



Prise en charge des neutropénies fébriles aux Urgences

Jean Paul Fontaine
Service des urgences Hôpital Saint-Louis

PLAN

- Définitions
- Quels risques
- Quels germes
- Quelle antibiothérapie
- Quel bilan
- Quelle stratégie
- Quelle orientation

Neutropénie fébrile

- Neutropénie:
 - Leucocytes < 500 Giga/L (grade 4 OMS)
 - Ou
 - Leucocytes < 1000 avec décroissance attendue
- + Fièvre
 - Température $> 38,3$ °C degrés
 - Ou
 - température > 38 °C degrés à deux reprises à une heure d'intervalle

Classification des NF

- Fièvre microbiologiquement documentée **30%**
- Fièvre cliniquement documentée **10%**
 - Signes cliniques et/ou d'imagerie évoquant un site infectieux (sans documentation microbiologique)
- Fièvre d'origine inconnue **60%**
 - Aucun argument
 - Microbiologique
 - Clinique d'orientation (point d'appel)
 - D'imagerie

NF risque infectieux

- En cas de neutropénie:
 - Infection plus fréquente
 - Infection plus rapide
 - Pour un inoculum plus faible
 - Point de départ digestif (translocation)
 - Peu de signes inflammatoires locaux
 - Décès plus fréquent
- Infection d'autant plus fréquente que
 - Neutropénie plus profonde (<100)
 - Durée de neutropénie plus longue (>7 jours)

2 populations distinctes

tumeur solide neutropénie courte post chimio

Hémopathie, induction, allogreffe, neutropénie profonde et prolongée

Quels « autres » risques ?

Echec du traitement

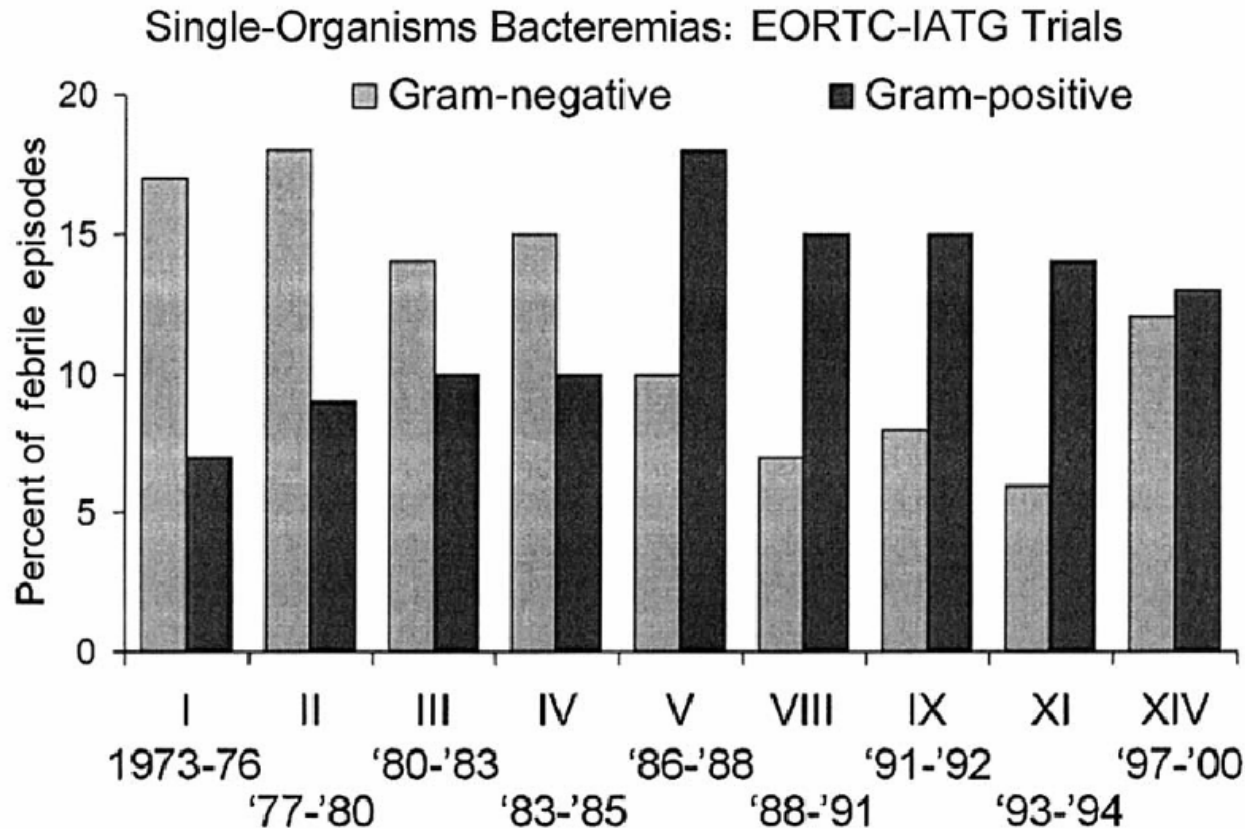
Complications « sérieuses »

