



# Soirée

## « Les Urgences en Cancérologie »

Dr MOREAU Philippe  
Chef de service en Hématologie  
CHBS LORIENT

« *Les Neutropénies fébriles* »

Vous êtes appelé au domicile de Mr X, âgé de 75ans, aux antécédents de maladie de Horton, porteur d'un cathéter, traité pour un lymphome par une chimiothérapie de type CHOP.

L'épouse de Mr X, vous a appelé car son mari a de la "température".

A votre arrivée au domicile, vous notez une T° à 38°, une toux, l'épouse vous tend la NFS faite la veille :

- ✓ GB 3 500
- ✓ PN 1 000
- ✓ L 800
- ✓ Hb 10
- ✓ Pl. 135 000
- ✓ Créa. 130  $\mu\text{mol/l}$

- 1°) Mme X est inquiète pour son mari. Elle souhaiterait qu'il soit hospitalisé ; sur quels arguments prenez-vous votre décision ?
- 2°) Quel(s) examens(s) demandez-vous ?
- 3°) Si vous décidez de garder le patient à domicile, quel traitement engagez-vous ? A quel moment ? Pour quelle durée ?
- 4°) Si vous demandez une hémoculture, savez-vous quel type de germe vous pouvez rencontrer ?
- 5°) Quelle surveillance clinique et biologique mettez-vous en place ?

# DEFINITION D'UNE NEUTROPENIE

☒ Chiffres de polynucléaires neutrophiles (PN) < 1 500

➔ Sa gravité, risques infectieux :

PN < 800 : risque modéré

PN < 500 : risque important

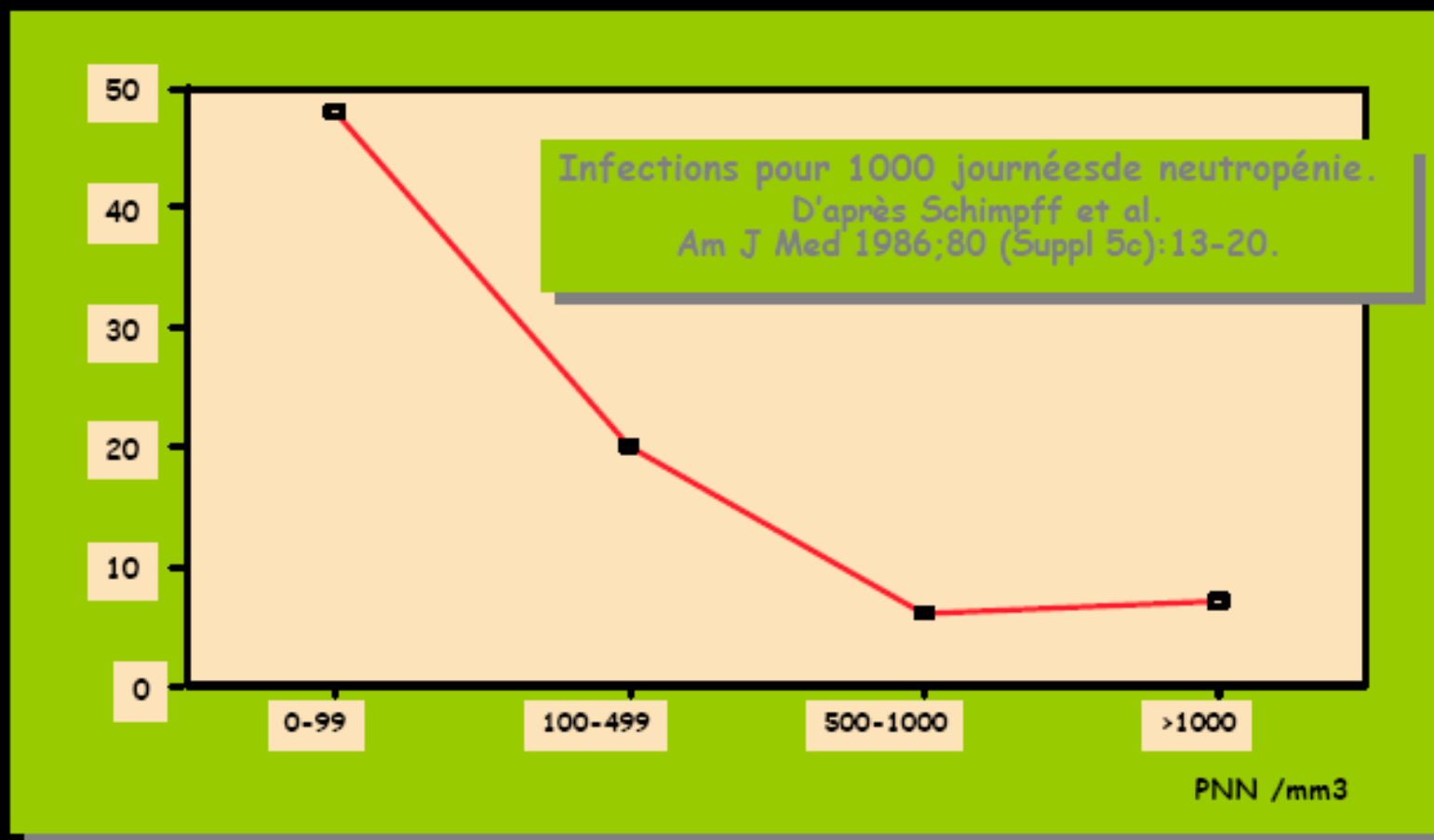
PN < 100 : risque majeur

➔ Sa longueur :

