

# NEUTROPENIES FEBRILES DE COURTE DUREE

Bertrand Gachot (Villejuif)

Infectioform 2015

# Questions soulevées

- Hospitalisation ou prise en charge en ambulatoire?
- Quel traitement antibiotique et dans quel délai?

**Une prise en charge ambulatoire de cet épisode infectieux est-elle envisageable?**

- nécessité de stratifier le risque de complication**
- la voie orale peut-elle être utilisée?**

# EVALUATION DU RISQUE DE COMPLICATION CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE FEBRILE (IDSA 2010)

- Durée prévisible de la neutropénie ( $>$  ou  $\leq 7$  jours)
- Profondeur de la neutropénie ( $<$  ou  $\geq 100/\text{mm}^3$ )
- Score MASCC (score de facteurs de risque de neutropénie fébrile)



# Calcul du MASCC

(si  $< 21$  = bas risque)

Caractéristiques patients	poids
Neutropénie fébriles sans ou avec peu de symptômes	5
Tension artérielle $> 90$ mm Hg	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou hématologique sans infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant perfusion	3
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés	3
Patient qui consulte à l'hôpital (non hospitalisé)	3
Age $< 60$ ans	2
<b>Total entre 0 et 26</b>	

# Quel traitement antibiotique?

- Monothérapie ou bithérapie avec un aminoside?
- Place des glycopeptides?

# MONOTHERAPIE vs BITHERAPIE COMPORTANT UN AMINOSIDE : META-ANALYSE

(Furno et al, *Lancet Infect Dis* 2002, 2: 231)

- 29 études randomisées
- 4795 épisodes de neutropénies fébriles, dont 1029 bactériémiques
- échec clinique = modification ABT ou DC
- **pas de bénéfice de l'adjonction d'aminoside, y compris chez les patients bactériémiques**

**...et une 2e méta-analyse sur 47 études et 7807 pts (Paul et al., *BMJ* 2003, 326: 1111-5) établit les mêmes conclusions...**

# Recommandations européennes (ECIL1)

Drgona et coll., *Eur J Cancer* 2007, 5 (suppl.) : 13-22

- Une monothérapie par BL est aussi efficace qu'une bithérapie BL+aminosides (A I)
- Une bithérapie BL+aminosides est plus néphro- et ototoxique qu'une monothérapie (A I)
- Une bithérapie est justifiée en cas de suspicion d'infection à BGN résistant (C III)
- Une bithérapie est justifiée en cas de sepsis sévère ou choc septique (C III)



# NEUTROPENIES FEBRILES :

## quelle place des aminosides en association à une $\beta$ -lactamine à large spectre ?

- signes de gravité : choc septique et sepsis sévère
- Pneumopathie (IDSA 2010)
- Suspicion d'infection à BGN multirésistant (cf antériorité)

### **Et dans tous les cas :**

- Attention aux autres néphrotoxiques (ciclo, vanco, iode...)
- administration en dose unique quotidienne
- limiter la durée sauf cas exceptionnel
- dosages

# QUELLE BETA-LACTAMINE? (IDSA 2010)

→ Béta-lactamine à activité anti-*Pseudomonas* chez les patients à haut risque de complication

❖ pipéracilline-tazobactam

❖ céfépime\*

❖ ceftazidime\*§

❖ carbapénème

*\* pas d'activité anti-anaérobie : attention en cas de mucite importante (métronidazole?)*

*§ pas d'activité antistreptococcique (vancomycine?)*

SHORT REPORT

Open Access

# Comparison of anti-anaerobic antimicrobial strategies in cancer patients with febrile neutropenia and gastrointestinal symptoms

Regis G Rosa<sup>1</sup>, Rodrigo P dos Santos<sup>2</sup> and Luciano Z Goldani<sup>1,3\*</sup>

- Cohorte prospective
- Hémopathies (51% LA), dont 2/3 en rechute
- Monothérapie (M) par Tazocilline ou carbapénème (n=15) vs Bithérapie (CT) céfépime+métronidazole (n=17)
- Plus de comorbidités et de rechutes dans le groupe M...
- Bactériémie à germe R à l'ABT : 4,5% (CT) vs 13.3% (M) (NS)
- Survie significativement meilleure dans le groupe CT (p = 0,002)

Dans quel délai administrer  
l'antibiothérapie?

# Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia

Regis G. Rosa, Luciano Z. Goldani

Infectious Diseases Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

July 2014 Volume 58 Number 7

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 3799–3803

- Etude de cohorte
- 307 cas de neutropénies fébriles
- Hémopathies 95%; 63% LA; 50% rechutes; bactériémie 37% (n= 115)
- Time to ATB administration. (TTA) = délai entre apparition de la fièvre et début ABT
- Analyse actuarielle (mortalité à J28) population globale et sous-groupe bactériémie :
  - ✓ TTA indépendamment associé à la mortalité
  - ✓ TTA < 30' = mortalité 3 % vs TTA 30-60' = mortalité 18,1% (p=0,0002)

# Hémocultures

- Valeur pronostique en fonction du germe isolé
- Intérêt de l'analyse du délai différentiel de positivité pour recueillir des arguments en faveur d'une infection liée au cathéter



*Research Article*

**Aetiology of Bacteraemia as a Risk Factor for Septic Shock at the Onset of Febrile Neutropaenia in Adult Cancer Patients**

**Regis Goulart Rosa and Luciano Zubaran Goldani**

*Infectious Diseases Unit, Infectious Diseases Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos 2350, Room 700, Porto Alegre 90640-000, RS, Brazil*