Ré-hospitalisation

Mortalité

Patients hospitalisés :	5% - 10%
Patients en soins intensifs :	50%
Patients bactériémiques (EORTC)	21% en 1978 7% en 1994 10% si BGN, 6% si Gram+

Quels germes ?



Retour des BGN ?

Epidémiologie des NF microbiologiquement documentées en France 2005, Etude multicentrique (n=513)

*Cordonnier, Haematol 05;90:1102-9 / Cin Inf Deas 03;36:149-58.

- F. d'origine inconnue: 59%
- F. cliniquement documentée: 8%
- F. microbio documentée: 33%
 - Coque à Gram positive: 21%
 - » Strepto 7.8%
 - » SCN 10.1%
 - » *S. aureus* 2.7%
 - Bacilles à Gram Négative: 11%
 - » *E. coli* 5.8%
 - » *Pseudomonas* 2.5%

Epidémiologie locale

Saint Louis (n=221)*

Thèse Romain M'Bow 11 juin 2010.



Documentation de la fièvre		
	n	%
Cliniquement documentée	60	27
Microbiologiquement documentée	61	28
Non documentée	100	45

Germes retrouvés dans les hémocultures		
	n	%
Bacilles à Gram négatif:	23	74
<i>Escherichia coli</i>	12	39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	20
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3
<i>Campylobacter fetus</i>	1	3
<i>Serratia marcescens</i>	1	3
Coques à Gram positif:	7	23
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>	3	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	7
<i>Micrococcus spp</i>	1	3
Autres:	1	3
<i>Bacillus spp</i>		
Total	31	100

- Intérêt de connaître l'épidémiologie locale+++



Risque relatif de décès en fonction du germe (bactériémie)

GERMES	n Patients	RR décès
SCN	1591	1
<i>P. aeruginosa</i>	137	5
Entérobactéries	736	3,2
<i>S. aureus</i>	361	2,8
Streptocoques	401	2,1
Anaérobies	170	1,7
Enterocoques	91	1
Levures	47	3,4

Blot F, Crit care Med 2001

Les menaces bactériennes : résistance (et pression) antibiotique

Ecil 2011.

- Staph Aureus Resistant Meticilline (SARM)
- Enterocoque résistant à la Vancomycine (ERV)
- Entero-Bacteries productrices de BétaLactamase à Spectre Etendu (BLSE)
- Bactéries productrices de carbapénemases (*E. Coli*, *Klebsielle...*)
- *Pseudomonas* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter baumannii*