Neutropénie courte < 7 jours

Neutropénie longue > 7 jours

# Risque infection en fonction du nombre de PNN



# Définition d'un état fébrile chez un patient neutropénique (indication thérapeutique) :

- ↘  $T^{\circ} = 38^{\circ}3$  1 prise
- ↘  $38^{\circ}$  2 prises en 24 heures

Associée à :

- ↘ Leucopénie  $< 1\ 000$
- ou
- ↘ Neutropénie  $< 500$
- ↘ à neutropénie  $< 1\ 000$  (susceptible d'encore diminuer)
- ☞ ↘ un sepsis sévère peut s'accompagner d'une **hypothermie** ( $T^{\circ} < 36^{\circ}$ )
- ↘ l'administration de **corticoïdes** peut masquer une fièvre

# Gravité d'un sepsis

- ⇒ T° : > 39° ou < 36°
- ⇒ Fréquence cardiaque (FC) > 90 / minute
- ⇒ Rythme respiratoire > 20 / minute  
(hyperventilation ; PaCO<sub>2</sub> 32 mmHg)
- ⇒ Hypotension
- ⇒ Signes d'hypoperfusion tissulaire

# EVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE

## Aspects bactériologiques

### I. Classification des épisodes de neutropénies fébriles :

cf diapositive : 70 % non documentés

→ traitement probabiliste +++

## II. Répartition entre bactéries à Gram + et - :

cf diapositive : inversion de la répartition entre Gram + et Gram -

Pourquoi ? :

- ⇒ Cathéter de longue durée (staphylocoques ↗ )
- ⇒ Chimiothérapie de + en + agressive sur les muqueuses digestives (streptocoques ↗ )
- ⇒ antibiotiques à large spectre sélectionnant les Cocci à Gram +
- ⇒ décontamination digestive contre les Bacilles Gram - dans les neutropénies longues

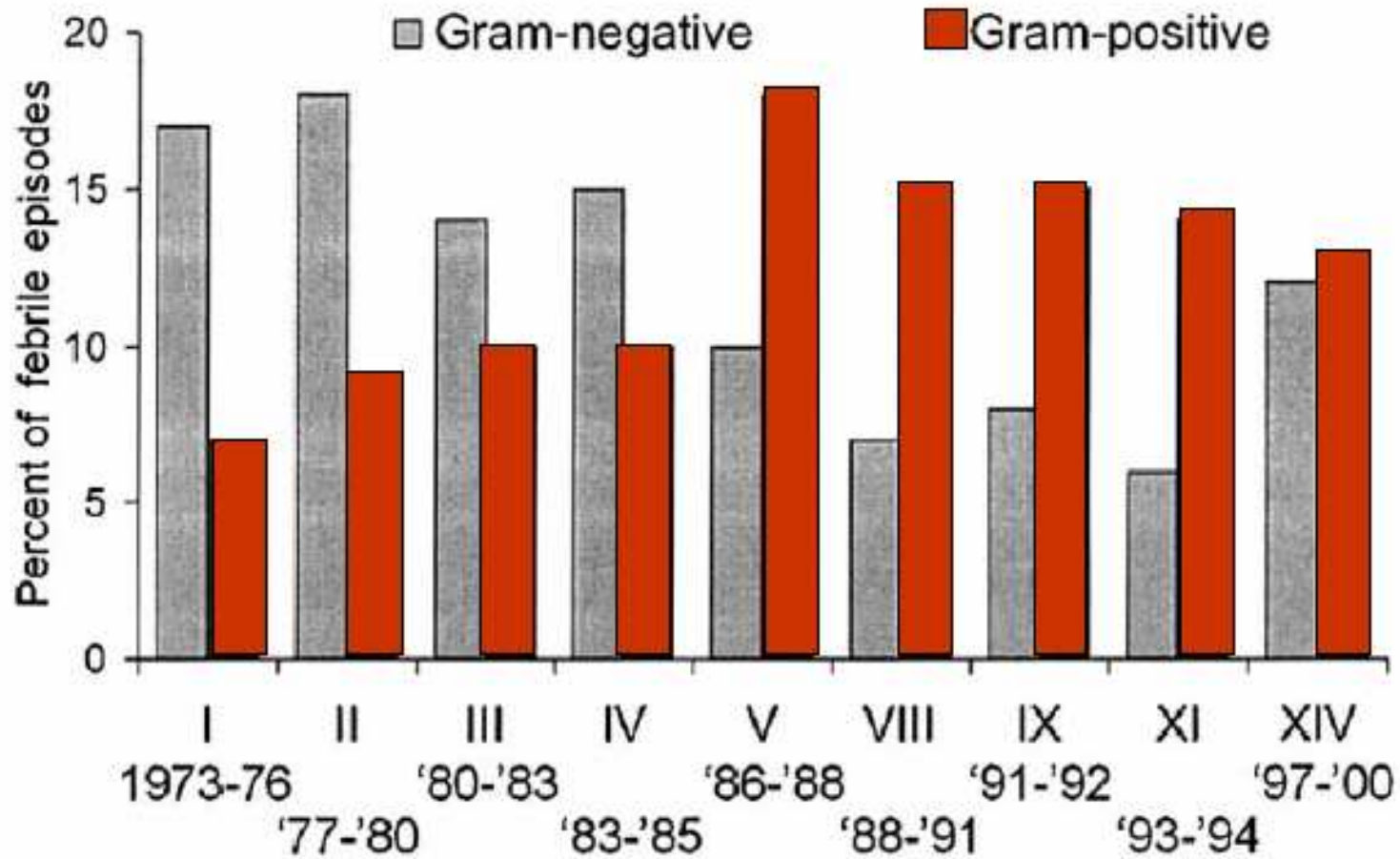
Régression des bactéries à Gram - :

