



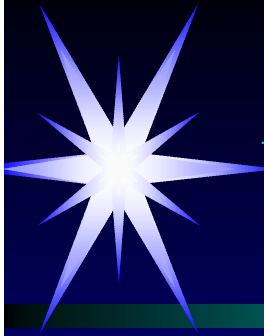
# Neutropénie Fébrile

Réunion Régionale

Filière Urgences Hématologiques

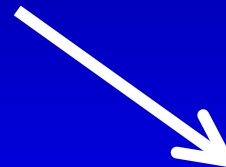
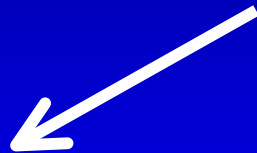
Dr M. Macro - Service d'Hématologie

CHU - CAEN



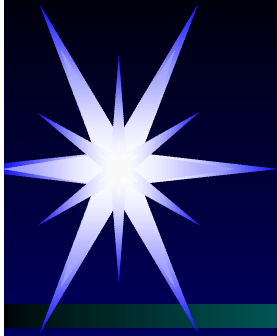
# Neutropénie fébrile : définitions

- **Aplasia** : GB < 1000 et/ou **PN < 500** ou ↘
- **Fièvre** > 38°3 ou 38 x 2 à 1 h d'intervalle
- Ou **choc hémodynamique** qq soit la T°



Chimiothérapie < 1 m  
= **aplasie post-chimio**

Pas de chimiothérapie  
= **agranulocytose**



# Aplasia post-chimiothérapie

## Les grades OMS de neutropénie

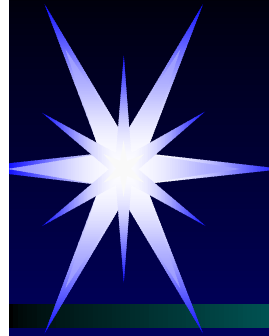
Grade	1	2	3	4
PNN (giga/L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5
				aplasie

**Gravité supérieure si PN < 100/mm<sup>3</sup>**

**Durée de la neutropénie : seuil = 7 jours (LNH/LA)**

**Infection (20 % pts avec PN < 100 = bactériémie)**

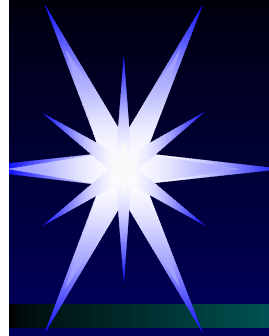
**Mortalité (10 à 15 % dans LA et LNH)**



# Aplasia post-chimiothérapie

LNH = gestion des patients en externe  
hospitalisation si signes de gravité  
infections communautaires

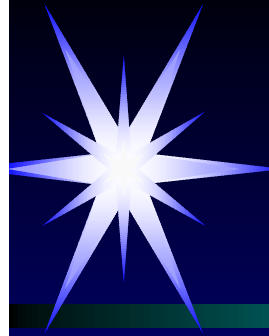
LA = gestion des patients en hospitalisation  
spécialisée  
infections nosocomiales ou  
opportunistes



# Aplasia post-chimiothérapie

$T^{\circ} < 38^{\circ}5$  et absence de signe de gravité :  
AB large spectre ( $\beta$  lactamine + quinolone)  
 $\Rightarrow$  surveillance à domicile

$T^{\circ} > 38^{\circ}5$  et/ou signes de gravité (tachy-  
cardie, hypoTA, polypnée, foyer clinique)  
 $\Rightarrow$  **HOSPITALISATION** ++++



