage

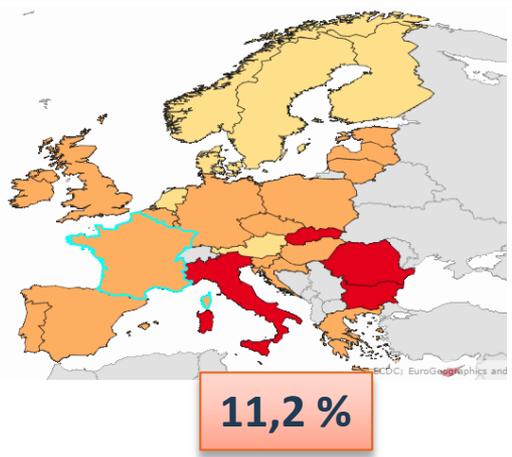
Taplitz JCO 2018

Adaptation locale des recommandations

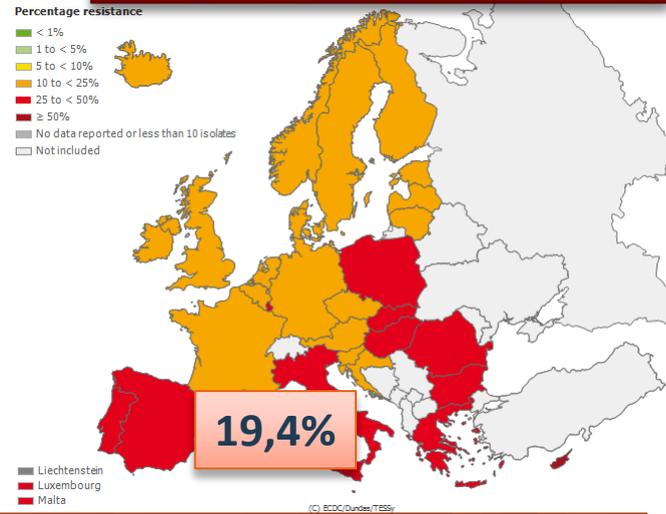
Doit-on tenir compte de la résistance aux
ATB en empirique?

Résistances en France / Europe 2016

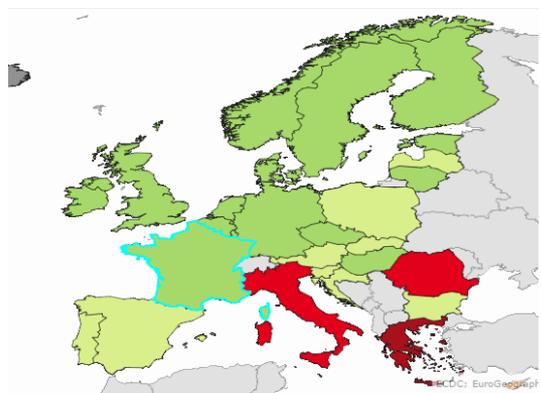
E. coli I/R aux C3G



E. coli I/R aux FQ

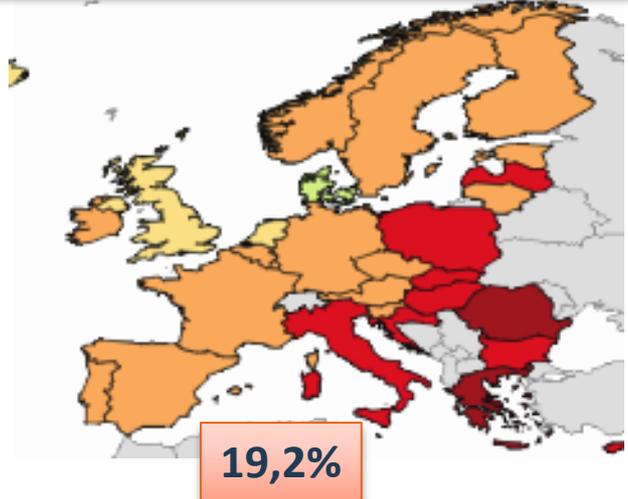


K. pneumoniae carbapénèmes R



0,9% F mais 67% Gr – 36% I

P. aeruginosa carbapénèmes I/R



Adapter à la situation locale: inf invasives

France 2016

- ▶ *E. coli* I/R C3G: 11,2%
- ▶ *E. coli* I/R FQ: 19,4%
- ▶ *P. aeruginosa* carba I/R: 19,2%

MdS Lille 2017

- ▶ *E. coli* I/R C3G: 6,8%
- ▶ *E. coli* I/R FQ: 25%
- ▶ *P. aeruginosa* carba I/R: 26,7%

165 bactériémies chez 149 patients

- 15 BMR (9,1%)
 - 8 BLSE/2 pyo / 89 Gram –
 - 5 SARM/62 CG+ (8,1%) et 10 SA (50%)

Antibiothérapie orale mais laquelle ?

► Cibler l'écologie locale

- Ex, en 2017: 29 bactériémies entre J0 et J4 (hors SCN))

% sensibilité	N=29
Augmentin	45%
Ceftriaxone	62%
Oflo	45%
Cipro	59%
Lévo	52%
Genta	66%
1 seule BLSE	

55% S augmentin + oflo
66% S augmentin + cipro
76% S augmentin + lévoflo

Choix 2018

Augmentin 1-2 g 3 fois/J

Lévoflo 500 mg /J

Fusil à 1 coup ?

Evaluation

Si toujours fébrile à 48h/ 72h ATB  HOSPITALISATION

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

Peut on autoriser anti pyrétiques?

- Oui si pas de prise systématique et contrôle température avant prise et après début antibiotiques
- NON si mauvaise compréhension du patient et famille

Est-ce que ça marche dans la vraie vie ?

- ▶ Etude prospective urgences IGR – tumeurs solides et NF
 - Gr 1: MASCC ≥ 21 , pas de foyer, entourage à domicile
 - Retour à domicile et AUG/CIP
 - Gr 2: MASCC < 21 ou anomalies clinique ou biologique
 - Haut risque: signes de gravité
 - Hospitalisation et ATB IV (TZB ou FEP)
 - Bas risque: anomalies de gravité mineure
 - Hospitalisation et AUG/CIP (51%) ou CRO (49%)

Est-ce que ça marche dans la vraie vie ?