- ⇒ ↘ Pseudomonas aeruginosa
- ⇒ ↗ Enterobacteries

## Etiologies des bactériémies chez les patients neutropéniques (études de l'EORTC)

Étude	Dates	Nombre de patients	Mono-microbien	Gram +	Gram -
I	1973-6	453	145	42 (29%)	103 (71%)
II	1977-80	419	111	37 (33%)	74 (67%)
III	1980-3	582	141	58 (41%)	83 (59%)
IV	1986-7	872	219	90 (41%)	129 (59%)
VIII	1988-90	694	151	104 (69%)	47 (31%)
IX	1991-2	706	161	108 (67%)	53 (33%)
XI	1993-4	958	199	138 (69%)	61 (31%)

### Single-Organisms Bacteremias: EORTC-IATG Trials



### III. Principales espèces identifiées

### IV. Principales portes d'entrée : Cf diapositive

#### **33 % : Voie veineuse**

→ staphylocoque : à coagulase –  
Aureus

#### **12,70 % : voie digestive**

↳ Voie colique

→ enterobactéries ; enterocoques ; pseudomonas

↳ Voie oropharyngée (mucite)

→ streptocoques oraux

#### **32 % : Voie inconnue**

# Bactéries

- Gram +: - Staphylocoques coag neg  
- Streptocoques a hémolytiques  
- Staphylocoques coag pos (SASM et SARM++)  
- Entérocoques
- Gram -: - *E.coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*  
- *Enterobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*  
- *S. Maltophilia*
- Anaérobies: *Bacteroides*, *Clostridium difficile*,  
*Fusobacterium*

# Aspects cliniques 3 groupes

① Les infections **microbiologiquement documentées** :

↳ isolement d'un germe (hémoculture ; uroculture ; LBA ;  
foyer cellulite ; abcès)

↳ fréquence 30 %

② Les infections **cliniquement documentées** :

↳ se traduisent par des signes infectieux locaux (pneumopathie  
cellulite ; angine) sans isolement du germe

↳ fréquence 10 %

③ Les fièvres **d'origine inconnue** :

↳ aucun foyer clinique ; aucun prélèvement microbiologique +

↳ fréquence 60 %

Donc pas de documentation bactériologique dans 70 % des cas

➔ **Traitement probabiliste**

## Classification internationale des épisodes de neutropénie fébrile

	DIAGNOSTIC	% DE PATIENTS
Fièvre d'origine indéterminée (FUO)	Foyer = 0 Germe = 0	60
Fièvre documentée cliniquement	Foyer présent Germe = 0	10
Fièvre documentée microbiologiquement	Germe isolé +/- foyer	30

**Pas de diagnostic microbiologique : = 70 % des cas  
? traitement probabiliste**

## Modèles expérimentaux

- Animal neutropénique:
  - S'infecte plus fréquemment
  - S'infecte plus vite
  - Inoculum plus faibles
  - Point de départ digestif (translocation)
  - Moindre inflammation
  - Décès fréquent

# Neutropénies fébriles

## Règles pratiques

① Toute fièvre survenant chez un malade neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire.

