

Epidémiologie bactérienne des neutropénies fébriles

F. JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Infection bactérienne chez le neutropénique fébrile

- Origine inconnue: majorité des cas (50-60%) (cliniquement et microbiologiquement)
- Cliniquement documentée dans 10% des cas, sans documentation bactériologique
- Fièvre microbiologiquement documentée dans 30-40% des cas: essentiellement hémocultures (95%)

(F. Blot, Réanimation, 2003)

Notion de niveau de risque

- Profondeur de la neutropénie
- Rapidité d'installation
- Durée de la neutropénie

Neutropénie courte (7-10j) induite par la chimiothérapie favorise:

- infection à **BGN** (origine digestive)
- infection à **CGP** (origine ORL ou cutanée)

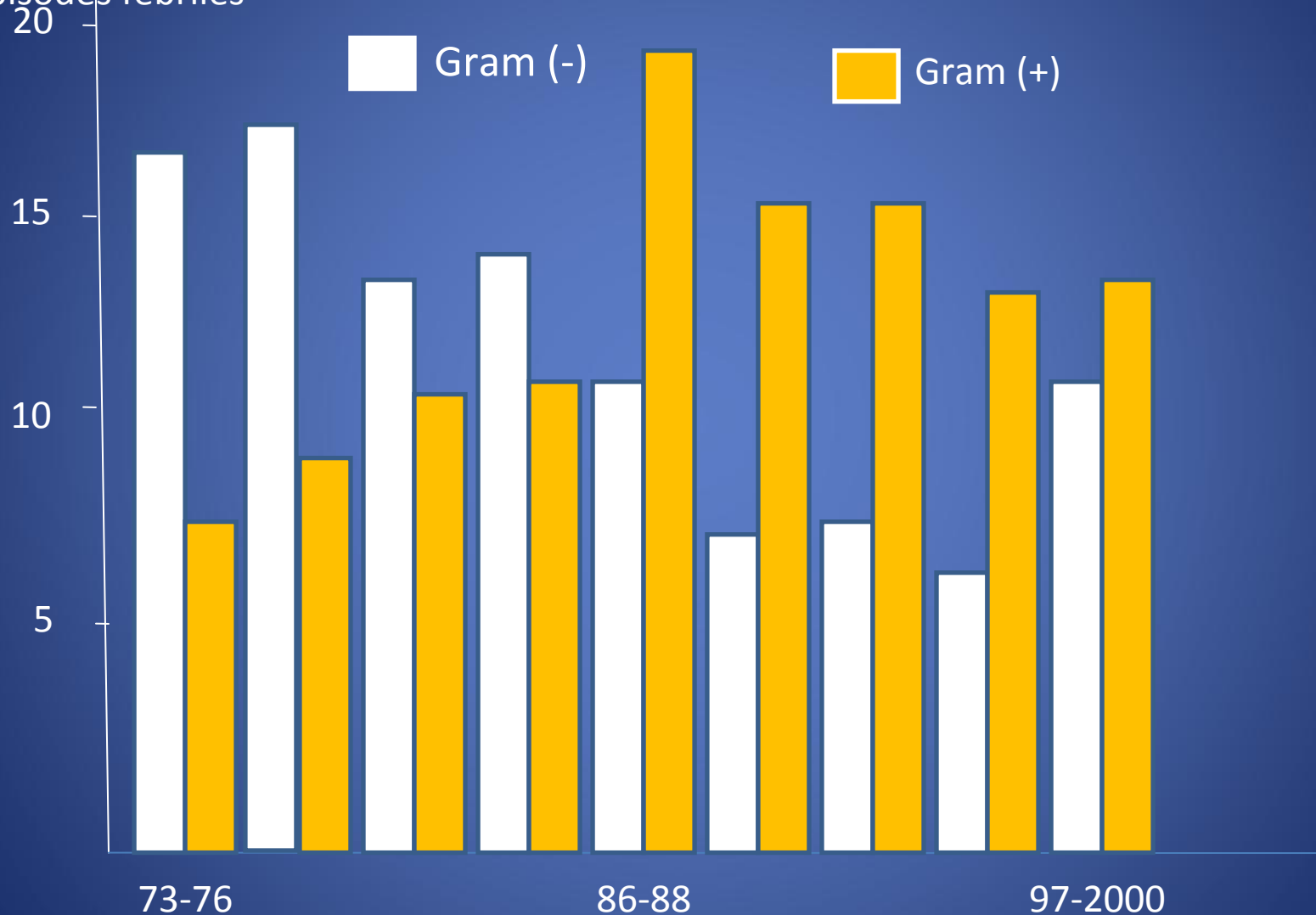
Neutropénie prolongée (> 10j), prédispose en outre aux aspergilloses et candidoses