# Aplasia post-chimiothérapie

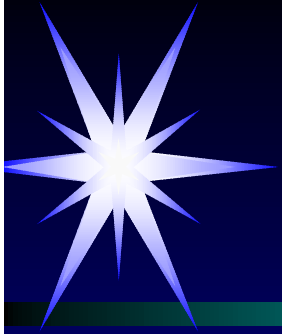
## Germes

**BGN** (40 %) : E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa (< 1 %)

**Cocci gram+** (60 %) : Strepto viridans, staph aureus ou coagulase -, entérocoque

Documentation : HC dans 95 % des cas

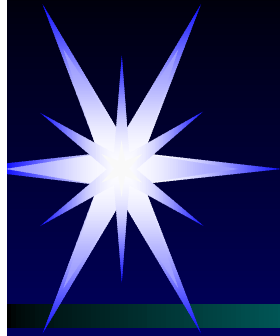
Translocation bactérienne à départ digestif



# Epidémiologie

- 2005, Etude multicentrique française (n=513)
  - Fièvre d'origine inconnue: 59%
  - F cliniquement documentée: 8%
  - F microbiologiquement documentée: 33% (dont 88% de bactériémies)
    - Dont:
      - CG+: 21%
        - Strepto: 7.8%
        - SCN: 10.1%
        - *S. aureus*: 2.7%
      - BGN: 11%
        - *E. coli*: 5.8%
        - *Pseudomonas*: 2.5%

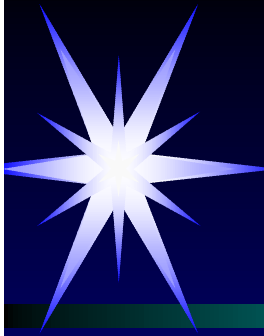
Cordonnier et al, *Haematologica* 05;90:1102-9. / *CID* 03;36:149-58



# Mortalité des infections bactériennes

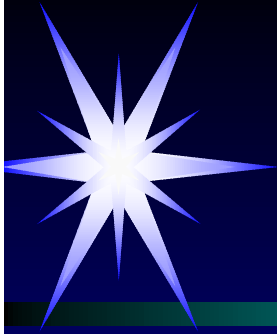
- Neutropénies fébriles *Hann, Br J Haematol 1997; 99:580-8*
  - Enfant (n=759): 1%
  - Adulte (n=2321): 4%
- Toutes infections bactériennes (n = 7000) *Gratwohl et al. BMT 2005;36:757-69*
  - 1,8% à 5 ans chez allogreffes familiales
    - Virus: 1,6%; fongique: 1,4%, parasitaire: 0,3%)
- Bactériémies (Etudes EORTC)
  - 21% en 1978
  - 7% en 1994
  - 10% si BGN, 6% si Gram+





# Aplasia post-chimiothérapie

- ✓ URGENCE ++++
- ✓ Recherche d'un **foyer** (mais aplasia !) et de **critères de gravité**
- ✓ **Prélèvements** multiples : HC, KT, ECBU
- ✓ **AB** large spectre **dès prélèvements faits++**
- ✓ **Voie d'abord** => Remplissage si hypoTA, déshydratation
- ✓ **ISOLEMENT**
- ✓ Risque : **CHOC SEPTIQUE !**



# Evaluation initiale +++

Interrogatoire

Chimiothérapie , **FdC** ?

ATCD infectieux (colonisation BMR)  
allergie aux ATB

Examen clinique

Constantes : pouls, TA, T°, FR, SatO<sub>2</sub>

Choc : cyanose, marbrures, recol, neuro

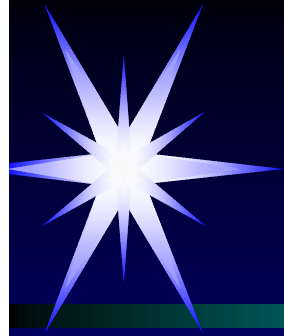
Signes d'appel : peau et muqueuses  
(bouche, périnée), poumons, abdo,  
neuro, KT (**Foyer = 0 car aplasie !**)