Parfois il s'agit d'une autre cause :

- ↘ Evolutivité d'un lymphome (avec sueurs, ↗ LDH)
- ↘ Suite d'une transfusion de plaquettes (réaction frisson, hyperthermie)
- ↘ Réaction fébrile après chimiothérapie (Bléomycine<sup>®</sup> , Aracytine<sup>®</sup>)

② La neutropénie est le facteur de risque dominant mais il existe d'autres facteurs :

- ✓ Déficit fonctionnel des cellules phagocytaires
- ✓ Mucite (streptocoque)
- ✓ Voie veineuse centrale (staphylocoque)
- ✓ Corticothérapie
- ✓ Dénutrition
- ✓ Déficit lymphocytaire quantitatif ou qualitatif (syndrome lymphoprolifératif)
- ✓ Pression de sélection exercée par des antibiothérapies antérieures
- ✓ Chirurgie récente
- ✓ Conséquences mécaniques de la prolifération tumorale

③ Les signes locaux sont habituellement très discrets, voire absents ; ils apparaîtront et se majoreront lors de la restauration hématologique avec l'afflux des cellules phagocytaires au site de l'infection

④ Un épisode infectieux au cours d'une aplasie post- chimiothérapie :

↳ Survenant < 7 jours est  
d'origine bactérienne

↳ Survenant > 7 jours  
peut être d'origine fongique  
(candidose ou aspergillaire)

## ⑤ La cible privilégiée de l'antibiothérapie initiale :

- ✓ Doit surtout prendre en compte les infections à Bacille Gram – du fait de leur pronostic plus péjoratif
- ✓ Sans oublier les Cocci Gram +, les plus souvent mis en évidence aux hémocultures du fait de la principale porte d'entrée que constitue les voies veineuses centrales ou périphériques.

# Quel bilan réaliser face à une neutropénie fébrile ?

⇒ Un examen clinique complet (souvent normal)

- ✓ à la recherche d'une **porte d'entrée** (cathéter, mucite)
- ✓ de signes de foyer (pulmonaire)
- ✓ de signes de gravité

⇒ Puis au minimum **biologie** :

- ✓ NFS plaquettes
- ✓ Ionogramme, créatinine, TP TCA
- ✓ Hémocultures si possible : cathéter, périphérie,  
anaerobies ? +/-
- ✓ RP si possible

# Remarques sur les hémocultures

⇒ C'est l'examen de référence pour les bactériémies

Intérêt car :

- ✓ caractère paucisymptomatique clinique
- ✓ fréquence des portes d'entrée par le biais de CIP / cathéter

⇒ 2 sites différents :

- ✓ Périphérie
- ✓ Cathéter

⇒ Ne doit pas retarder l'antibiothérapie qui est urgente

⇒ Hémocultures non systématiques sur prélèvement anaérobies  
sauf cellulite (abdominale / cervicale / pulmonaire)

⇒ Doivent être pratiquées systématiquement si corticothérapie  
même si absence de fièvre

# Problème posé par la réception d'une hémoculture

Pour le problème d'une **éventuelle contamination** par germes commensaux de la peau :

- Ex :
- Staphylocoques à coagulase négative
  - Corynébactéries

En pratique, **traiter si contexte clinique compatible** avec :

- Une **infection** (fièvre, sepsis)
- S'il existe **une porte d'entrée cutanée** (voie veineuse)

## Individualisation de patients à « faible risque »

	Faible risque	Haut risque
Durée neutropénie	= 7 jours	> 7 jours
Cancer	Tumeur solide Chimio d'entretien d'une leucémie	Chimio d'induction LA, greffe de moelle
Mucite	Absente	Présente
Comorbidités et signes de gravité	Absence	
Type d'infection	Fièvre d'origine indéterminée	Bactériémie, pneumopathie ou autre infection sérieuse

# Traitement des épisodes fébriles lors d'aplasies courtes (< 7 jours)

① **Bilan diagnostique et préthérapeutique** (ne doit pas retarder le traitement d'urgence thérapeutique antibiothérapie à large spectre)

↳ **Interrogatoire :**

- ✓ Signes fonctionnels (toux, diarrhée, urinaires), > Signes physiques (foyer pulmonaire), souvent pauvres
- ✓ Antécédents d'hospitalisation
- ✓ Antibiothérapies déjà prescrites

↳ **Examen souvent pauvre** ; foyer pulmonaire/cathéter/mucite

↳ **Hémocultures** au cathéter/en périphérie

↳ **NFS plaquettes, créatinine, BH**

↳ **RP** si possible

## ② Critères de choix de l'antibiothérapie initiale :

Principes (en théorie...) :

- ↳ Être dirigés contre les germes les plus fréquemment rencontrés et les plus rapidement pathogènes (enterobactéries et pyocyanique) (cf diapo)
- ↳ Etre rapidement bactéricide (aminoside)
- ↳ Limiter au mieux l'émergence de résistances (association synergique)
- ↳ Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital/du service
- ↳ Tenir compte de la toxicité potentielle des antibiotiques  
Ex : aminoside (toxicité rénale ; auditive)

# Traitement des épisodes fébriles lors des aplasies courtes (< 7 jours) suite

- ↪ C'est une **urgence thérapeutique**. Il doit être débuté avant réception des résultats
- ↪ **Décision du maintien à domicile** en fonction de la présence ou non de **signes de gravité**
- ↪ **Antibiothérapie probabiliste à large spectre**
  
- ① **Si pas de signe de gravité et groupe à faible risque :**
  - ⇒ Maintien à domicile possible si surveillance
  - ⇒ Bithérapie type : Augmentin<sup>®</sup> / Oflocet<sup>®</sup> Orelox<sup>®</sup> / Ciflox<sup>®</sup>  
Tavanic<sup>®</sup>
  - ⇒ Réévaluation à 48 – 72 heures :
    - Apyrexie doit être rapide
    - Réévaluation en fonction du résultat des hémocultures

