

# Méfiez-vous de la rivière qui dort

Dr BEN NEJI HEND  
Pr Ag ACHOUR WAFA

Congrès de la société tunisienne de pathologie  
infectieuse  
Avril 2015

- Mr SA 34 ans
- Leucémie aigue myéloblastique (LAM)  
hyperleucocytaire (GB=54 300/mm<sup>3</sup>)
- Caryotype oncologique: normal
- Biologie moléculaire: flt3+
- patient à haut risque de rechute
- Chimiothérapie d'induction le 27/8/2013 avec obtention d'une rémission cytologique
- Pas d'étude de la colonisation au cours de l'induction
- Dans le service: incidence élevée de stenotrophomonas maltophilia

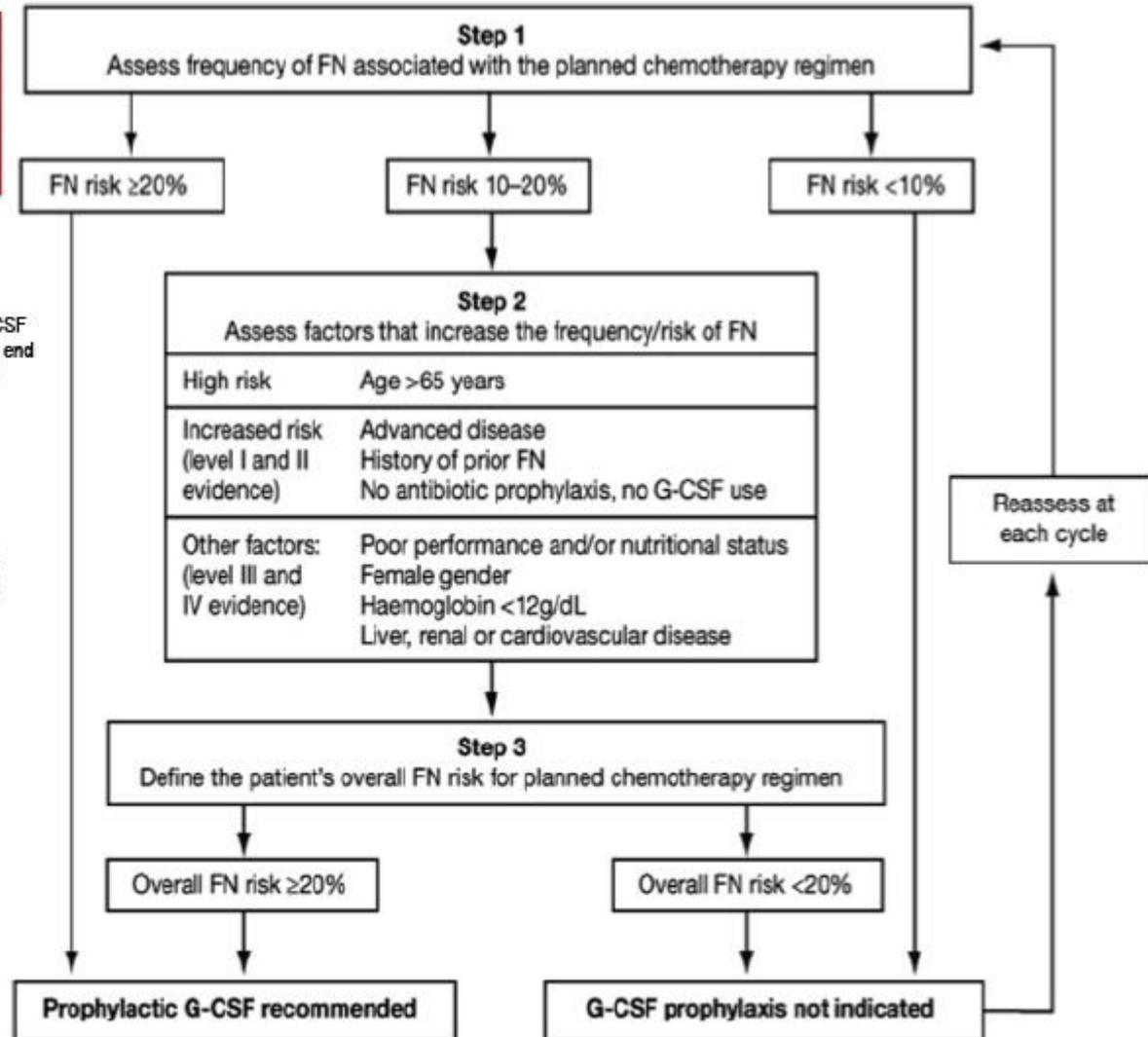
- Première chimiothérapie de consolidation (ADE) débutée le 25/11/2013
- Entrée en aplasie c.à.d. **PNN < 500/mm<sup>3</sup>** à J11 de la cure
- Sortie d'aplasie prévue à J21 de la cure sous facteurs de croissance granulocytaires