Biologie

NFS, iono, CRP, créat, BH +/- GdS

Microbio

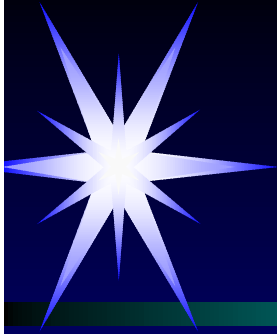
3 HC (2 au KT), ECBU, RP, Prlvts



# Critères de gravité

- Température  $> 39^{\circ}$  (+frissons...)
- Atteinte hémodynamique
- Foyer clinique : poumon, périnée, cellulite...
- Troubles neurologiques
- Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée
- Bilan hépatique et rénal perturbés
- Infection de cathéter

*MASC Klastersky et al. JCO 2000;18:3038-51 et IDSA, CID 2002;34:730-51*



# Faible risque d'infection sévère chez le neutropénique

- Pas de classification « universelle »
- Choix empirique
  - LA vs tumeur solide
  - Neutropénie longue vs courte
  - Neutropénie prof vs modérée.....
- Classification **MASCC** (faible risque si > 20).
- 10% d'erreur
- < 60 ans: 2
- Ambulatoire 3
- Pas ou de de symptomes de NF 5
- Symptomes modérés de NF 3
- Pas d'hypoTA (>90mmHg) 5
- Pas de deshydratation 3
- Pas de BPCO 4
- Tumeur solide ou hémopathie
- sans infection fongique antérieure 4

## **IDSA**

- PNN  $\geq 100$  /mm<sup>3</sup>
- Monocyte  $\geq 100$  /mm<sup>3</sup>
- Rx thorax normale
- Fonctions hépatiques et rénales « presque » normales
- Neutropénie <7 j
- Sortie de neutropénie attendue dans <10 j
- Pas d'infection de KT
- Signes de début de sortie de neutropénie
- Rémission
- Température <39.0°C
- Pas de trouble neuro/conscience
- Pas de signes focaux
- Pas de douleur abdo
- Pas de complication d'une comorbidité

**Klastersky et al. JCO 2000;18:3038-51**

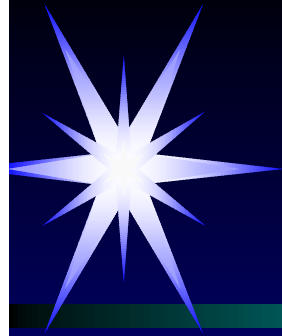
**IDSA, CID 2002;34:730-51**



# Aplasia post-chimio : AB initiale

## Neutropénie courte < 7 j

- Référence : monothérapie par  $\beta$ -lactamine IV (Ceftriaxone : 2 g/j, Céfotaxime : 2 g x 3/j)
- Bi-thérapie orale seulement si **absence** de signe de gravité, de foyer et de comorbidité (Amoxicilline-Clavulanate + Quinolone : seule association validée +++)\*



# Aplasia post-chimio : AB initiale Neutropénie longue > 7 j

Prise en charge INITIALE.... (en milieu spécialisé)

- **Monothérapie** à fortes doses

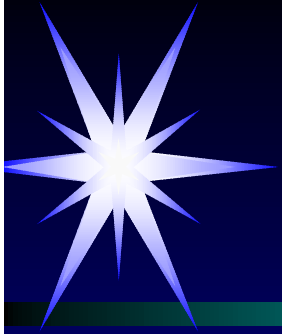
- *Patient naïf* : **Ceftriaxone** : 2 g/j, **Céfotaxime** : 2 g x 3/j

- *Patient non naïf* : **Tazo-Piperacilline** (4 g x 3 ou x 4/j)

**Ceftazidime** (2 g x 3/j), **Imipénème**

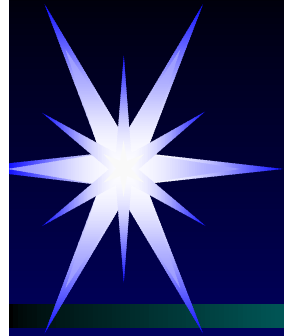
- **Aminoside** si choc ou sepsis sévère (Amikacine monodose 15 mg/kg, résiduelle à H24)