② Si signes de gravité ou réception d'une hémoculture + à *Pseudomonas aeruginosa* ou persistance de la fièvre > 72 heures

⇒ Hospitalisation

⇒ Bithérapie ?  $\beta$  lactamines + aminoside

⇒ Monothérapie ? Ceftazidime

⇒ Réévaluation à 72 heures selon :

↳ Résultat microbiologique

↳ Aggravation clinique

# Durée de l'antibiothérapie

2 conditions à l'arrêt de l'antibiothérapie :

- ↪ Apyrexie
- ↪ Remontée des PN > 500

Prolongation au-delà si :

- ↪ Gravité foyer primitif et / ou localisations secondaires (métastases septiques)
- ↪ Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*
- ↪ Présence de matériel étranger (cathéter)
- ↪ Persistance de la fièvre en sortie d'aplasie (fenêtre antibiotique)

# Neutropénies fébriles

## les facteurs pronostiques

A connaître car permet de définir un groupe à faible risque

### ① Liés au terrain :

- ✓ Âge
- ✓ Hospitalisation prolongée avant épisode fébrile
- ✓ Pathologie sous jacente hémopathies malignes > tumeurs solides
- ✓ Evolutivité de la maladie cancéreuse
- ✓ Un mauvais index de Performance, Performans Status (PS)
- ✓ La présence d'une voie veineuse
- ✓ Le taux de PN  $PN < 100$  ; évolution à la baisse ; la non restauration au 5<sup>ème</sup> jour
- ✓ Une insuffisance rénale

## ② Liés aux caractéristiques de l'infection :

⇒ L'existence d'un choc septique, d'un foyer infectieux  
↳ pronostic péjoratif

⇒ La nature du germe :

- ✓ Les infections documentées sont associées à un taux d'échec plus élevé que les fièvres inconnues
- ✓ Grande différence selon la nature du germe isolé
- ✓ **Risque faible** pour Staphylocoques à coagulase – RR 1
- ✓ **Risque réel** pour infections à Streptocoque RR 2
- ✓ **Risque important** pour Staphylocoque aureus RR 2.8
- ✓ **Risque très élevé** pour Enterobactère Levures RR 3.2
- ✓ **Risque majeur** pour Pseudomonas RR 5

③ Lié à la **précocité du traitement**, urgence thérapeutique

## Prise en charge à domicile

### Groupe cible de patients = « faible risque »

Absence de trouble digestif

Pas de mucite

Bonne compréhension du patient

Conditions socio-économiques et psychologiques adéquates

Bonne coopération MT + structure soins à domicile

Ordonnance hospitalière

Trajet domicile-Hôpital < 2h

Contact possible par téléphone 24h sur 24

**Ciflox 750 mg X 2/ j + augmentin 1g x 3/j**

# Utilisation des facteurs de croissance

Recommandations de l'ASCO en **prophylaxie primaire**

⇒ Si incidence attendue de neutropénie > 20 %

⇒ Si risque moindre mais :

- ✓ Traitements antérieurs multiples
- ✓ Irradiation étendue
- ✓ Association chimio / radiothérapie
- ✓ Infiltration médullaire
- ✓ Dénutrition
- ✓ Présence d'une infection préalable
- ✓ Stade avancé de la maladie
- ✓ Présence d'une comorbidité grave associée
- ✓ LMNH de haut grade traité par CHOP ou similaire

# Facteurs de croissance granulocytaires

<b>Produits</b>	<b>Dose</b>	<b>Quand</b>	<b>Durée</b>
Filgrastim (Neupogen <sup>®</sup> )	5 µg/kg/j	J6	6j ?
Lenograstim (Granocyte 34 <sup>®</sup> )	5 µg/kg/j	J6	6j ?
Pegfilgrastim (Neulasta <sup>®</sup> )	6 mg	J3	1 j Dose unique

## Utilisation :

- ⇒ **En prévention primaire** (avant la survenue de la neutropénie)
  - ✓ Si risque neutropénie > 20 %
  - ✓ Si facteurs de risques individuels
  
- ⇒ **En prévention secondaire** (après épisode neutropénique cure antérieure). Si réduction dose préjudiciable au résultat thérapeutique attendu
  
- ⇒ **En curatif ?**
  - ✓ Si risque élevé
  - ✓ Si infection grave
  - ✓ Si hospitalisation prolongée

De toute façon antibiothérapie associée  
Intérêt ? Réduction durée hospitalisation

# Facteurs de croissance granulocytaire

## Intérêt ?

12 essais randomisés, 1 823 patients

⇒ Impact majeur sur réduction :

- ✓ de neutropénies grade 3 – 4
- ✓ des infections sévères

⇒ Mais pas d'influence sur :

- ✓ La survie sans progression
- ✓ La mortalité infectieuse
- ✓ La survie globale