- ▶ 137 épisodes inclus
 - 26 ambulatoires:
 - 0 complication ou hospitalisations
 - 37 hospitalisés « haut risque »: DMS 7,7J
 - 6 (16%) complications dont 1 décès et 4 choc septiques
 - 74 hospitalisés « bas risque »: DMS 4,5J
 - 0 complication ou re hospitalisation après sortie
 - 9 (12%) modification ATB
 - entérocoque (2), pyo (1), SCNMR (1), ICD (1), persistance fièvre (3)

Cas clinique

Synopsis partie 1

- ▶ Mr H, âgé des 35 ans, est hospitalisé dans le service d'hématologie pour réalisation d'une chimiothérapie d'induction dans le cadre de la prise en charge d'une LAM à caryotype normal
- ▶ Le patient n'a pas d'antécédents infectieux significatifs
- ▶ Prophylaxie anti-infectieuse: Zelitrex et noxafil
- ▶ À J12 de son traitement d'induction, il présente un pic fébrile à 39,5°C, les constantes hémodynamiques sont stables, l'examen clinique est normal
- ▶ La NFS du jour est: leuco $<200/\text{mm}^3$, Hb 8.3g/dl, plq $25000/\text{mm}^3$
- ▶ Le bilan infectieux suivant est réalisé: 2 paires hémoc différentielles (KT, périph; aé/ana/mycosis), ECBU, radio thoracique

Q1: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ A: je ne débute pas d'antibiotiques en l'absence de documentation infectieuse, car les constantes hémodynamiques sont stables
- ▶ B: je débute une antibiothérapie par augmentin+ciflox
- ▶ C: je débute une antibiothérapie par tazocilline
- ▶ D: je débute une antibiothérapie par tazocilline+vancomycine
- ▶ E: je débute une antibiothérapie par tienam

R1: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ A: je ne débute pas d'antibiotiques en l'absence de documentation infectieuse, car les constantes hémodynamique sont stables

→ aplatie fébrile= urgence thérapeutique= antibiothérapie

probabiliste

R1: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ A: je ne débute pas d'antibiotiques en l'absence de documentation infectieuse, car les constantes hémodynamique sont stables

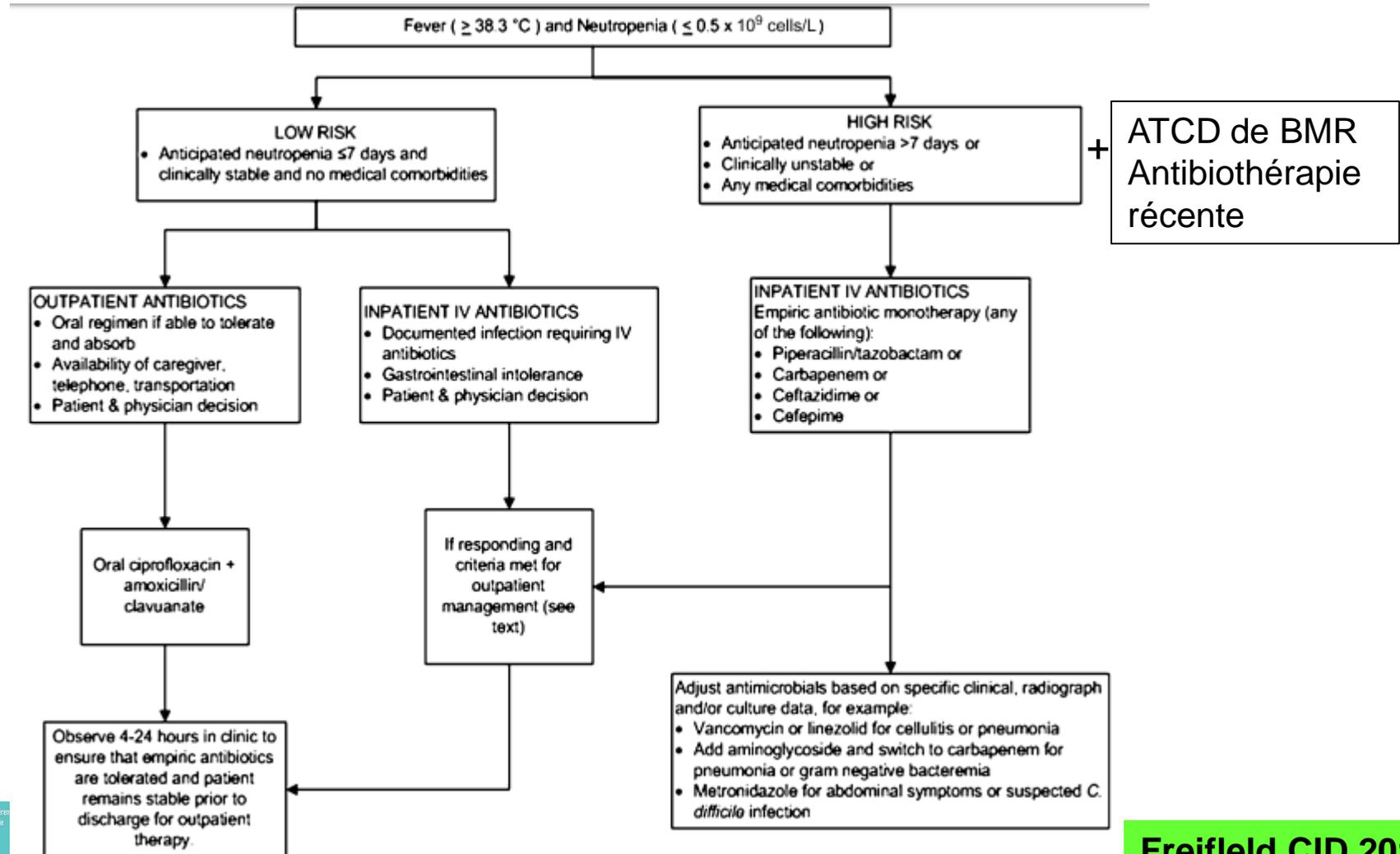
→ aplasie fébrile= urgence thérapeutique= antibiothérapie

probabiliste

- ▶ B: je débute une antibiothérapie par augmentin+ciflox

→ induction de LAM= aplasie de haut risque (durée d'aplasie > 7j)
= nécessité d'une antibiothérapie anti-BGN à large spectre incluant le Pyo