- **Glycopeptide** (Vancomycine : 30 mg/kg/j IVSE) en empirique seulement si critères en faveur d'infection à cocciG<sup>+</sup> (choc, infection sur KT, mucite, AraC, staph Méti-R)



# Agranulocytose aiguë (1)

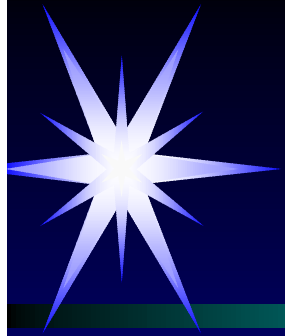
- ✓ Définition :  $PN < 100$  (->  $PN < 500$ )
- ✓ Risque = infection bactérienne => choc septique (mortalité # 5 %)
- ✓ Cause : **médicaments** +++
- ✓ Myélo :
  - ✓ pas de précurseurs (durée = 10 j)
  - ✓ « blocage de maturation » (durée < 7 j)
- ✓ CAT : arrêt de tout TT non indispensable, hospitalisation (fièvre) pour prélèvements, AB et isolement +/- FdC
- ✓ NFS : monocytes puis myélémie et enfin PN



## Agranulocytose aiguë (2)

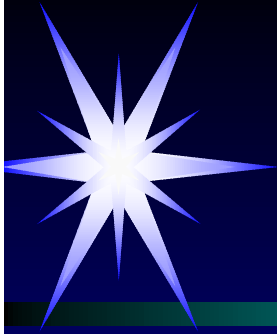
- ✓ **Immunoallergique** : destruction des PN dans le sang par Ac contre le mdt circulant ou fixé à la mb des PN
- ✓ Mdts en cause nombreux +++
  - ✓ Tout mdt contenant Noramidopyrine
  - ✓ AB ( **$\beta$ -lactamines**) et **AINS**
- ✓ Evènement brutal, exceptionnel et imprévisible