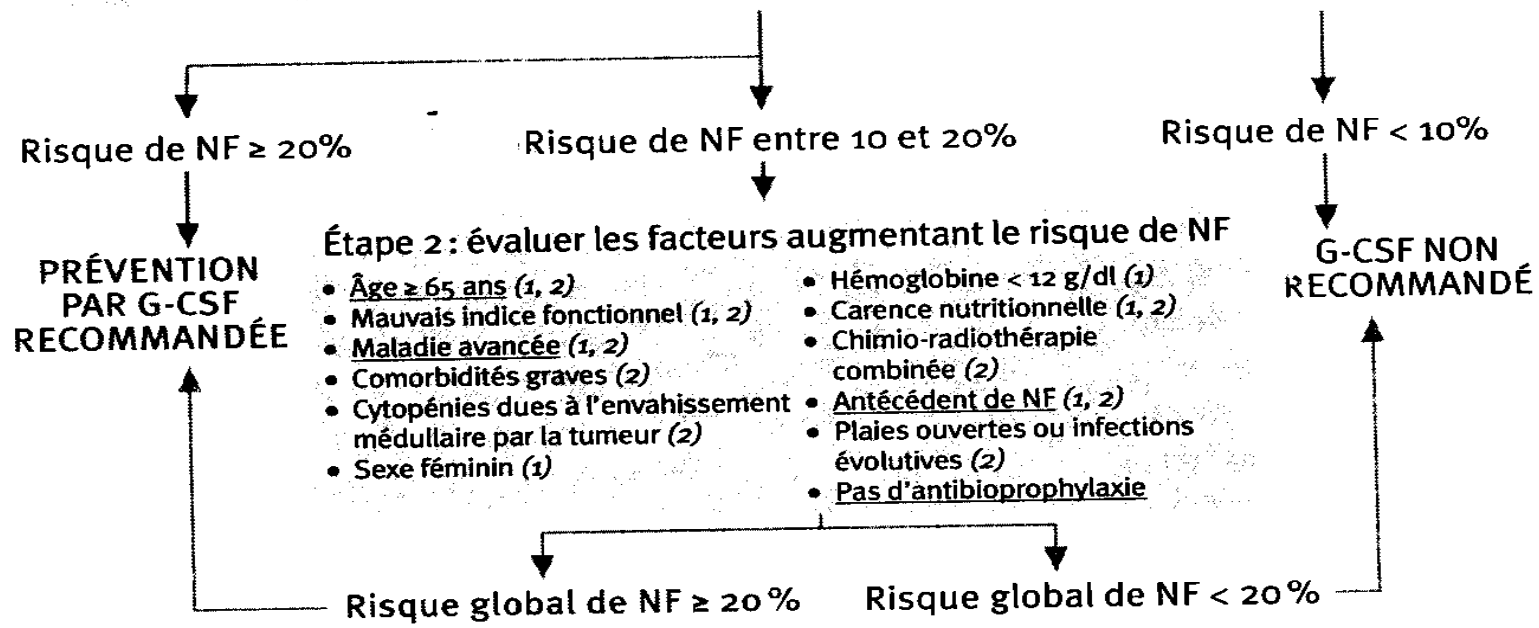
1 étude Pegfilgrastim vs Filgrastim

R CHOP 14

Avantage : ✓ respect dose intensité  
✓ bénéfice survie

### Étape 1 : évaluer le risque de NF associé au protocole prévu de chimiothérapie

- Pour chaque patient, le risque de NF doit être évalué en routine avant chaque cycle de chimiothérapie
- Les protocoles de chimiothérapie dose-denses doivent toujours être considérés comme à risque élevé de NF (risque de NF  $\geq$  20%) [1]
- Les patients âgés de plus de 65 ans atteints de LNH et traités par une chimiothérapie curative doivent être considérés comme à risque élevé de NF (2)