Arbre décisionnel de l'antibiothérapie en cas d'aplasie fébrile



R1: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ **A: je ne débute pas d'antibiotiques en l'absence de documentation infectieuse, car les constantes hémodynamique sont stables**

→ aplasie fébrile= urgence thérapeutique= antibiothérapie

probabiliste

- ▶ **B: je débute une antibiothérapie par augmentin+ciflox**

→ induction de LAM= aplasie de haut risque (durée d'aplasie > 7j)
= nécessité d'une antibiothérapie anti-BGN à large spectre incluant le Pyo

- ▶ **C: je débute une antibiothérapie par tazocilline**

- ▶ **D: je débute une antibiothérapie par tazocilline+vancomycine**

→ pas d'indication à un anti-SRM

- ▶ **E: je débute une antibiothérapie par tienam**

→ à discuter en fonction de l'écologie locale de l'établissement
(stratégie d'escalade et désescalade ECIL 4)

Le choix de l'ATBttt: stratégie d'escalade vs désescalade: ECIL 4

Stratégie d'escalade

=ATB probabiliste ne couvrant pas BLSE, carbapénémase, BNF-multirésistant (fortum, tazo ou axepim)

→obj: épargne des pénèmes

-escalade = élargissement du spectre en cas de documentation infectieuse ou de dégradation clinique

-conditions requises:

- Absence de FDR d'infection à BMR
- Infection non compliquée
- absence d'infection ou colonisation à BMR
- Incidence faible de BMR dans le centre

FDR d'infection à BMR selon ECIL-4

- Sepsis sévère/ICU
- exposition ressentie à des C3G
- Infection nosocomiale
- Hospitalisation répétée ou prolongée
- Âge élevé/Sonde urinaire

FDR d'infection compliquée selon ECIL-4:

- Âge élevé
- Patient déjà hospitalisé, hospitalisation prolongée
- Sepsis sévère
- Location infectieuse à risque: pneumopathie, colite, KT
- comorbidités

Averbuch. Haematologica 2013

Le choix de l'ATBttt: stratégie d'escalade vs désescalade: ECIL 4

Stratégie de désescalade

=ATB probabiliste anti BGN multiR (Ex: penèmes +aminoside) +/- anti CGP multiR (Ex: vanco) (si FDR d'infection à anti CGP multiR)

-désescalade à 48-72h si pas de documentation de germe multiR

-conditions requises:

- Infection sévère, pneumopathie
- ATCD d'infection ou colonisation à BMR
- Incidence élevée de BMR dans le centre

FDR d'infection à CGP multi R

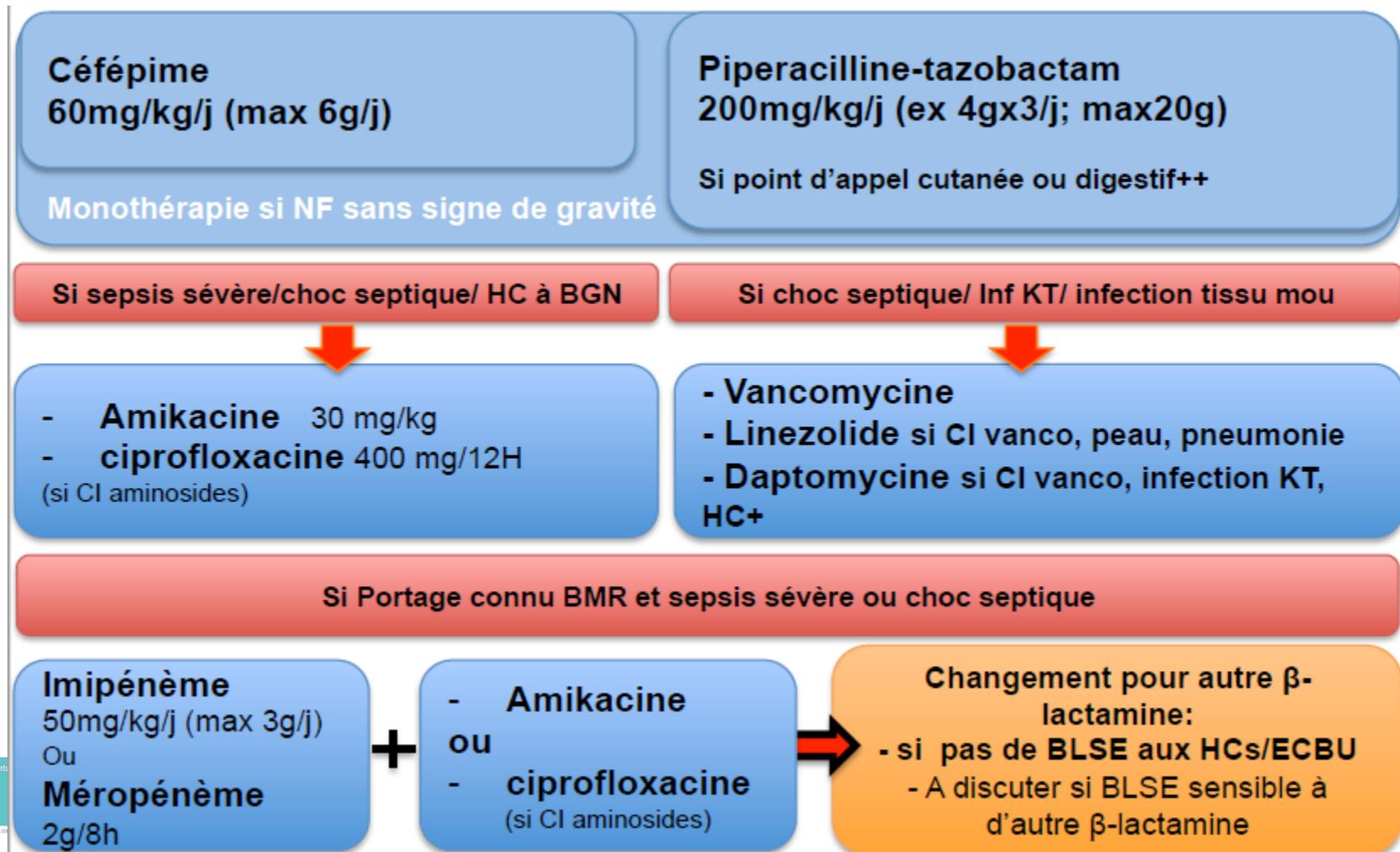
- Infection de la peau ou des tissus mous
- Suspicion d'ILC
- Colonisation à SAMR, ERV, pneumo peniR
- Sepsis sévère/ choc septique
- pneumopathie