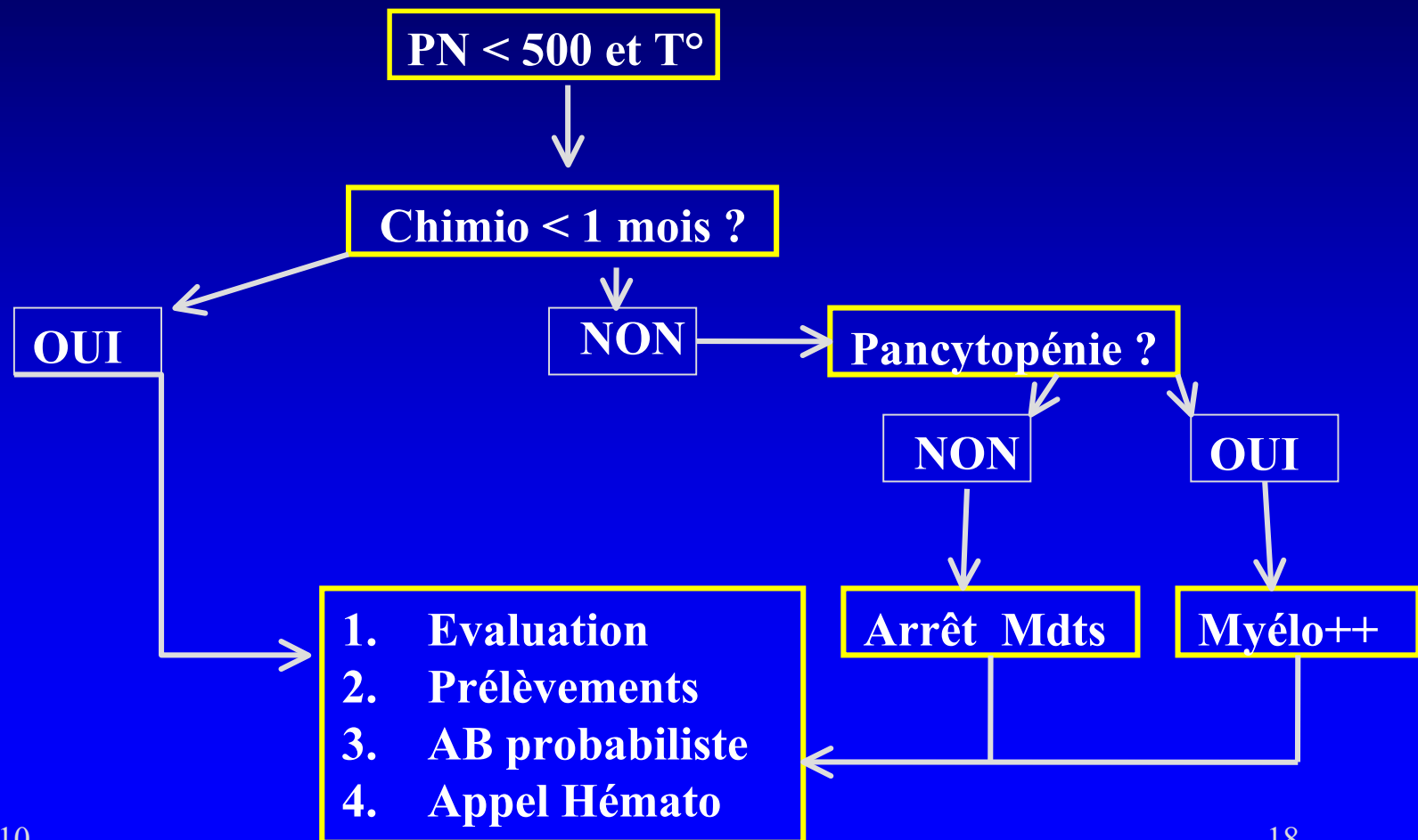
# Agranulocytose aiguë (3)

- **Toxique** : toxicité médullaire du mdt
- **Mdts en cause**
  - Sels d'or, D-pénicillamine
  - **Sulfamides**
  - AB : Phénicol, Pyriméthamine
  - **Antiviraux** : Zidovudine, Ganciclovir
  - ATS : Neomercazole
  - Antithrombotiques : Pindione, Ticlid
  - **Psychotropes** : anti-dépresseurs tricycliques, Carbamazépine
  - Anti-HTA : Captopril
- **Risque partiellement prévisible (liste) mais idiosyncrasie (NFS : 3 premiers mois)**