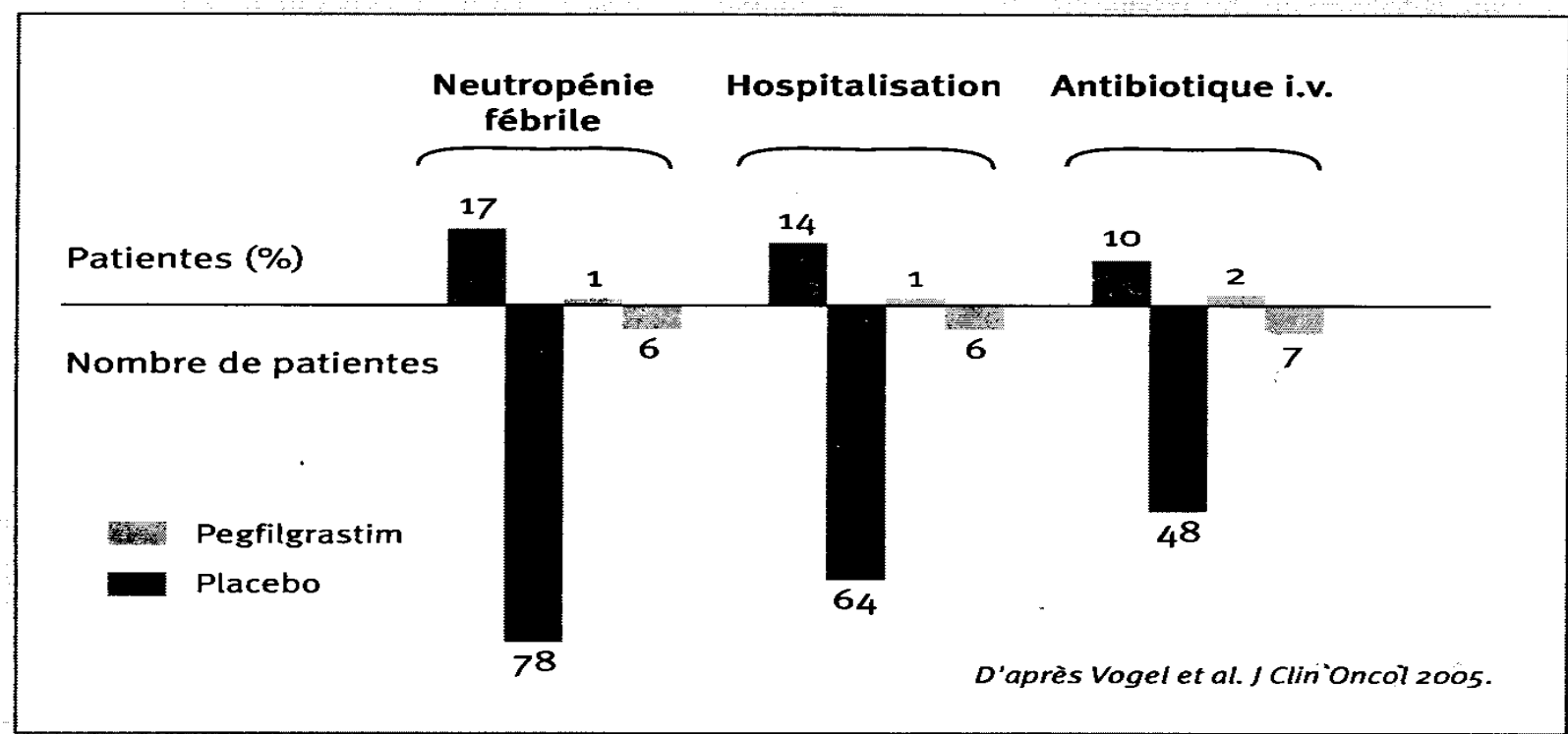
Cet arbre décisionnel est constitué par la synthèse des recommandations 2006 de l'EORTC et de l'ASCO.

\* Les facteurs de risque soulignés correspondent à un niveau de preuve I/II d'après l'EORTC.

(1) Aapro MS et al. Eur J Cancer 2006;42:2433-53.  
 (2) Smith TJ et al. J Clin Oncol 2006;24:3187-205.

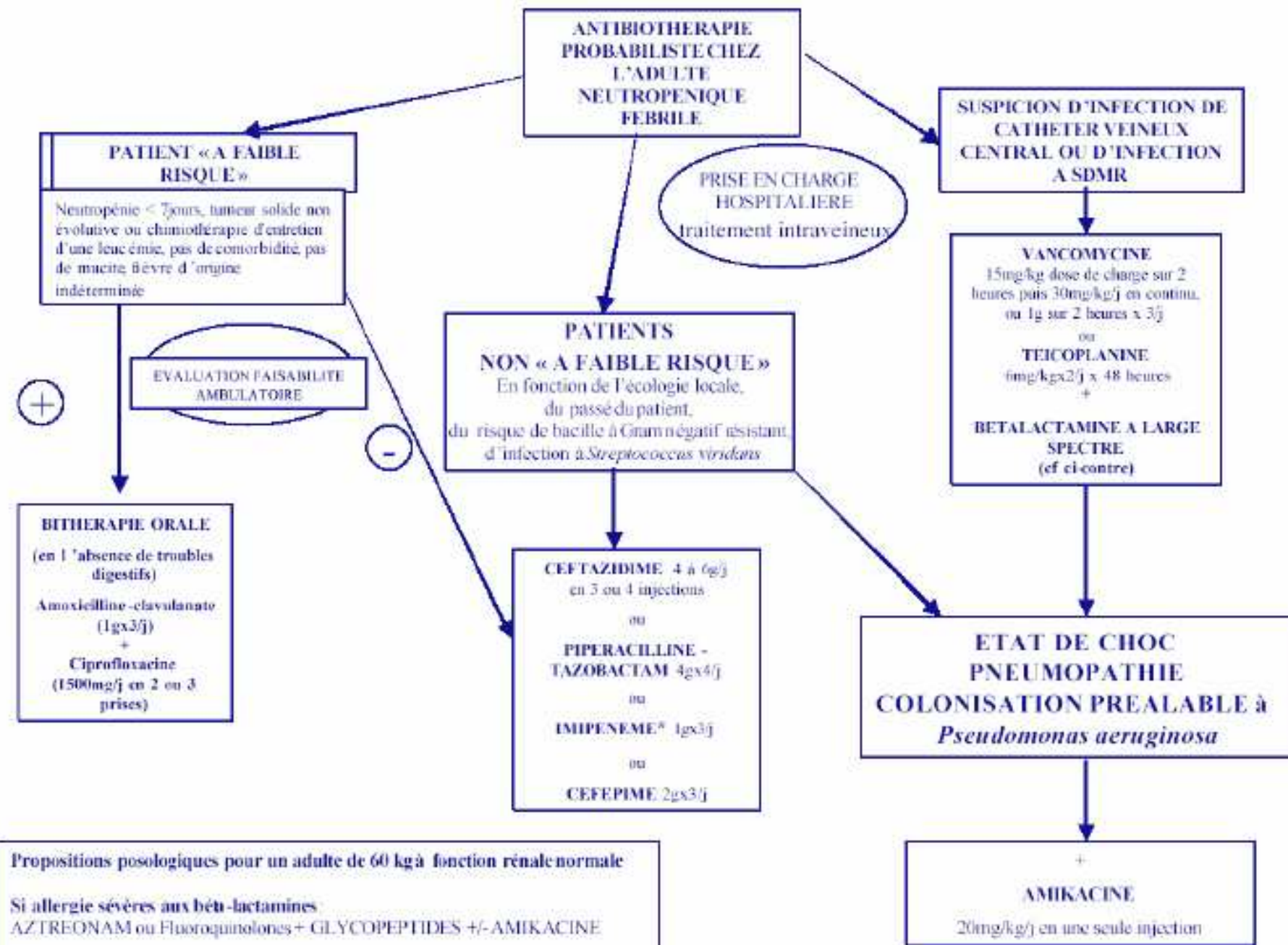
Figure 2. Recommandations de l'ASCO et de l'EORTC pour l'évaluation de la NF.