Point clé: connaître l'écologie de son centre+++

→ Mais cut-off?

Averbuch. Haematologica 2013

Ex stratégie d'antibiothérapie pour aplasie de haut risque au CHU de Nantes



Possibilité de stratégie graduée (hors reco et nécessite suivi écologie), exemple Lille

Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2018

Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) ou 1^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Céfotaxime

1 g/8h si < 80 kg - 2 g/8h si > 80 kg

Sepsis (2 critères parmi: TAS \leq 100 - FR \geq 22 - confusion liée à l'infection) (ou ancienne définition sepsis grave = hypoperfusion et/ou défaillance d'organe) ou choc septique ou portage BMR dans les 12 mois ou HC BGN

Céfotaxime

2 g/8h

Perfusion continue préférable
Dose de charge 1à2g puis 1,5 à 3g/12h

+

Gentamicine

8 mg/kg/j - 1à3j

Levofloxacin si CI: 500mg/12h J1 puis 500mg/j - 1à3j

Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave ou choc septique et portage connu de BLSE dans les 12 mois

Méropénème

2 g / 8h

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j - 1 à3j

Cipro si CI 400mg/8h - 3j

Changement pour autre β -lactamine
si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre β lactamine

Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2018

Echec 1^{ère} ligne ou > 8j de neutropénie ou > 8j hospitalisation ou C3G dans les 3 mois

Pipéracilline-tazobactam

4g x 3 à 4/j

Ceftazidime

2g x3 à 4/j

Céfépime

2g x2 à 3/j

Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave ou choc septique ou HC BGN ou portage BLSE

Si choc septique/HC CG+/Inf KT/ceftazidime, ajouter:

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j - 1 à3j

Ciprofloxacine 400mg/8h si CI aminosides

+

Vancomycine

20à30 mg/kg charge 1à2h puis 30 mg/kg/j

Daptomycine 10 mg/kg/j si CI vanco, choc, HC+, 0 pneumonie

Linezolid 600 mg/12h si CI vanco et/ou peau/KT ou pneumonie

Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave et portage CONNU de BLSE dans les 12 mois

Méropénème

2 g / 8h

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j - 1 à3j

Cipro si CI 400mg/8h - 3j

Changement pour autre β -lactamine si pas de BLSE aux hémocs/ECBU si BLSE sensible autre β lactamine

RÉÉVALUATION A 72h

Réa et neutropénie fébrile même combat

- ▶ NF comme réa
 - Augmentation volume de distribution
 - Modifications clairance ATB
- ▶ Etude dans 68 réa de 10 pays Européens
 - $V_d \sim 2 \times$ volontaire sains / CL variable – Double des volontaires sains chez 25%
- ▶ Sous exposition B-lactamines
 - 20% en dessous de 50% $fT > CMI$
 - 50% en dessous de 50% $fT > 4 \times CMI$
- ▶ Guérison clinique: relation exposition/pronostic
 - 60 % si concentration $> 1 \times CMI$ pendant 50 % du temps entre 2 injections
 - 80 % si concentration $> 1,5 \times CMI$ pendant 50 % du temps entre 2 injections
- ▶ La limite en onco hémato
 - Surtout des KT monolumière
 - Risque incompatibilités solutions: flocculation, inactivation, etc.....

Conseils généraux

Monothérapie: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Association si sepsis (nouvelle définition), ancien sepsis grave/choc septique/suspicion BGN résistant/HC à BGN

- Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1ère ligne
Si **quinolone dans les 3 mois précédents (en TT ou prophylaxie): PAS de quinolone en probabiliste**
- Varier les molécules employées dans une même unité
- Se donner minimum 72h effectives d'antibiothérapie avant de conclure à un échec.

En cas d'**insuffisance rénale**, utiliser **www.sitegpr.com** pour ajuster les posologies