Fièvres microbiologiquement documentées

- Inversion (depuis 15 ans) des proportions BGN/CGP
 - années 80: 2/3 de BGN
 - essais récents: jusqu'à 70% CGP
(FQ, KT centraux, mucites, aracytine, IPP)
- BGN anaérobies: rares (3%) *Capnocytophaga sp* (asplénie)
- Tuberculose: très rare (0.2%)

Essais EORTC: bactériémies monomicrobiennes

% Episodes fébriles



73-76

86-88

97-2000

Bactériémies et neutropénies (USA)

	Nombre de patients (%)					
Micro - organismes	1995 N = 390	1996 N = 556	1997 N = 508	1998 N = 451	1999 n = 336	2000 N = 411
Gram (+)	61.8	61	52.6	55.7	59.8	75.9
Gram (-)	21.5	27.7	28.5	36.4	29.8	14.4
Anaérobies	1.8	2.3	9.4	2.2	2.4	1.5
champignons	14.9	9	9.4	5.8	8	8.3

Le profil épidémiologique est-il faussé?

- 45 à 75 % d'infections à CGP , souvent **uniquement documentées par hémoculture**, mais seuls 15 – 40 % des patients neutropéniques font une bactériémie (souvent à CGP)
- Les autres sites (respiratoires, urinaires, GI, tissus mous): souvent à **BGN ou polymicrobiens**, rarement pris en compte.
- Les proportions d'infections polymicrobiennes sont souvent méconnue dans les études (environ 27 % au ACC, Houston). Parmi elles, **80 % comptent au moins un Gram(-) et 33 % QUE des Gram(-)**.
- Si on considère TOUS les sites, mono et polymicrobiens, le taux d'infections monomicrobiennes a CGP : **70 % -> 50%**
- **Conséquences pour la vancomycine?**

Table 2. Bacterial causes of febrile episodes in neutropenic patients.

Gram-positive cocci and bacilli	<i>Legionella species</i>	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
<i>Staphylococcus species</i>	<i>Moraxella species</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
Coagulase-positive <i>Staph</i>	<i>Eikenella species</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Coagulase negative <i>Staph</i>	<i>Kingella species</i>	<i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>Streptococcus species</i>	<i>Gardnerella species</i>	<i>Methylobacterium species</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Shigella species</i>	Anaerobic cocci and bacilli
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Erwinia species</i>	<i>Bacteroides species</i>
<i>Escherichia colia</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Clostridium species</i>
<i>Klebsiella species</i>	<i>Hafnia species</i>	<i>Fusobacterium species</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Flavimonas oryzihabitans</i>	<i>Propionibacterium species</i>
<i>Enterobacter species</i>	<i>Achromobacter xylosox.</i>	<i>Peptococcus species</i>
<i>Proteus species</i>	<i>Edwardsiella species</i>	<i>Veillonella species</i>
<i>Salmonella species</i>	<i>Providencia species</i>	<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Morganella species</i>	
<i>Acinetobacter species</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Capnocytophaga species</i>	
<i>Citrobacter species</i>	<i>Alcaligenes xylooxidans</i>	
<i>Flavobacterium species</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	
<i>Chromobacterium species</i>		
<i>Pseudomonas species</i>		