Antibiothérapie spécifique

Antibiothérapie des NF

Principaux généraux

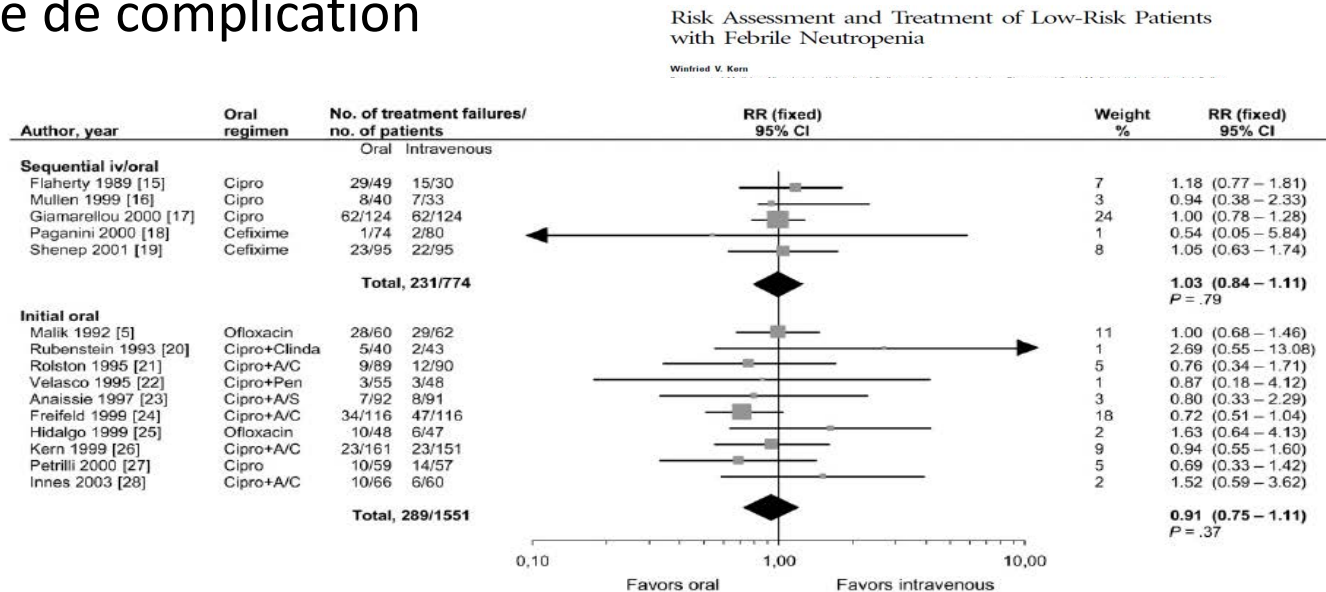
4 classes d'antibiotiques principales

bétalactamines, aminosides, glycopeptides, quinolones

2 stratégies

Principes généraux d'antibiothérapie des NF

- Bactéricide
- Dans les meilleurs délais
- Voie IV très majoritairement
- Voie orale possible mais réservée aux patients non graves et à faible risque de complication



Tenant compte de l'épidémiologie locale

Bétalactamines en monothérapie

- Pour être éligible: Nécessité d'une activité anti pyocyanique
- Eligibles:
 - Piperac-tazobactam (Tazocilline®)
 - Ceftazidime (Fortum®)
 - Cefepime (Axepim®)
 - Imipenem (Tiénam®)
 - Meropenem (Meronem®)



Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical,
treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams
(Review) 2010



- Tenir compte de l'épidémiologie locale.
- **Cefepime** (Axepim®) **ne devrait pas être utilisée** en monothérapie en cas de NF(surmortalité)
- **Piperacilline-tazobactam** (Tazocilline®) **utilisée de préférence** si taux de résistance gram- <25%.
- Ceftazidime (Fortum®) utilisable
- Carbapenems [imipenem (Tiénam®) , meropenem] utilisables mais plus d'effets secondaires (diarrhée, convulsion)



Bétalactamines orales

- Molécules évaluées en association avec quinolone
 - Amox-clav (Augmentin®)
 - Cefuroxime (Zinnat®)
 - Cefpodoxime (Orelox®)

Place des Aminosides

Reco ECIL 2006

- **Monothérapie β lact aussi efficace que β lact +Aminoside en ttt empirique:**
Oui (A I)
- Aminoside en dose unique aussi efficace et moins toxique
Oui (A I)
- β lact +Aminoside empirique si suspicion BGN résistant
Oui (C III)
- **β lact + Aminoside si sepsis sévère ou choc**
Oui (C III)
- β lact + Aminoside si pneumonie
Non (C III)

Place des Glycopeptides (Reco ECIL 2006)

	Glycopeptide	Grade
D'emblée si fièvre	Non recommandé	I D
Fièvre persistante	Non recommandé	I D
Colonisation connue à SARM	Recommandé	III C
Sepsis sévère ou choc	Recommandé	III C
Infections peau/tissus mous/KT	Recommandé	III C

Autres situations (IDSA 2002)

- Mucite sévère (*S. viridans*)
- Prophylaxie par quinolone

Place des quinolones

Reco ECIL 2006

- Préventif: réduction des épisodes fébriles des patients neutropéniques
 - Risques de résistances induites
 - Prise en compte de cette prophylaxie si survenur d'un épisode fébrile
- Association avec bêta-lactamine en traitement pour les patients NF à bas risques de complication
 - Ciprofloxacin plus étudiée qu'ofloxacin / levofloxacin