Modalités d'administration

- **Bêta-lactamines: perfusion prolongée si infection grave/CMI élevée/site d'accès difficile**
Toujours faire une dose de charge avec la dose unitaire habituelle à passer en 1 à 2h selon la molécule
Juste après, débiter la perfusion soit « étendue » (par ex: 4g en 4h toutes les 8h), soit « continue » (par ex: 6g/24h)
Le nombre de perfusions dépend de la stabilité de la dilution:
Dilutions stables 24h (tazocilline, aztreonam, témocilline, céfoxitine), 12h (céfotaxime), ou 8h (céfépime, ceftazidime)
Pas de perf prolongée pour augmentin, imipénème (dilution instable), ceftriaxone, ertapénèm (1/2 vie longue)
- **Aminoside:** 1 à 3 J max (passer en 30mn) Pic 30mn après perf (Objectif pic > 8-10 CMI: GNT > 20 mg/l, AMK > 60)
Résiduel uniquement si Ins rénale (objectif AMK < 2,5 - GNT < 0,5)
- **Fluoroquinolones** si CI aminosides: Arrêt à J3 max sauf légionellose (si pneumonie, rechercher antigénurie légionelle)
- **Anti-staph méti-R non** sauf: hémocs+ à CG+, suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, tunnelite), infection cutanée (cellulite, pas folliculite), choc septique, ceftazidime comme β -lactamine (peu active sur strepto)
 - Vancomycine: charge: 20 à 30 mg/kg selon gravité clinique (en 1h si 20, en 2h si 30, puis, 30 mg/kg/j en SAP/24h)
Dosage sérique à 24h puis ajuster la dose - Taux attendu: 8 fois la CMI du germe (si disponible), sinon > 20 mg/l
 - Linezolid (zyvoxid®): CI à la vancomycine (1ère ligne sur infection peau/tissus mous)
600 mg/12h - Durée de traitement maximum de 14j (neuropathies, NORB, cytopénies...). Attention aux résistances des SCN.
 - Daptomycine (cubicin®): CI à la vancomycine (bactériémies à StaphMR++, inactivé par le surfactant: jamais sur pneumonies)
10 mg/kg/24h en 60 mn. Surveillance CPK. Faible risque pneumopathie d'hypersensibilité

Molécules particulières

- Colimycine:** charge: 9MU en 1h puis, 12h après, 4,5 à 6 MU/12h. Associer 1à2 molécules selon ATBG. Intérêt: *P. aeruginosa* multi-R, ABRI, EPC.
- Ceftolozane/tazobactam:** pas en probabiliste. Charge 2gC/1gT puis 2gC/1gT en perfusion de 4h/8h. Intérêt: *P. aeruginosa* multi-R, BLSE (épargne carbapénèmes). Peu actif sur CG+.
- Ceftazidime/avibactam:** Pas en probabiliste. Charge 2gC/1gA en 2h puis 2gC/1gA en perfusion de 8h/8h. Intérêt: EPC. Peu actif sur CG+.
- Témocilline:** Pas en probabiliste. Charge 2g en 1h puis 6g en SAP sur 24h. Intérêt: céphalosporinases et BLSE (épargne carbapénèmes). Actif QUE sur BGN.
- Céfoxitine:** Pas en probabiliste. Charge 2g en 1h puis 6-8g en perfusion sur 24h. Intérêt: Coli BLSE (épargne carbapénèmes)
- Aztreonam:** Charge 2g en 1h puis 6-8g en perfusion sur 24h. Intérêt: allergie grave aux BL. Actif QUE sur BGN: toujours associer un anti CG+ en probabiliste.

Synopsis partie 2

- ▶ Vous débutez une antibiothérapie par tazocilline
- ▶ Tous les prélèvements bactériologiques reviennent stériles
- ▶ À 3 jours du début de l'antibiothérapie, le patient est toujours fortement fébrile, l'examen clinique reste normal ainsi que les constantes hémodynamiques

Q2: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ A: vous adoptez un stratégie d'escalade thérapeutique et switchez la tazocilline par du tienam
- ▶ B: vous ajoutez de la vancomycine à la tazocilline
- ▶ C: vous poursuivez la tazocilline en monothérapie
- ▶ D: vous débutez un traitement empirique antifongique par caspofongine
- ▶ E: vous demandez un TDM thoracique au patient en urgence

R2: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ A: vous adoptez un stratégie d'escalade thérapeutique et switchez la tazocilline par du tienam
 - pas d'indication à une escalade thérapeutique avec pénème car patient stable cliniquement et absence de documentation de BMR (ECIL 4)

R2: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ **A: vous adoptez un stratégie d'escalade thérapeutique et switchez la tazocilline par du tienam**
 - pas d'indication à une escalade thérapeutique avec pénème car patient stable cliniquement et absence de documentation de BMR (ECIL 4)
- ▶ **B: vous ajoutez de la vancomycine à la tazocilline**
 - pas d'indication à un traitement probabiliste par vancomycine

indication au traitement probabiliste anti-GP résistant aux pénicillines (ECIL 4):

- sepsis sévère/ choc septique
- colonisation à SARM, ERV, streptocoque résistant à la pénicilline
- suspicion d'ILC
- infection des tissus mous

R2: quelle est votre attitude thérapeutique

- ▶ **A: vous adoptez un stratégie d'escalade thérapeutique et switchez la tazocilline par du tienam**
 - pas d'indication à une escalade thérapeutique avec pénème car patient stable cliniquement et absence de documentation de BMR (ECIL 4)
- ▶ **B: vous ajoutez de la vancomycine à la tazocilline**
 - pas d'indication à un traitement probabiliste par vancomycine (cf slide précédente) (ECIL 4)
- ▶ **C: vous poursuivez la tazocilline en monothérapie**
- ▶ **D: vous débutez un traitement empirique antifongique par caspofongine**
- ▶ **E: vous demandez un TDM thoracique au patient en urgence**
 - poursuite tazocilline en monothérapie car patient stable, +++ essaie de documentation infectieuse (TDM thoracique) (ECIL 4)
 - pas de traitement préemptif par caspofongine car patient stable cliniquement, et sous prophylaxie par noxafil (dosage noxafil?)