Hughes, CID, 2002: IDSA guidelines

Neutropénie fébrile et épidémiologie française

- Etude multicentrique: n = 513 (2005)
 - fièvre origine inconnue: 59%
 - cliniquement documentée: 8%
 - microbiologiquement documentée: 33%
(88 % bactériémies)
- *Cocci Gram (+)*: 21 % - streptocoques: 7.8 %
 - SCN: 10.1 %
 - *S. aureus*: 2.7
- *Bacilles Gram (-)*: 11 % - *E. coli*: 5.8 %
 - *P. aeruginosa*: 2.5 %

(Cordonnier, CID, 2003)

Neutropénie fébrile et épidémiologie française: Lille 2006

	N = 164	
Gram positif	105	(64%)
SCN	74	70 % meti-R
<i>S. aureus</i>	5	0 % meti-R
Streptocoques	26	
Gram négatif	56	(34 %)
Entérobactéries	37	
<i>E. coli</i>	24	56% sauvages 2BLSE
Non fermentants	19	
<i>P. aeruginosa</i>	15	0 % sauvage
Anaerobies	1	

N. Lemaître, Alfandari 2007

Neutropénies fébriles et streptocoques

- Augmentation importante des bactériémies à *Streptocoques viridans*. Exemples:
 - 1/10000 admissions en 1972 vs 49/10000 admissions en 1990. (*Elting, CID, 1992*)
 - 30% des bactériémies chez les neutropéniques (étude suisse) (*Bochud, CID, 1994*)
 - 17% de 200 patients pour greffes de moelle (*Bilgrami, Bone Marrow Transplant, 1998*)
 - *Idem* pour 12% de 320 patients (Espagne) (*Martino, Acta haematol., 1995*)
 - 4.7 % de 513 patients. (*Cordonnier, CID, 2003*)

(*Tunkel, CID, 2003*)

Streptocoques *viridans*

- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus oralis*
- *Streptococcus sanguis*
- *Streptococcus gordonii*
- *Streptococcus crista*
- *Streptococcus salivarius*
- *Streptococcus mutans*
group
- *S. mutans*

Streptococcus sobrinus
Streptococcus cricetus
Streptococcus ferus
Streptococcus macacae
Streptococcus downei
Streptococcus rattus
Streptococcus intermedius
Streptococcus constellatus
Streptococcus anginosus
Streptococcus vestibularis
Streptococcus parasanguis
Gemella morbillorum

(Tunkel, CID, 2003)

Neutropénies fébriles et bactéries multi-résistantes

Gram positif

- *S. aureus*: SARM (-> 50%)
- SCN: 70-90% méti-R
- *S. viridans*: R pénicillines
- Entérocoques: ERG (USA:30%)
- Pneumocoques: 50 % PSDP
- *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus* : vanco R
- Augmentation tolérance vancomycine chez Gram+

Gram négatif

- *E. coli*, *Klebsiella sp*,
Entérobacter sp,
Citrobacter sp, *P. aeruginosa*,
S. maltophilia,
Acinetobacter sp
- R beta-lactamines:
BLSE, CHN,
carbapénèmases
- R fluoroQ: efflux

A black and white electron micrograph showing several chains of spherical bacteria, characteristic of Streptococcus species. The bacteria are arranged in multiple parallel chains of varying lengths, with some individual cells also visible. The background is dark, making the light-colored bacterial structures stand out.

Streptococcus :

- pneumoniae

- autres

Resistance pneumocoque (réa)

Antibiotiques	Taux de résistance (vraie)
Amoxicilline	1
C3G (cefotaxime, ceftriaxone)	# 0
Macrolides	50 et 80
FQ (levofloxacin, moxifloxacin)	+/- 1
Glycopeptides	0
Rifampicine	0
Pristinamycine	0

JP Bedos, Outcome Réa 2008

Résistance *S. viridans* (Rolston, CID, 2005)

- 50-60 % : sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI > 0.25 mg/l)
- 20 % : résistance à haut niveau (CMI > 2 mg/l)

A microscopic image showing a cluster of spherical bacteria, likely Staphylococcus sp., stained purple. The bacteria are arranged in a dense, irregular cluster. The background is light and slightly blurred.