Stratégie ATB 1 : L'escalade

- Peut être proposée chez:
 - patients stables cliniquement sans facteurs de risque importants d'infection à germe résistantet
 - qui pourront être traités avec une β -lactamine à large spectre **sans carbapenem**, couvrant le *P. aeruginosa* mais pas les bactéries à haut niveau de résistance (ex: Tazocilline, ceftazidime).
- Cette antibiothérapie pourra être revue « à la hausse » en cas:
 - d'aggravation ou d'authentification d'un germe multi-résistant.

Stratégie ATB 2 : la désescalade

- S'adresse plutôt à des patients :
 - Graves
ou
 - Présentant de facteurs de risque important d'infection à germe résistant.
 - Exposition atb large spectre dont C3G
 - Malade grave ou maladie non contrôlée, sepsis, pneumonie
 - Caractère nosocomial
 - Hospi répétées ou prolongées
 - Catheters urinaires
 - Patients âgés
 - Passage en réanimation
- Traitement peut comporter l'utilisation d'un carbapénem et d'un traitement actif sur les SARM (glycopeptide).
- Ce traitement pourra être revu « à la baisse » en cas de documentation d'un germe non résistant en utilisation un traitement plus ciblé.

Aux Urgences ?

Audit

Accueil

Bilan

Traitement

Orientation



Etude multicentrique française

* S. Andre. YE Claessens, Critical Care 2010 14: R68

- Dans les sepsis graves (n=86, 45 %):
 - Manque de reconnaissance de la sévérité du sepsis: dans 45%
 - ATB dans les 90 minutes dans 22%

Table 6 Characteristics of the management of febrile neutropenia in patients with or without severe sepsis

Management in the ED	Patients with severe sepsis	Patients without severe sepsis	
	(n = 89)	High risk (n = 38)	Low risk (n = 70)
Adequate antimicrobial therapy	28 (32)	30 (81)	31 (44)
Supportive treatment			
Fluid challenge	43 (49)	5 (14)	6 (9)
Vasoactive drugs	6 (7)	0 (0)	0 (0)
Laboratory data			
Lactate concentration	29 (33)	1 (3)	11 (16)
Blood cultures	87 (99)	36 (100)	63 (93)
New prescription of G-CSF	12 (14)	4 (11)	12 (17)
Adequate orientation	88 (99)	35 (95)	6 (9)
Global adequate management	6 (7)	26 (68)	1 (1)