Synopsis partie 3

- ▶ Vous poursuivez l'antibiothérapie par tazocilline
- ▶ Les nouveaux prélèvements infectieux restent stériles, le TDM thoracique ne retrouve pas d'argument pour une IFI, le dosage du noxafil est dans les objectifs
- ▶ À J4 du traitement par tazocilline, le patient devient apyrétique.
- ▶ Devant la persistance de l'apyréxie, à J7, vous vous posez la question d'arrêter l'antibiothérapie.
- ▶ Le patient est alors à J19 de son induction; NFS du jour: <200 leuco, plq 18000, hb 8,4

Recommandation d'arrêt d'antibiothérapie en cas de FUO: ECIL 4

- ▶ Selon l'ECIL 4 : arrêt d'antibiothérapie probabiliste en cas de FUO

si patient apyrétique au moins 48h et stable
cliniquement
+ayant reçu au minimum 72h d'antibiotique

quelque soit le taux de leucocyte et la durée attendue d'aplasie

→les récurrences de fièvre sont indépendantes de l'arrêt ou poursuite d'une ATBttt

→le risque de mortalité n'est pas supérieur en cas d'arrêt d'ATB en période d'aplasie

→objectif: épargne d'ATB pour limiter l'émergence de résistance

Mise en place des recommandations

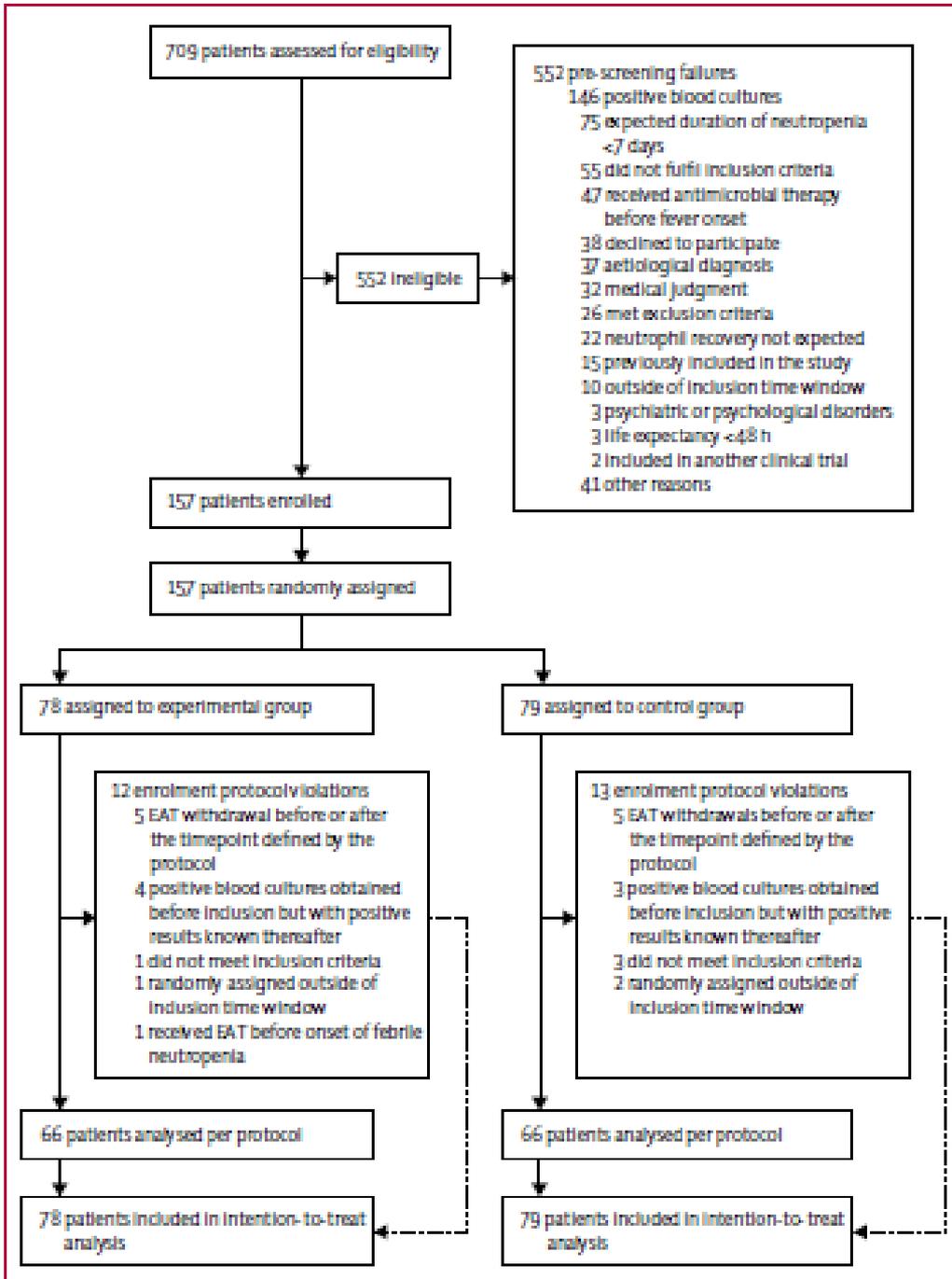
Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial



María de la Aguilar-Guisado, Ildelfonso Espigada, Almudena Martín-Peña, Carlota Gudiol, Cristina Royo-Cebrecos, José Falantes, Lourdes Vázquez-López, María Isabel Montero, Clara Rosso-Fernández, María de la Luz Martina, Rocío Parody, José González-Campos, Sebastián Garzón-López, Cristina Calderón-Cabrera, Pere Barba, Nancy Rodríguez, Montserrat Rovira, Enrique Montero-Mateos, Jordi Carratalà, José Antonio Pérez-Simón, José Miguel Cisneros

Lancet Haematol 2017
Published Online
November 15, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30211-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30211-9)

- ▶ Etude espagnole, multicentrique (6 centres), prospective, entre 2012 et 2016
 - critères d'inclusion:
 - patients adultes **d'hématologie** hospitalisés, **neutropénies de haut risque**
 - fièvre sans documentation microbiologique
 - **FUO ou fièvre avec point d'appel clinique** (Ex: pneumopathie non documentée), **y compris si signe de gravité initial**
 - critères d'exclusion: ATB antérieures, documentation microbiologique
- ▶ **ATBttt probabiliste selon recommandations locales c**
 - β -lactamine anti-pseudomonas \pm 2^{ème} ATB (aminoside, quinolone, glycopeptide)
- ▶ **Randomisation 2 groupes (1:1)**:
 - Groupe expérimental: arrêt ATB selon ECIL4: stop ATB après **>72h d'apyrexie**, résolution des symptômes cliniques, normalisation des constantes
 - Groupe standard: poursuite antibiottt jusqu'à PNN>500 + critères Gr expérimental