Staphylococcus sp

Antibiotiques actifs sur *S. aureus*

	% de sensibilité chez		<i>Références InVS et</i>
	Meti -R	Meti-S	
Gentamicine	86.5	98	<i>R. Bismuth, Antibiogramme, 2006</i>
Synergistines	96	100	<i>ONERBA 2004</i>
Fluoroquinolones	7	92	<i>Azay 2005</i>
Rifampicine	91	99	<i>Azay 2005</i>
Acide fusidique	92	96	<i>V. Cattoir, Antibiogramme,2006</i>
Fosfomycine	95.3	99.5	<i>V. Cattoir, Antibiogramme,2006</i>
Vancomycine	99-100		<i>R .Leclercq Antibiogramme 2006</i>
Teicoplanine			
Linezolide	100		

50-60 % des SCN sont méti-R
***S. haemolyticus* est Teico-R**

Entérobactéries

E. coli

	Sauvage	Pénicillinase haut niveau	BLSE	CHN
Aminopénicilline	S	R	R	R
+ IBL (Augmentin)	S	R	R	R
Carboxypénicilline	S	R	R	R
+IBL (Claventin)	S	R	SIR	R
Uréidopénicilline	S	R	R	R
+IBL (Tazocilline)	S	SIR	SIR	R
CIG+C2G	S	R	R	R
C3G + Aztreonam	S	S	R	R
Cefpirome Cefepime	S	S	R	S
carbapénèmes	S	S	S	S
FREQUENCES %	40	50	1-3	5

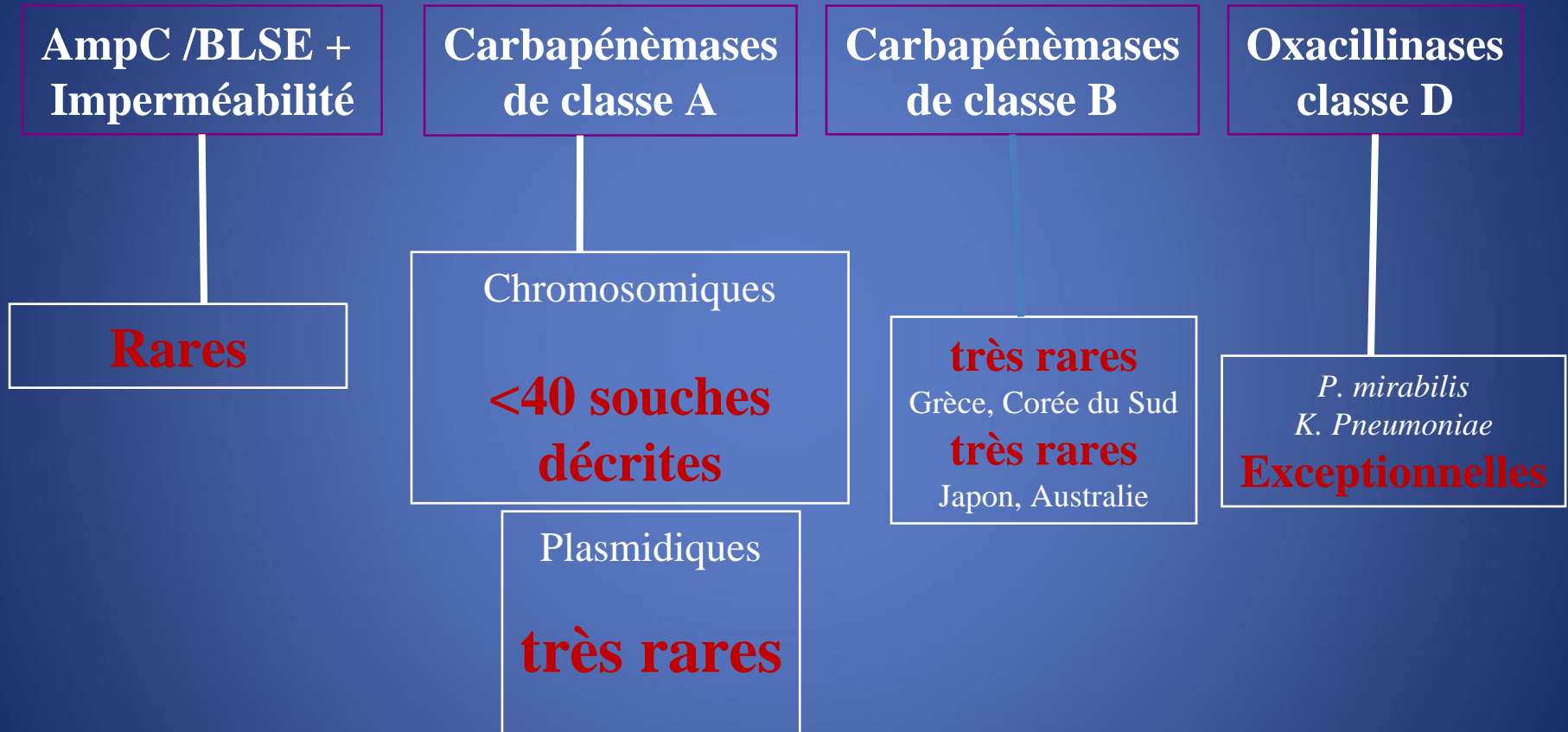
Klebsiella sp (et autres groupe 2)