# Neutropénie Fébrile

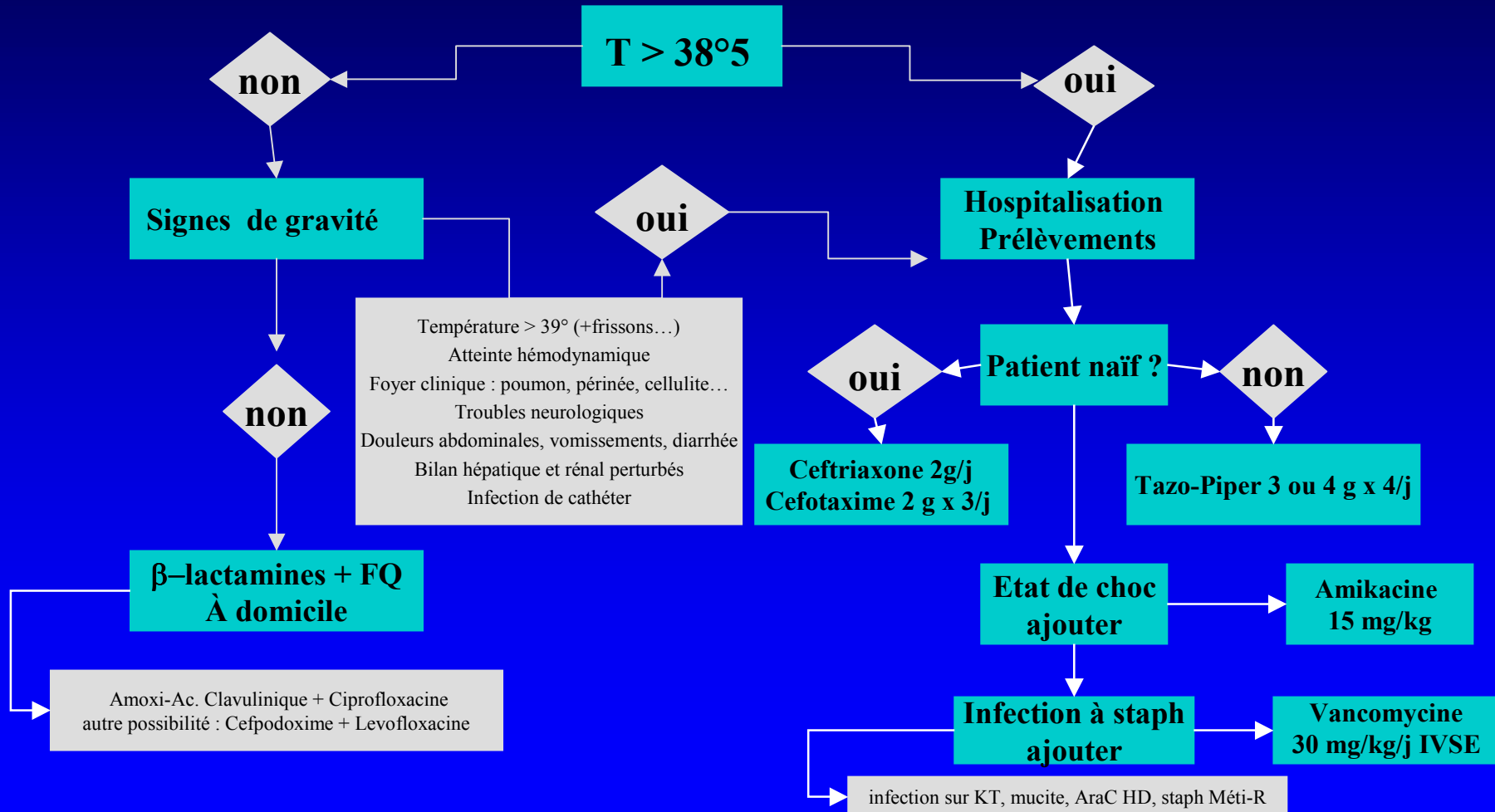
## Prise en charge aux urgences

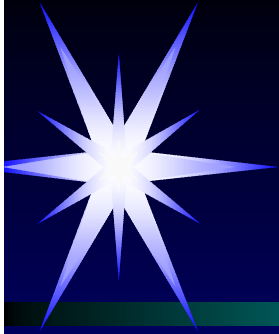




# Neutropénie Fébrile

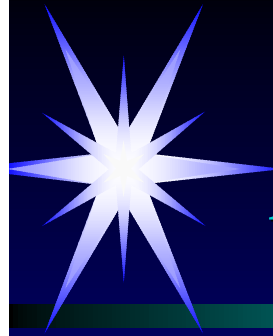
## Prise en charge aux urgences





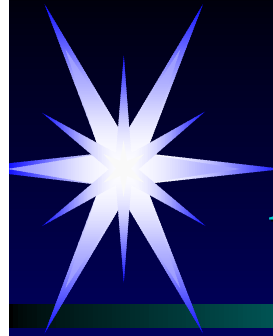
# REFERENCES

- Prise en charge de la neutropénie fébrile : <http://dsi-sih/portails-CHU1024.html> ANTIBIOGARDE
- Guidelines from the first european conference on infections in leukemia (ECIL1) : Eur J Cancer 2007 ; S5, 1-59
- MS Aapro et al. « EORTC guidelines for the use of G-CSF to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors » Eur J Cancer 2006 ; 42 : 2433-53
- Procédure « Traitement curatif et préventif des infections bactériennes et fongiques survenant chez le patient en aplasie prolongée » validée par le Comité des Anti-infectieux le 25.11.2009