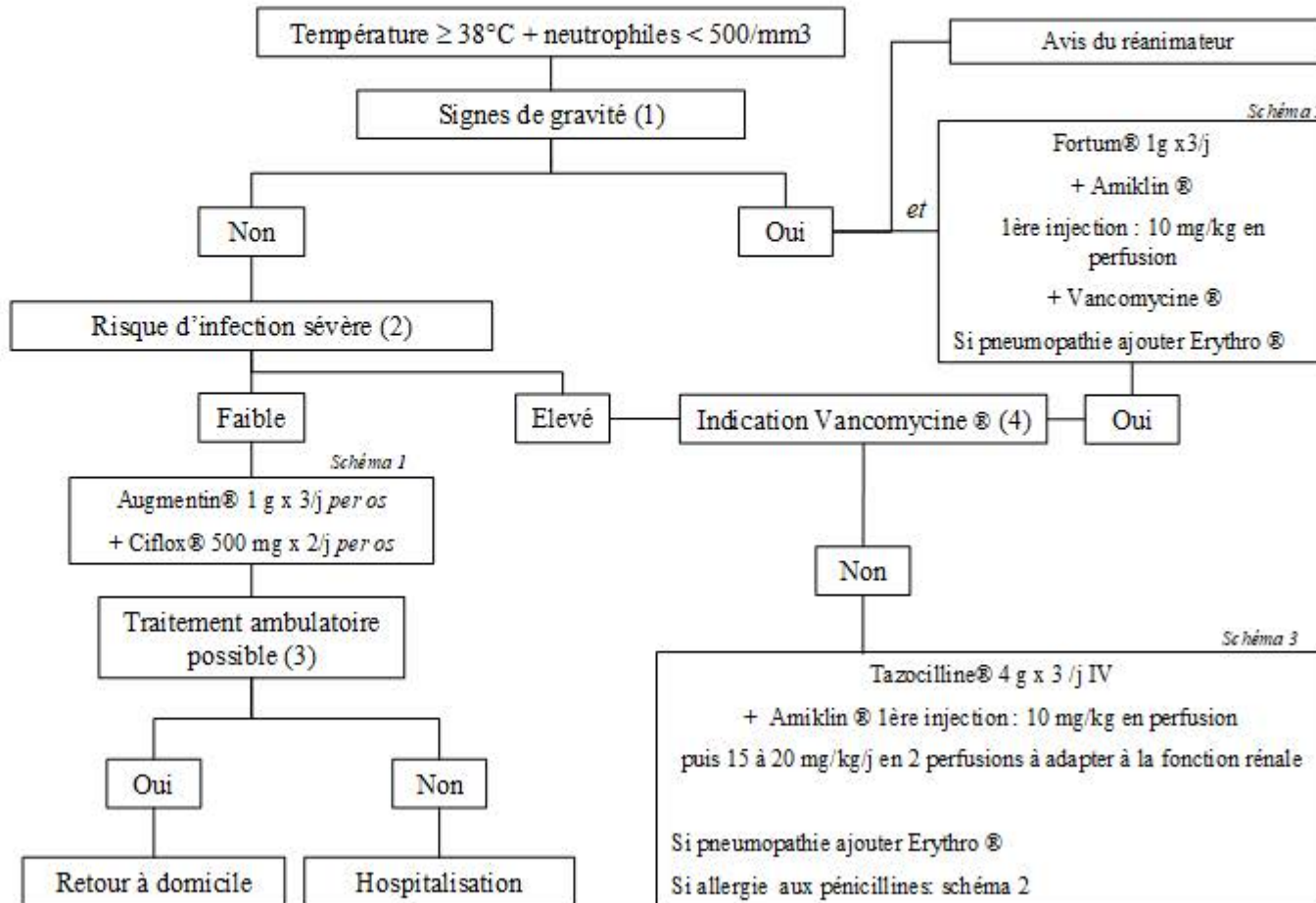
Risk of patients without severe sepsis was determined using MASCC criteria (low risk if MASCC ≥ 20 ; high risk if MASCC < 20). All results are expressed as number (%). ED, emergency department; G-CSF, granulocyte-cell stimulating factor; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

- Conclusion:
 - Mauvaise prise en charge du sepsis : Evaluation (lactates), Fluides, ATB
 - Pas de différence si protocole ou Sce d'onco-hémato sur site

Efficacité de la mise en place d'un protocole Expérience locale , 2004 (1)

Algorithme d'antibiothérapie initiale et d'orientation des neutropénies fébriles aux urgences

Cet algorithme permet l'administration rapide (avant l'avis du spécialiste) de la première dose d'antibiotique mais ne dispense pas de l'avis du spécialiste.

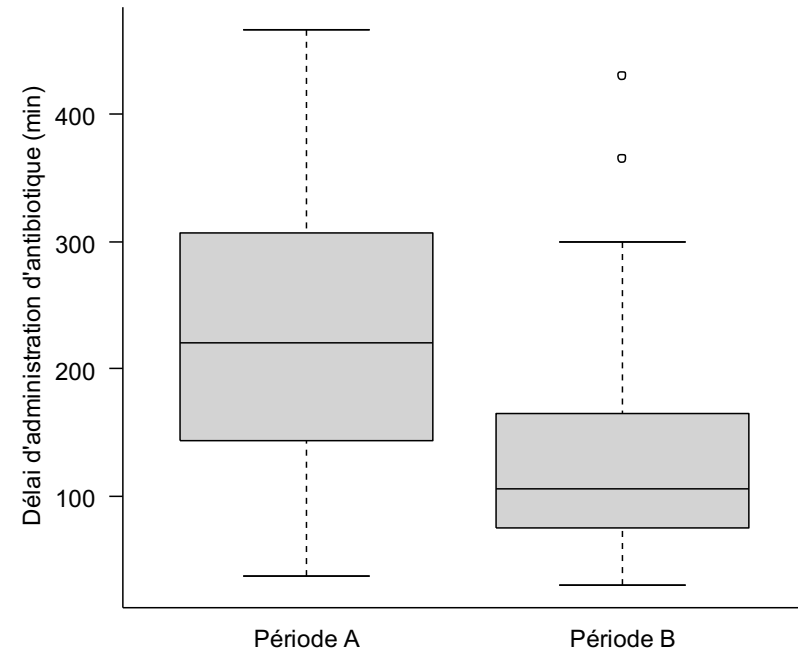


Groupe de Réflexion sur les Anti-Infectieux et groupe « neutropénie fébrile » Hôpital Saint-Louis. 01.06.04