-obj principal: nbre de jour d'épargne en ATB (nbre de jour du follow-up (28j)-nbre de jour d'ATB)

-analyse en ITT pour répondre à l'objectif principale = patients randomisés: n= 78 vs 79

-analyse per-protocole pour évaluation de l'efficacité et safety: n=66 vs 66

-analyse per-protocole modifié: patients toujours en aplasie après l'obtention de l'apyrexie et la résolution des symptômes cliniques: n=36 vs 30

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)
Sex		
Male	36 (46%)	43 (54%)
Female	42 (54%)	36 (46%)
Age, years	52 (42-61)	54 (39-63)
Haematological disease and treatment		
Acute leukaemia	40 (51%)	31 (39%)
Induction or reinduction	24 (31%)	18 (23%)
Other chemotherapy	8 (10%)	6 (8%)
Autologous HSCT	3 (4%)	3 (4%)
Allogeneic HSCT	5 (6%)	4 (5%)
Lymphoma	23 (29%)	29 (37%)
Chemotherapy	5 (6%)	5 (6%)
Autologous HSCT	17 (22%)	23 (29%)
Allogeneic HSCT	1 (2%)	1 (1%)
Chronic lymphocytic leukaemia	2 (3%)	0
Chemotherapy	2 (3%)	0
Multiple myeloma	7 (9%)	14 (18%)
Chemotherapy	0	1 (1%)
Autologous HSCT	6 (8%)	13 (16%)
Allogeneic HSCT	1 (1%)	0
Myelodysplastic syndrome	2 (3%)	0
Allogeneic HSCT	2 (3%)	0
Severe aplastic anaemia	0	1 (1%)
Immunosuppressive treatment	0	1 (1%)
Other diagnosis	4 (5%)	4 (5%)
Chemotherapy	1 (1%)	-
Autologous HSCT	3 (4%)	4 (5%)
Summary of treatments		
Chemotherapy or immunosuppressive therapy	39 (50%)	31 (39%)
Autologous HSCT	29 (37%)	43 (54%)
Allogeneic HSCT	9 (12%)	5 (6%)
G-CSF treatment	29 (37%)	29 (37%)
Days of neutropenia before fever onset	2.5 (1-7)	2 (1-4)

Data are n (%) or median (IQR). HSCT=haemopoietic stem-cell transplantation. G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor.

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)	Between-group absolute difference (95% CI)	p value
Source of fever				
Unknown	31 (40%)	32 (41%)	0.8% (-14.6 to 16.1)	0.92
Oral mucositis	14 (18%)	17 (22%)	3.5% (-8.9 to 16.0)	0.57
Abdominal	15 (19%)	15 (19%)	0.3% (-12.1 to 12.6)	0.97
Pulmonary	7 (9%)	2 (3%)	6.4% (-0.8 to 13.7)	0.10
Perianal	2 (3%)	5 (6%)	3.7% (-2.7 to 10.2)	0.44
Other	11 (14%)	6 (8%)	6.5% (-3.2 to 16.2)	0.19
Median neutropenia duration, days	14 (9.5-24.0)	11 (8.0-21.3)	-1.6 (-4.1 to 1.0)	0.13
Neutropenia at EAT withdrawal	41 (53%)	8 (10.1%)	42.5% (28 to 57)	<0.0001
Recurrent fever (at least one episode)	11 (14%)	14 (18%)	3.6% (-7.8 to 15.1)	0.54
Infections per 1000 patient-days* (N)				
Bacteraemia	4.2 (9)	6.6 (14)	2.5 (-2 to 6.8)	0.29
Invasive fungal infection	1.9 (4)	4.7 (10)	2.8 (-0.4 to 6.2)	0.12
Adverse events per 1000 patient-days* (N)				
Serious adverse events per 1000 patient-days* (N)	5.1 (11)	12.7 (27)	7.6 (1.9 to 13.2)	0.0087

Data are n (%), median (IQR), or mean (95% CI), unless otherwise stated. Between-group absolute differences were calculated with mean values, percentage differences, and 95% CI. EAT=empirical antimicrobial therapy. *During the follow-up period.

Table 2: Febrile neutropenia episodes in the intention-to-treat population

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)	Between-group absolute difference (95% CI)	p value
Intention-to-treat population				
Number of patients (%)	78 (100%)	79 (100%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	16.1 (6.3)	13.6 (7.2)	-2.4 (-4.6 to -0.3)	0.026
Safety variables				
Crude mortality	1 (1.3)	3 (3.8)	NA	0.62
Days of fever	5.7 (5.0)	6.3 (5.9)	0.5 (-1.2 to 2.3)	0.53
Per-protocol population				
Number of patients (%)	66 (85%)	66 (84%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	16.9 (5.8)	13.0 (7.2)	-3.8 (-6.1 to -1.6)	0.0010
Safety variables				
Crude mortality	0 (0)	2 (3)	NA	0.49
Days of fever	5.9 (5.1)	6.7 (6.1)	0.86 (-1.1 to 2.8)	0.38
Modified per-protocol population				
Number of patients (%)	36 (46%)	30 (38%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	17.5 (6.4)	11.3 (7.0)	-6.4 (-9.7 to -3.0)	0.0003
Safety variables				
Crude mortality	0 (0)	0 (0)	NA	1.00
Days of fever	4.9 (5.4)	5.4 (6.3)	0.5 (-2.4 to 3.4)	0.72

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. EAT= empirical antimicrobial therapy. NA= not applicable.