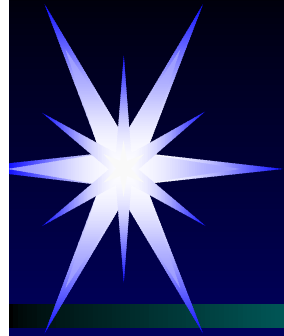
# Aplasia fébrile : cas clinique N° 1

- Mr X.. 58 ans consulte aux urgences, à J10 d'une 1ère cure de R-CHOP pour un LNH cervical localisé, pour une T° à 38°5
- ATCD : tabagisme 20 PA, DNID, Absence d'allergie
- Examen
  - 38°4, TA = 13/8, pouls = 78
  - PAC propre, non inflammatoire, indolore
  - Bouche : RAS
  - Abdo souple et indolore, pas de diarrhée
- CAT ?



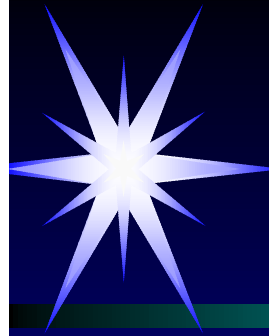
# Aplasia fébrile : cas clinique N° 1

- Patient à faible risque
  - Neutropénie courte
  - Fièvre en ambulatoire
  - Examen normal : pas de trouble hémodynamique ni neurologique, pas de porte d'entrée ni foyer, pas de déshydratation ni de mucite
- Bio : NFS, iono, créatininémie, glycémie, CRP
- Traitement : Amoxi/acide clavulinique : 1 g x 3 + Ofloxacin 200 mg x 2 per os (Ciprofloxacine si suspicion de Pyo)
- Réévaluation par MT toutes les 24 h+++



# Critères de gravité

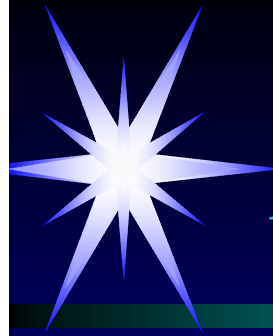
- ✓ Atteinte hémodynamique
- ✓ Foyer clinique : poumon, périnée, cellulite...
- ✓ Température  $> 39^{\circ}$  (+frissons...)
- ✓ Troubles neurologiques
- ✓ Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée
- ✓ Bilan hépatique et rénal perturbés
- ✓ Infection de cathéter



# Aplasia fébrile : cas clinique N°2

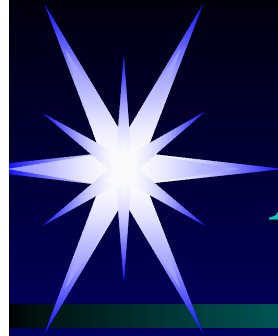
- Me Z.. 66 ans, suivie pour une LAM, est sortie du service d'Hématologie à J5 d'une 4<sup>e</sup> cure de consolidation par AraC HD
- Elle est adressée aux urgences à J7 pour fièvre et AEG
- A l'examen :
  - Obnubilée, T° : 39,7
  - TA : 9/6, pouls : 120, FR : 40
  - Déshydratée
  - Râles diffus à l'auscultation pulmonaire (Dte >> G)
- Critères de gravité ?





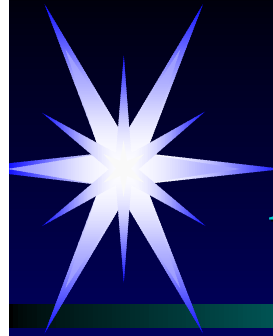
# Aplasia fébrile : cas clinique N°2

- Critères de gravité = haut risque
  - LAM : chimio => aplasia longue
  - fièvre précoce
  - Critères de gravité
    - Hémodynamique
    - Neurologiques
    - Déshydratation
    - Foyer infectieux pulmonaire
- Quels sont les autres critères à rechercher ?