	Sauvage	Pénicillinase haut niveau	BLSE	CHN
Aminopénicilline	R	R	R	R
+ IBL (Augmentin)	S	R	R	R
Carboxypénicilline	R	R	R	R
+IBL (Claventin)	S	SIR	SIR	R
Uréidopénicilline	I	R	R	R
+IBL (Tazocilline)	S	SIR	SIR	R
CIG+C2G	S	S	R	R
C3G + Aztreonam	S	S	R	R
Cefpirome Cefepime	S	S	R	S
carbapénèmes	S	S	S	S
FREQUENCES %	75	10	5-10	rares

Entérobacter sp (et autres groupe 3)

	Sauvage	Pénicillinase haut niveau	BLSE	CHN
Aminopénicilline	R	R	R	R
+ IBL (Augmentin)	R	R	R	R
Carboxypénicilline	S	R	R	R
+IBL (Claventin)	S	SIR	SIR	R
Uréidopénicilline	S	R	R	R
+IBL (Tazocilline)	S	SIR	SIR	R
CIG+C2G	R	R	R	R
C3G + Aztreonam	S	S	R	R
Cefpirome Céfépime	S	S	R	S
carbapénèmes	S	S	S	S
FREQUENCES %	40-60	10	10-40	20-30

Enterobacteriaceae: résistance aux carbapénèmes



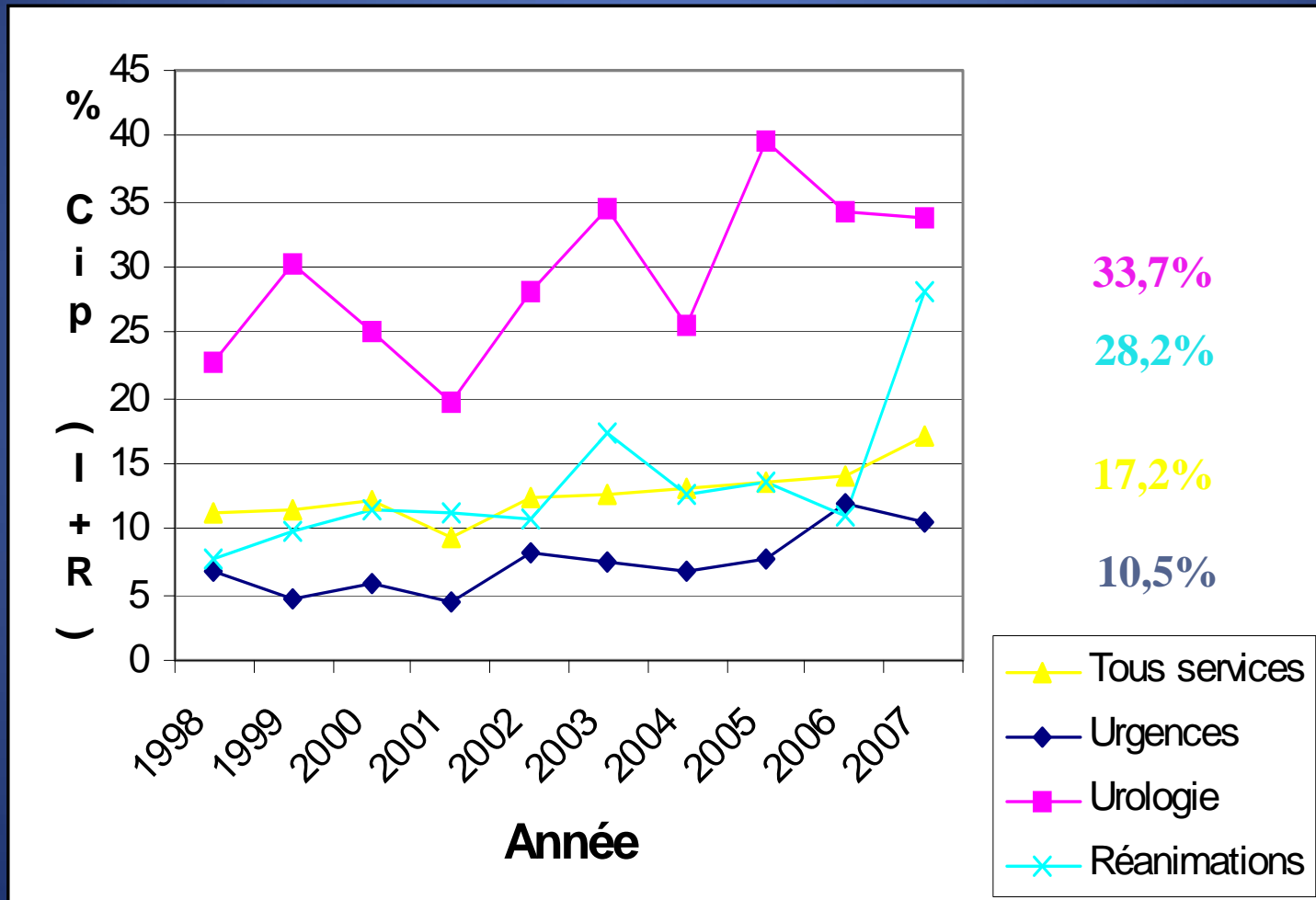
>98% des entérobactéries sensibles aux carbapénèmes

Entérobactéries et aminosides

	Amikacine	Gentamicine	Tobramycine
<i>E. coli</i>	100	98	98
<i>K. pneumoniae</i>	97	97	96