Efficacité de la mise en place d'un protocole: Expérience locale 2004 (2)

1/ Homogénéisation des prescriptions ATB

	Période 1	Période 2
Nombre de sujets	44	45
Délai moyen (écart-type)	227.3 (111.1)	130.8 (81.9)
Délai médian (IQR)	220 (144-304)	105 (75-165)
[min-max]	[37-466]	[30-430]



2/ Délai d'antibiothérapie est inférieur en moyenne de 96.5 minutes après introduction du protocole (IC 95% 55.3-147.7 ; $p < 0.0001$)

Prise en charge depuis l'accueil

- 1/ Masque à l'accueil pour tout Patient d'Onco-Hémato fébrile ou dyspneique
- 2/ Tout patient fébrile au décours d'une chimiothérapie est considéré comme neutropénique par l'IOA et trié en conséquence
- 3/ Signalement au médecin urgentiste pour installation dans les meilleurs délais
- 4/ Installation seul en boxe pour évaluation et prélèvement
- 5/ Précautions « contact »
- 6/ Consultation du dossier du patient (stade évolutif, ATCD infectieux...)

En Amont:

- Militer pour que les services référents vous avertissent de la venue d'un patient neutropénique



Bilan aux urgences

- Recommandé
 - NFS plaquette
 - Hémostase
 - Ionogramme urée créatinine
 - Bilan hépatique
 - Hémoculture (périp et KTC)
 - Prélèvement orienté sur tout site infectieux suspecté (peau articulation, ascite, liquide pleural...)
- Discuté
 - Place du dosage de Lactates?
 - Place des marqueurs inflammatoires PCT? Interleukine?? CRP??????
 - Radio de thorax

Stratégie de prise en charge

- Reconnaître cliniquement un patient grave !
 - Bi ou triple antibiothérapie (cf infra) RAPIDE
 - Remplissage
 - Avis précoce du réanimateur
- Si absence de signe de gravité évaluer les risques de complication / d'infection sévère:
 - Stratégie de dépistage des patients à risque
 - Dans l'idée de ne pas les maquer
 - Stratégie de dépistage des patients stables
 - Dans l'idée de pouvoir les laisser partir

Outils de stratification du risque (1)

Faible risque d'infection sévère (IDSA
2002) si tous critères remplis:

- Age < 60 ans
- Tumeur solide
- Pas de BPCO
- Pas de comorbidité notable
- Non hospitalisation au début de la fièvre
- Pas d'échec d'une antibiothérapie préalable de plus de 48 h
- Température < 39°C (hors antipyrétiques)
- Pas de point d'appel infectieux clinique
- Pas d'hypotension ou de déshydratation
- Pas de signe d'infection du KTC
- Pas de douleur abdominale, de vomissement ou de diarrhée
- PNN > 100/mm3
- Neutropénie < 7 j
- Résolution prévisible de la neutropénie dans les 10 j
- Pas de foyer à la rx thoracique
- Pas d'insuffisance rénale (cl créatinine > 60 ml/minute)
- Pas d'altération du bilan hépatique

• La liste d'items

• Classif. de Talcott

Risques de complications graves et de décès au cours des neutropénies fébriles

Groupe	Critères	n	%	Décès	Complications	Complications multiples
I	Patient hospitalisé	268	(60%)	35%	19%	9%
II	Comorbidité	43	(10%)	33%	7%	12%
III	Cancer évolutif	29	(6%)	21%	10%	14%
IV	Aucun de ces critères	104	(24%)	5%	0%	0%

Source: Talcott JA, Siegel RD, Finberg R et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.