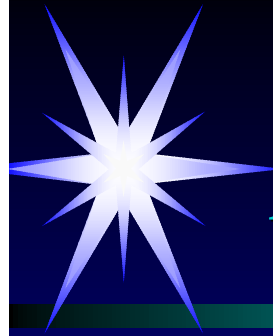
# Aplasia fébrile : cas clinique N°2

- Il faut rechercher
  - Douleurs abdominales et troubles digestifs
  - Infection sur KT
  - Foyer cutané, périnéal
  - Perturbations du BH et rénal
  - Une bactériémie
- Quelle est la conduite à tenir ?



# Aplasia fébrile : cas clinique N°2

- Il faut :
  - Hospitaliser car neutropénie > 7 j et critères de gravité
  - Prélever : iono, BH, NFS, CRP, créatinine, HC, ECBU
  - Faire une RP
  - Débuter sans tarder une ABthérapie probabiliste IV
    - Tazo 12 à 16 g/j (4<sup>e</sup> aplasia)
    - AMK 15 mg/kg en dose unique avec résiduelle à H24 car critères de gravité et risque de choc



# Aplasia fébrile : cas clinique N°2

- Réévaluation à H24
  - Toujours fébrile à 39° C
  - Mucite de grade IV
  - PAC inflammatoire
  - HC stériles
- Modification de l'ABthérapie ?
- Malgré la modification la patiente est toujours fébrile à H72 : que faut-il envisager ?



# C.A. chimio : aplasie fébrile

- **Risque élevé = HOSPITALISATION**
  - Neutropénie > 7 j
- **Facteurs de gravité**
  - HypoTA, TdR
  - Troubles neuro
  - Déshydratation
  - Détresse respiratoire
  - Douleurs abdo
  - Syndrome hémorragique
  - Infection/KT, Cellulite
  - Foyer (pneumopathie)
- **Bactériémie**
- **Risque faible = AMBULATOIRE => réévaluation/24 h +++**
  - Neutropénie < 7 j
- **Absence de facteur de gravité**
- **FUO**



# C.A. chimio : aplasie fébrile

- **Risque de NF : chimio**

- ABVD : 4 %
- Fluda/Mitoxantrone : 11 %
- R-CHOP 21 : 19 %
- DHAP : 48 %
- ESHAP : 30-64 %

- **Risque de NF : patient (augmenté)**

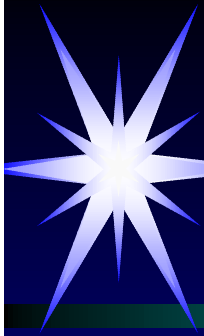
- Âge > 65 ans
- Stade avancé de la maladie
- ATCD de NF
- Absence de G-CSF
- Absence d'antibio-prophylaxie

- **Prescription de G-CSF**

- Risque de NF < 10 % = NON
- Risque de NF > 20 % = OUI
- Risque de NF : 10-20 % = tenir compte des facteurs liés au patient augmentant le risque

- **D'après les guidelines de l'EORTC**

*Aapro et al Eur J Cancer 2006 ; 42 : 2433-53*



## Traitement PO pour les « faibles risques » ?

- Etude prospective, ouverte, multicentrique,
- 356 patients présentant une neutropénie fébrile de durée prévue inf. à 10 j, stables cliniquement, sans foyers, sans ATBth récente

	Augmentin-Ciflox PO	Ceftriaxone-Amiklin IV
Episodes	177	176
PNN<100	101	89
Durée	4 jours	4 jours
Succès	86 %	84 %
ITT	80 %	77 %
Survie à J30	95 %	95 %