<i>K. oxytoca</i>	99	97	97
<i>C. freundii</i>	95	90	87
<i>E. aerogenes</i>	61	98	60
<i>E. cloacae</i>	98	86	85
<i>Proteus vulgaris</i>	99	99	99
<i>Serratia marcescens</i>	89	92	84

Entérobactéries et fluoroquinolones

Prévalence de *E. coli* Cip (I+R), C.H.U. Henri Mondor (1998-2007) par services





Fréquences

Mécanismes	Fréquences (%)
CHN	9-12
Pénicillinases	7-13
BLSE classe A	rare
BLSE classe D	rare
Carbapénémases	rare
D2	15-20
efflux	14-43

P. aeruginosa: données ONERBA

Antibiotiques	% Résistance
Tazocilline	11.3
Ceftazidime	6
Céfépime	30
Carbapénèmes	12
Tobramycine	16.4
Amikacine	7-17
Fluoroquinolones	25-35
Fosfomycine	33
Souches toto-résistantes	4.1
Colimycine	0.xxx

CONCLUSION: Quels antibiotiques actifs dans les neutropénies?

Gram (+) des neutropénies

- Vancomycine
- Linezolide
- Aminosides

Gram (-) des neutropénies

- Tazocilline
- C3G: céfotaxime
céftazidime
- Aztréonam
- Céfépime
- Cefpirome
- Carbapénèmes
- Aminosides