• MASCC Risk Index: risque <10% de complication grave si score ≥ 21 points

	Odds ratio	IC 95%	Poids
Sévérité des symptômes absente ou minime	8,21	4,1-16,4	5
Absence d'hypotension	7,62	2,9-19,9	5
Absence d'insuffisance respiratoire	5,35	1,9-15,5	4
Tumeur solide, ou hémopathie sans antécédent d'infection fongique	5,07	2-13	4
Absence de déshydratation	3,81	1,9-7,7	3
Sévérité des symptômes modérée	3,70	2,2-6,3	3
Statut ambulatoire	3,51	2-6	3
Âge < 60 ans	2,45	1,5-4	2

Source: Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.

Outils de stratification du risque (2)

MASCC Risk Index inadapté au SAU

Etude locale (2017)

Score MASCC	Absence de complication, n (%), N=65	Survenue d'une complication, n (%), N=29	p
Bas risque (≥ 21), N=58	46 (79)	12 (21)	0,01*
Haut risque (< 21), N=36	19 (53)	17 (47)	

*Test du Chi2

Taux de complication suivant score de MASCC

Caractéristiques (N=94)	Odds ratio ajusté	IC 95%	p
Age			
<60 ans	1		
≥ 60 ans	4,05	(1,22-15,55)	0,03
Performance Status			
0-2	1		
3-4	3,26	(1,08-10,16)	0,04
Shock index			
<1	1		
≥ 1	8,18	(2,49-31,54)	0,001
MASCC			
<21 (risque élevé)	1		
≥ 21 (bas risque)	0,90	(0,29-2,92)	0,85

Caractéristiques associées à survenue de complication (A. Multivariée)

Clinical Index of Stable febrile NEutropenia (CISNE)

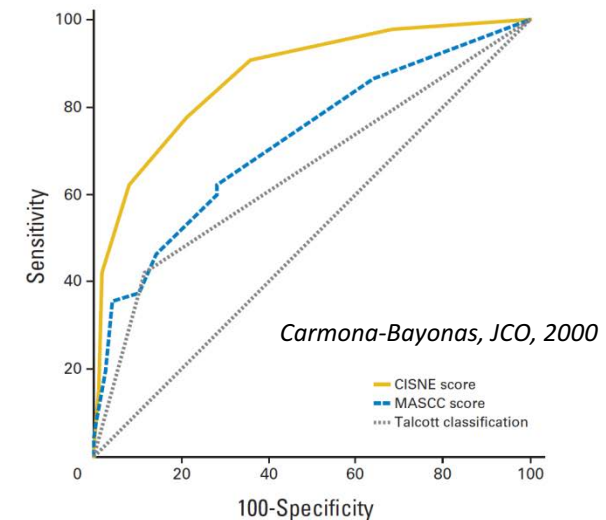
NF sur tumeurs solides chez patients non graves

