

Référentiel d'Hématologie

# **NEUTROPENIE FEBRILE**

## **Conduite à Tenir**

---

Paul Coppo,  
Frédéric Selle

---

# NEUTROPÉNIE FÉBRILE

## DEFINITIONS

**1. Fièvre :** température  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  1 fois ou  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  à 2 reprises à 2 heures d'intervalle (ou température  $< 36,0^{\circ}\text{C}$  et/ou frissons)

**2. Neutropénie :** polynucléaires neutrophiles  $\leq 500/\text{mm}^3$  ou  $< 1000/\text{mm}^3$  mais avec diminution prévisible à  $500/\text{mm}^3$  ou moins.

**3. Signes de gravité :**

⇒ défaillance d'au moins un organe :

défaillance hémodynamique (sepsis sévère, collapsus et choc)

défaillance respiratoire :  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$  et/ou  $\text{FR} \geq 30/\text{min}$  et/ou signes d'épuisement respiratoire

insuffisance rénale

insuffisance hépato-cellulaire

troubles de la conscience

⇒ anomalie de l'hémostase : saignement non contrôlé et/ou thrombopénie  $< 10\,000/\text{mm}^3$ , et/ou CIVD

**4. Neutropénie fébrile « haut risque » :**

⇒ neutropénie  $> 14$  jours et neutrophiles  $< 100/\text{mm}^3$

⇒ leucémies aiguës, greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques

⇒ co-morbidités significatives

⇒ mauvais état général

⇒ défaillance d'organe associée, sepsis sévère

**5. Neutropénie fébrile « risque intermédiaire » :**

⇒ neutropénie entre 7 et 14 jours

⇒ greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques

⇒ co-morbidités minimales

⇒ absence de défaillance d'organe

## **6. Neutropénie fébrile « faible risque » :**

- ⇒ neutropénie < 7 jours (risque essentiellement bactérien)
- ⇒ pas de co-morbidité
- ⇒ absence de défaillance d'organe

### **1. Neutropénie fébrile « haut risque » :**

⇒ **Hospitalisation en urgence, en secteur protégé (chambre sous pression positive ou flux laminaire) :**

- examen clinique complet (peau, périnée, cavité buccale, poumons, point d'entrée d'un cathéter)
- hémocultures aérobies et anaérobies sur l'abord veineux central et en périphérie. Si fièvre persistante, hémocultures sur « Isolator »
- ECBU
- radiographie du thorax, éventuellement complétée par un scanner thoracique selon le contexte
- ECBC si toux productive. Lavage broncho-alvéolaire à discuter si point d'appel respiratoire.
- en cas de diarrhée, coproculture, parasitologie des selles, mycologie des selles et recherche de Clostridium difficile (bactérie + toxine). Si diarrhée fébrile persistante, recherche de virus (rotavirus, adénovirus, astrovirus, CMV).
- antigénémie aspergillaire, antigénémie candida, antigénémie et PCR cytomégalovirus

**Le principe de l'antibiothérapie chez le patient neutropénique fébrile à haut risque répond aux principes suivants :**

Dans tous les cas, l'antibiothérapie devra tenir compte de l'histoire infectieuse du patient (ATCD infectieux, colonisation, prise d'une antibioprophylaxie) ainsi que de l'écologie du service au moment de la prise en charge.

L'antibiothérapie doit être débutée en urgence. Elle est probabiliste puisque dans plus de 60 p. cent des cas, la fièvre n'est pas documentée sur le plan infectieux. Elle doit être synergique, bactéricide, à large spectre, et administrée par voie IV. Une antibiothérapie n'est suspendue qu'à la fin de la période d'aplasie. Le spectre de couverture anti-infectieuse n'est pas réduit durant l'aplasie.

L'association en première intention d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) (ou d'une  $\beta$ -lactamine à large spectre avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamase) à une fluoroquinolone efficace sur le

pyocyanique est adoptée par la majorité des centres d'Onco-Hématologie. L'utilisation des aminosides peut s'envisager dans les situations où l'aplasie est de courte durée (< 7 jours).