# Place des facteurs de croissance?

EORTC 2011  
Patient assessment  
algorithm to decide  
primary prophylactic  
G-CSF usage

Primary prophylaxis: start G-CSF  
in first cycle 24-72 hours after end  
of the first chemotherapy and  
continue through all cycles

Secondary prophylaxis: start  
G-CSF if a neutropenic event  
was observed in the previous  
cycle.



- A **J12** cure patient en aplasie ( **GB=300 /PNN=0**) **pas de KTVC**  
Θ=40° TA=10/05 pouls=130 bpm glasgow=15/15  
1 épisode de selle liquidienne  
Pas de notion de brûlures mictionnelles  
Pas de toux ni dyspnée

A l'examen:

Cavité buccale : pas de mucite

Peau: pas d'éruption cutanée, pas de veinite

Pas de signes méningés, examen neurologique normal

Abdomen souple indolore

Auscultation cardiopulmonaire normale

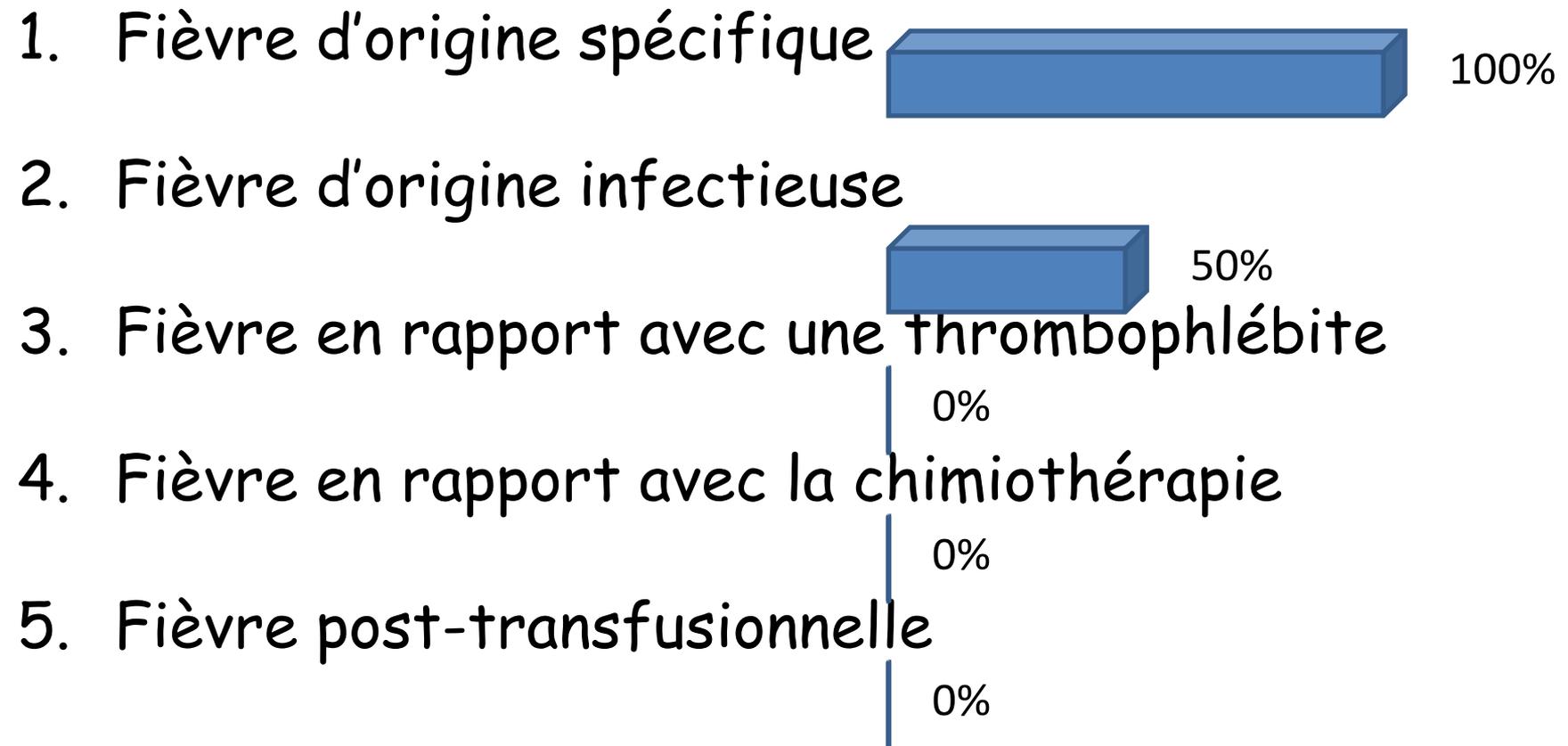
Quelle est l'origine la plus probable de la fièvre  
chez ce patient?