# ÉCHOS DES CONGRÈS



D'après Vogel et al. J Clin Oncol 2005.

**Figure 1. Intérêt du pegfilgrastim en prévention primaire lors d'une chimiothérapie par docétaxel en monothérapie.**



# Traitement des épisodes fébriles lors d'aplasies longues > 7 jours

## I. Circonstances :

- ✓ Leucémies aiguës
- ✓ Allogreffes de CSH
- ✓ Chimiothérapies lourdes :
  - ⇒ Mucite plus fréquente et plus sévère
  - ⇒ Risque nosocomial augmenté
  - ⇒ Risque d'acquisition de bactéries résistantes

## II. Particularités :

- ⇒ Fréquence plus grande d'infections non bactériennes (fongiques ; virales)
  
- ⇒ La proportion de fièvre :
  - ✓ d'origine indéterminée
  - ✓ cliniquement documentée
  - ✓ microbiologiquement documentéen'est pas différente des aplasies courtes

### **III. Principes de traitement :**

Les mêmes que ceux appliqués aux aplasies courtes :

- Large spectre
- Rapidement bactéricide sur les germes les plus dangereux immédiatement : le Bacille Pyocyanique (même s'il ne représente que 2 à 3 % ; doit toujours être couvert par l'antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention)
- Colonisation fréquente par des molécules actives

## IV. Questions particulières :

① **Monothérapie**  $\beta$  lactamines anti-pyocyanique  
**Versus bithérapie**  $\beta$  lactamines anti-pyocyanique + aminosides

- ✓ En pratique : monothérapie suffisante
- ✓ En théorie : bithérapie préférable (vitesse de bactéricidie ; synergie)

**Monothérapie** par  $\beta$  lactamines à pouvoir bactéricide élevé, à dose Forte :

- Céfépime
- Ceftazidime
- Imipénème
- Méropénème
- Pipéracilline / Tazobactam

**Bithérapie** (par aminosides) si :

- Suspicion d'infection à BG –
- Signe de gravité (choc septique)

## ② Glycopeptide :

Fréquence des bactériémies à Staphylocoques de 15 à 30 %

### Utilisation immédiate ?

- Quelques cas de Streptococcus fulminante avec SDRA, Streptocoques résistants à la Pénicilline
- Perte de sensibilité des Streptocoques à la Pénicilline

### Utilisation retardée ?

- ✓ Staphylocoques à coagulase – souvent en cause, donc la mortalité est faible, rarement responsable de sepsis foudroyants
- ✓ Apparition de Staphylo Vanco R avec risque de transmission, néphrotoxicité dans les associations (aminosides, ampho B, cyclosporine)

### ③ Modifications thérapeutiques en cours d'aplasie :

↳ Si trithérapie d'emblée ( $\beta$  lactamines ; C3G + aminosides + glycopeptide)

Ne pas changer sauf si :

- ✓ Documentation
- ✓ Apparition d'un nouveau foyer
- ✓ Apparition d'un foyer périnéal, d'une cellulite buccale sévère (anaérobie)

⇒ ajout de Métronidazole ou Imipénème

↳ Si monothérapie ou bithérapie initiale ( $\beta$  lactamines C3G + aminosides)

⇒ rajout de Glycopeptide (Vancomycine<sup>®</sup>) au 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> jour.