En cas de fièvre persistante à 48h, et en l'absence de documentation infectieuse, le spectre est élargi afin de couvrir les anaérobies stricts et le pyocyanique multi-résistant. La C3G est changée pour l'imipénem. Si la fièvre persiste à 72-96h, le spectre est élargi afin de couvrir les cocci gram<sup>+</sup> résistants (introduction d'un glycopeptide), et les agent fongiques (Amphotéricine B classique ou sous forme liposomale afin de limiter la toxicité. Les autres antifongiques –voriconazole ou caspofongine- seront introduits selon la documentation infectieuse et la probabilité de l'infection fongique. Les associations d'antifongiques coûteux sont discutées au cas par cas.

Une antibiothérapie comprenant d'emblée un glycopeptide sera discutée si le patient est colonisé à cocci gram<sup>+</sup> méthi-R, s'il a eu une antibioprofylaxie par des antibiotiques sélectionnant des staphylocoques méthi-R (fluoroquinolones), si une chimiothérapie à base de fortes doses d'aracytine est envisagée (ou s'il existe un risque de mucite sévère), ou s'il existe de manière évidente une infection du cathéter.

L'utilisation d'autres antibiotiques comme la fosfomycine, la teicoplanine, le céfépime, ou le linezolid est laissée au choix du clinicien en fonction du contexte (antibiogramme du germe, écologie du patient et du service au moment de la prise en charge).

L'isolement d'un germe permettra d'adapter l'antibiothérapie selon l'antibiogramme. L'antibiotique sera alors choisi en fonction de sa CMI, de sa capacité de diffusion aux tissus éventuellement intéressés, de son caractère bactéricide ou non, de sa toxicité, et de son coût.

## **2. Neutropénie fébrile « risque faible » :**

Traitement ambulatoire, chez un patient préalablement éduqué. On peut souligner ici l'intérêt d'une consultation infirmière au sein des services d'onco-hématologie, qui a l'avantage de renforcer et personnaliser l'information relative aux complications de la neutropénie auprès du patient et d'en évaluer sa compréhension). Il est par ailleurs indispensable que la notion du risque infectieux lui-même et des mesures à prendre soient expliquées au médecin traitant.

Oroken<sup>®</sup> (alternatives classiques : Zinnat<sup>®</sup> ou Augmentin<sup>®</sup>) associé au Ciflox<sup>®</sup>

Pour toute fièvre, le patient doit être examiné par un médecin à son domicile (médecin traitant, SOS médecin), en hôpital de jour, ou dans un service d'urgence. Une hospitalisation sera alors discutée en fonction de l'examen.

Evaluation à 48 heures : si persistance de la fièvre, hospitalisation en urgence pour débiter une antibiothérapie intraveineuse.

## **3. Neutropénie fébrile « risque intermédiaire » :**

Initier le traitement à l'hôpital comme pour un patient à risque élevé puis dès le contrôle durable du syndrome infectieux, discuter de la poursuite d'un traitement oral ou intraveineux en ambulatoire jusqu'à la sortie d'aplasie. Les remarques soulevées au chapitre précédent concernant l'éducation du patient, la consultation infirmière, et la collaboration entre l'onco-Hématologiste et le médecin traitant restent valables dans cette situation.

## **4. Remarque :**

Discuter dans tous les cas, selon la pathologie sous-jacente et en l'absence de contre-indications, l'utilisation prophylactique des facteurs de croissance granuleux (G-CSF) sera discutée. Ces derniers, s'ils ne modifient pas la survie globale et la survie sans maladie, réduisent le risque de neutropénie (fébrile ou non), et le risque d'infection.

## REFERENCES

- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
- Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, Moreau P, Ladeb S: Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The french Cefepime study group. *Clin Infect Dis* 24:41, 1997
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
- Pizzo PA : management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323, 1993.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21<sup>st</sup> century. *Cancer* 103: 1103-1113, 2005.
- Talcott JA, Siegel, GoldmanL: Risk assessment in cancer patients with fever and neutopenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*:316-322, 1992
- Tomiak AT, Yau JC, Huan SD, Cripps MC, Goel R: Duration of intravenous antibiotics for patients with neutropenic fever. *Ann Oncol*: 441-445, 1994
- Uzun O, Anaissie EJ : Outpatient therapy for febrile neutropenia: Who, and who ?: *J antimicrob chemother*: 317-320, 1999