Table 3: Efficacy and safety endpoints

Conclusion:

- faisabilité de la stratégie d'arrêt d'ATB selon recommandation ECIL4
- récurrence d'épisodes fébriles comparables entre les 2 groupes sans sur-risque dans le groupe expérimental
- stratégie permettant une épargne thérapeutique
- tendance à une diminution d'incidence d'infection (candidose) lors du suivi

Stratégie d'arrêt d'ATB en cas de FUO au CHU de Nantes

Aplasia fébrile de haut risque, en première ligne d'ATB

Situation clinique requise

- 1/ absence de documentation infectieuse (sinon traitement la durée d'ATBttt recommandée puis stop)
- 2/ résolution des signes cliniques si présents au moment de l'apparition de la fièvre et normalité des constantes hémodynamiques et respiratoires
- 3/ absence de signe de gravité initialement (nécessité de mettre des aminosides)

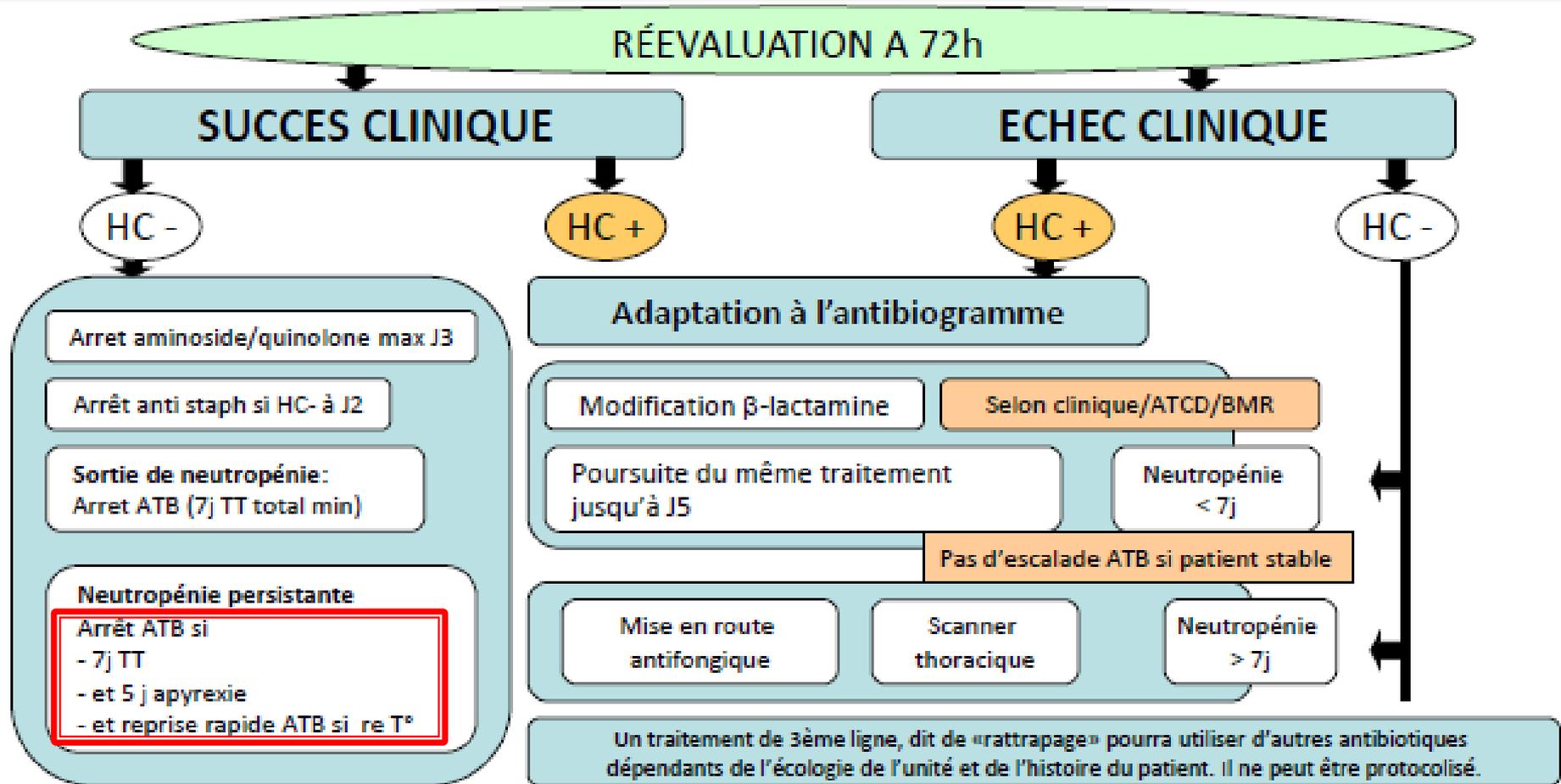
ATB préalable

- 4/ le patient doit avoir reçu au moins 72h d'ATB (le temps de récupérer les différents prélèvements microbiologiques)
- 5/ le patient doit être apyrétique depuis au moins 48h

Arrêt de l'ATB probabiliste (y compris si pénème) quelque soit le chiffre de PNN

Reprise immédiatement de l'ATBttt si récurrence de la fièvre avec stratégie de descente thérapeutique (Ex si arrêt de la taz, début tienam si fièvre (risque BLSE) avec descente à la taz à 48h selon recommandation)

Stratégie d'arrêt d'ATB en cas de FUO au CHU de Lille



Cohorte Triple A

Arrêt des Antibiotiques en Aplasie

- ▶ Aout 2014 – octobre 2017
 - 195 patients avec chimio intensive pour LAM (hors rechutes/rattrapage)
 - 45 séjours sans épisode fébrile (27 patients)
 - 35 non évaluables car passage en réanimation pour SG/CS
 - 115 épisodes de NF non grave
 - 66 sans triple A
 - 30 sortie de neutropénie avec J7 ATB
 - 18 absence d'apyrexie
 - 18 non respect de la politique
- ▶ 49 épisodes avec arrêt des ATB
 - Durée médiane ATB 10j [7-16]
 - Succès = 39 (79,6%)
 - Jours de neutropénie sans ATB = 5j [2-8,5]
 - Echec = 10 (80,4%)
 - Reprise thermique: 5,5J [3-7,5]
 - Aucun DC, SG, CS, transfert en réa

Epargne 234 J ATB

Conclusion

- ▶ La neutropénie fébrile est compatible avec le bon usage des antibiotique
- ▶ Discutez avec vos hématologues et vos oncologues
- ▶ Suivez votre écologie locale