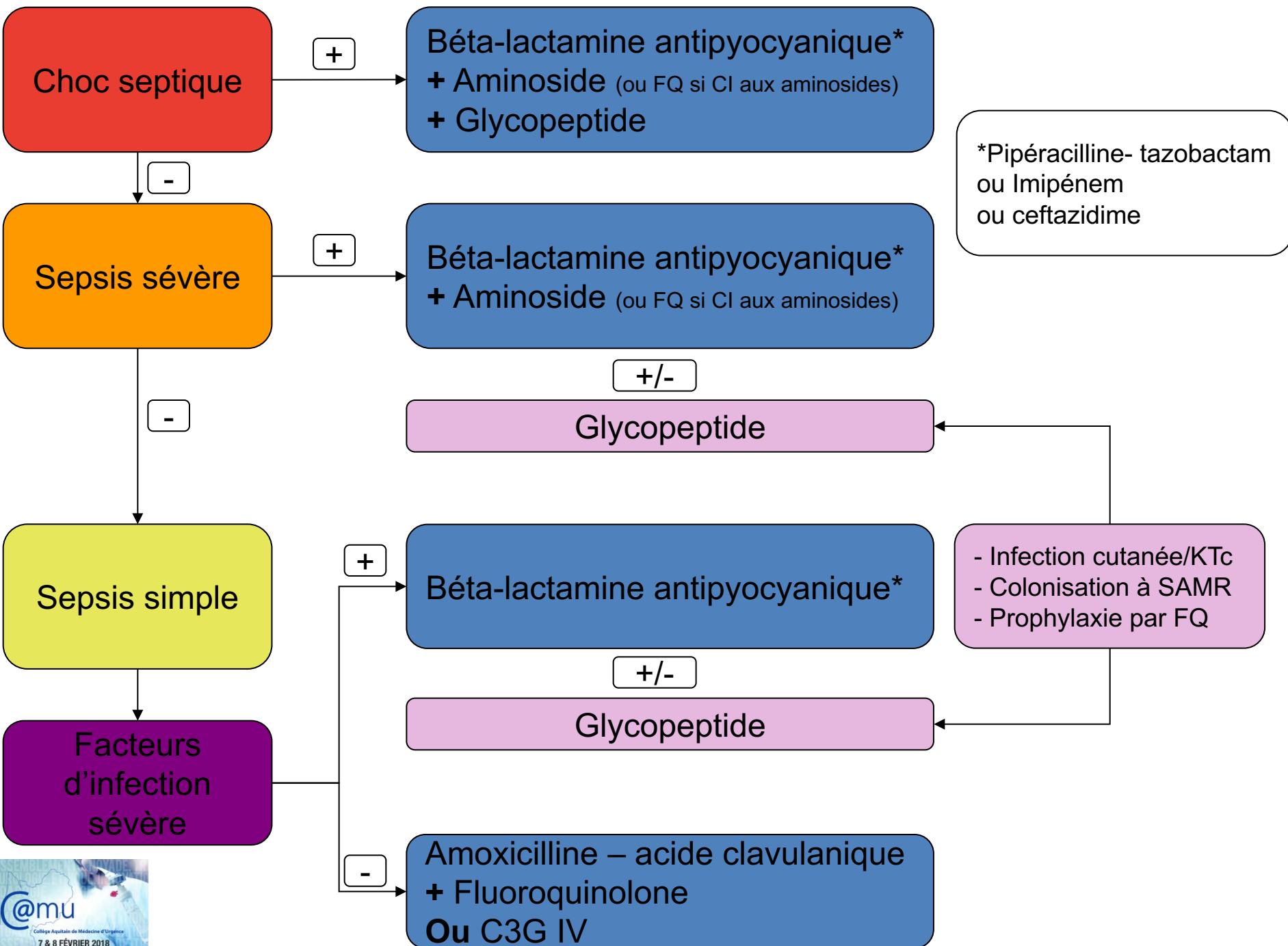
Risque de complication:

- Bas: 0 point
- Intermédiaire : 1-2 points
- Elevé >2 points

Table 1. CISNE Score	
Characteristic	Points
ECOG PS ≥ 2	2
SIH	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade ≥ 2	1
Monocytes < 200 per μ L	1

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute; SIH, stress-induced hyperglycemia.





Autres traitements

- Pas d'antiviraux ni antifongique systématique en première intention *
 - Poursuite des traitement en cours
- Pas de recommandation pour instaurer facteur de croissance (GCSF, GMCSF) en cas de NF*
 - Poursuite d'un traitement par GCSF si déjà en cours (prophylaxie primaire ou secondaire)
- Envisager retrait précoce du cathéter central chez patient NF hospitalisés en réanimation présentant un sepsis sévère ou choc septique non documenté . Legrand M, Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic Shock. Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 3

*[Freifeld AG](#), Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. [Clin Infect Dis](#). 2011 Feb 15;52(4): 56-93



Orientation

- Hospitalisation en chambre seule avec mesure d'isolement « contact »
- Proposer en réanimation les patients présentant signes de gravités
 - y compris en Smur
- Sortie envisageable uniquement pour des patients
 - sans signe de gravité et
 - suivis pour tumeur solides, et
 - sans facteur de risque d'infection severe , et
 - capable de prendre et de comprendre leur traitement, et
 - Entourés et
 - en capacité de reconsulter rapidement en cas d'aggravation

Take home message

- Considérer tout patient fébrile au décours d'une chimio comme neutropénique , lui mettre un masque et l'isoler
- Administrer rapidement une bi/trithérapie antibiotique chez les patients présentant des signes de gravités
- Proposer les patients présentant des signes de gravités en soins intensifs
- Stratifier le risque de complication chez les patients non graves et proposer une shema thérapeutique tenant compte de ces niveaux de risque
- Etablir un protocole d'antibiothérapie tenant compte de l'écologie bactérienne locale,