- Cohorte prospective
- 307 cas de NF, 37% bactériémiques, 15% de chocs septiques
- 96% d'hémopathies, 51% en rechute
- Facteurs de risque de choc septique en régression logistique :
  - ✓ Bactériémie polymicrobienne (OR 5,41)
  - ✓ Bactériémie à colibacille (OR 4,3)
  - ✓ Bactériémie à streptocoque «viridans » (OR 7,58)

## Différentiel du délai de positivité des hémocultures sur voie veineuse centrale et périphérique

- Si délai supérieur à 2 heures = infection de cathéter
- Si délai inférieur à 2 heures, autre cause que le cathéter
- Spécificité 91%; Sensibilité 94%

Blot ; Lancet 1999

**Un glycopeptide est-il indiqué?**

# Recommandations européennes pour l'utilisation des glycopeptides chez les patients neutropéniques (ECIL1)

Cometta, *Eur J Cancer* 2007, 5 (suppl.) : 23-31

- Non recommandés lors de l'apparition de la fièvre (D I)
- Non recommandés en cas de fièvre persistante (D I)
- Recommandés si :
  - épidémiologie locale avec prédominance de G+ résistants (SARM – pneumocoque péni-R) (C III)
  - choc septique (C III)
  - Infection peau et tissus mous ou sur KT (C III)

# GLYCOPEPTIDES ET NEUTROPENIE FEBRILE : IDSA 2010

- Sepsis sévère ou instabilité hémodynamique
- Pneumonie\*
- Hémoculture + à bactérie à Gram+, dans l'attente de l'identification et de l'antibiogramme
- Suspicion d'infection sur cathéter
- Colonisation à SARM ou pneumocoque résistant à la pénicilline
- Mucite grave, en cas de prophylaxie par les quinolones et d'utilisation de la ceftazidime en empirique

\* *Fréquence du SARM communautaire PVL+ aux USA*

# DUREE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE (IDSA-ECIL)

- Infection documentée : selon le site et le germe (au moins jusqu'à la résolution de la neutropénie)\*
- Fièvre non documentée :
  - jusqu'à la résolution de la neutropénie
  - **Discuter l'arrêt des antibiotiques en aplasie ?**

*\* privilégier, après la sortie d'aplasie, l'antibiotique au spectre le plus étroit (voie orale, coût...)*



## Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical?

J.-B. Micol<sup>1</sup>, C. Chahine<sup>1</sup>, P.-L. Woerther<sup>2</sup>, D. Ghez<sup>1</sup>,  
F. Netzer<sup>3</sup>, C. Dufour<sup>4</sup>, M. Merad<sup>5</sup>, F. Blot<sup>6</sup>, E. Chachaty<sup>2</sup>,  
S. de Botton<sup>1</sup> and B. Gachot<sup>6</sup>

1) Service d'Hématologie, 2) Laboratoire de Microbiologie, 3) Service de Pharmacie, 4) Service de Pédiatrie, 5) Service des Urgences and 6)

Département de Soins Aigus, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France

- Evaluation prospective de l'arrêt des antibiotiques en aplasie, conformément aux recommandations de l'ECIL-4
- LAM, fièvre non documentée
- 7 patients inclus
- 4 restent apyrétiques mais sortent rapidement d'aplasie
- 2 patients font une bactériémie à entérobactérie multisensible, dont un avec un choc septique imposant le transfert en réanimation, d'évolution favorable
- Arrêt prématuré de l'étude

# Place des facteurs de croissance hématopoïétique?

# Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia (Review)

Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B

2014, vol. 10



- 14 études randomisées
- Pas d'effet sur la mortalité globale et sur la mortalité de cause infectieuse
- Diminution de la durée de la neutropénie et de la période fébrile
- Diminution de la durée de séjour et de la durée de l'antibiothérapie

# NEUTROPENIES FEBRILES

facteurs de croissance :

recommandations actuelles

- **Prophylaxie** : incidence attendue de neutropénie fébrile  $\geq 20\%$  (ASCO & EORTC 2006), en l'absence d'un autre protocole de chimiothérapie équivalent et moins toxique
- **Curatif** : infection grave (IDSA 1997)
  - PNP
  - choc septique / DMV
  - cellulite grave
  - sinusite grave
  - mycose systémique

# PLACE DE L'ANTIBIOTHERAPIE PREVENTIVE CHEZ LE PATIENT NEUTROPENIQUE ?

- Diminue et retarde la survenue des épisodes infectieux
- Non recommandée en 2002 (IDSA) : bénéfice incertain, effets II<sup>aires</sup>, **émergence de germes R**
- 1 méta-analyse suggère un bénéfice en terme de mortalité (Gafer-Gvili, *Ann Intern Med* 2005, 142: 979)
- 2 études (*N Engl J Med* du 8 sept. 05), randomisées en double aveugle, contredisent sur ce point la méta-analyse...

# Antibioprophylaxie et neutropénie recommandations européennes (ECIL1)

Bucaneve et coll., *Eur J Cancer* 2007, 5 (suppl.) : 5-12

L'antibioprophylaxie prévient l'infection bactérienne chez les patients neutropéniques traités pour une LA:

- levofloxacinine ou ciprofloxacine (A I)
- ofloxacine ou norfloxacine (B I)



# ANTIBIOPROPHYLAXIE ET NEUTROPENIE FEBRILE IDSA 2010

- « *doit être envisagée* » chez les patients à haut risque (neutropénie  $\leq 100/\text{mm}^3$  et  $> 7$  j) : Grade BI (*moderate evidence...*)
- La résistance des BGN aux quinolones doit être surveillée : Grade AII