2

1. Fièvre d'origine spécifique
2. Fièvre d'origine infectieuse
3. Fièvre en rapport avec une thrombophlébite
4. Fièvre en rapport avec la chimiothérapie
5. Fièvre post-transfusionnelle

# Quelle est l'origine la plus probable de la fièvre chez ce patient?



- Toute fièvre chez le patient neutropénique est **d'origine infectieuse** jusqu'à preuve du contraire
- ATB en urgence+++

## Clinique: infection **SANS** inflammation



**LA FIÈVRE EST SOUVENT LE SEUL SYMPTÔME**

### **Foyer(s) infectieux**

- pulmonaire
- ORL (sinus), cavité buccale
- cutané (cathéter, périnée)
- digestif
- urinaire
- neurologique

### **Signes de gravité**

- Marbrures
- Extrémités froides
- Tb conscience
- Signes de sepsis évolutif :
  - TAs < 90-110 mmHg
  - Fq card > 120/min
  - Fq respi > 20-30/min
  - Oligurie

Ce patient est-il à haut risque de complications infectieuses graves?



00

**1. OUI**

**2. NON**

Ce patient est-il à haut risque de complications infectieuses graves?

1. OUI | 0%

2. NON | 0%

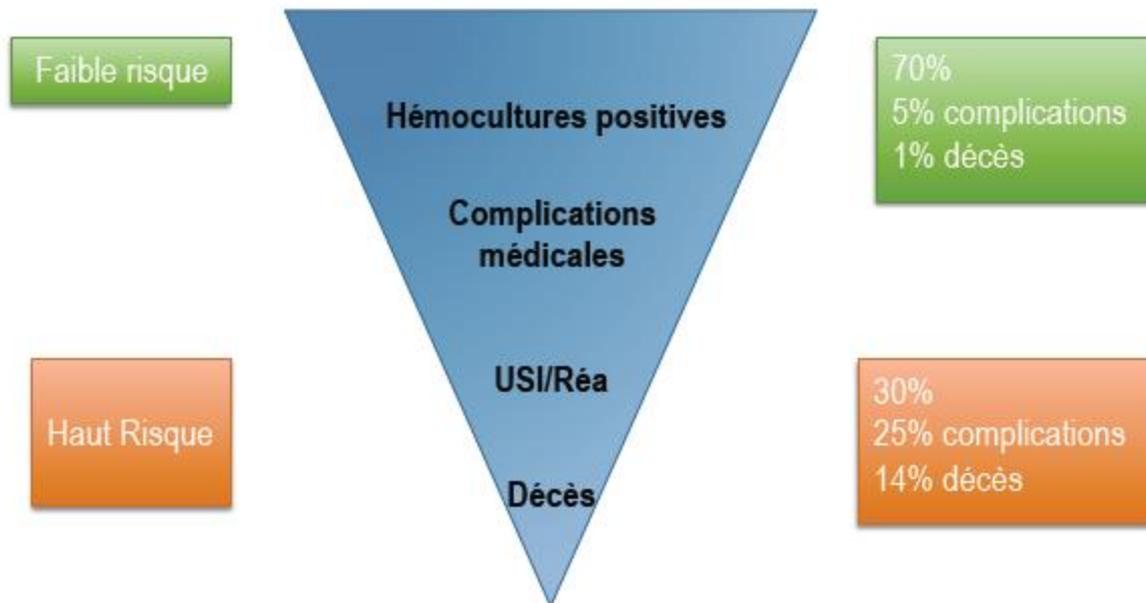
# Evaluation du risque infectieux chez le patient neutropénique

Patients à haut risque de complications infectieuses graves:

- Neutropénie profonde ( $\text{PNN} \leq 100/\text{mm}^3$ ) et de durée prévue  $> 7 \text{ j}$  et/ou
- Instabilité hémodynamique
- Mucite
- Symptômes GI: diarrhée, douleurs abdominales
- Troubles neurologiques
- Infection liée au cathéter
- Infiltrats pulmonaires ou hypoxie ou maladie pulmonaire chronique

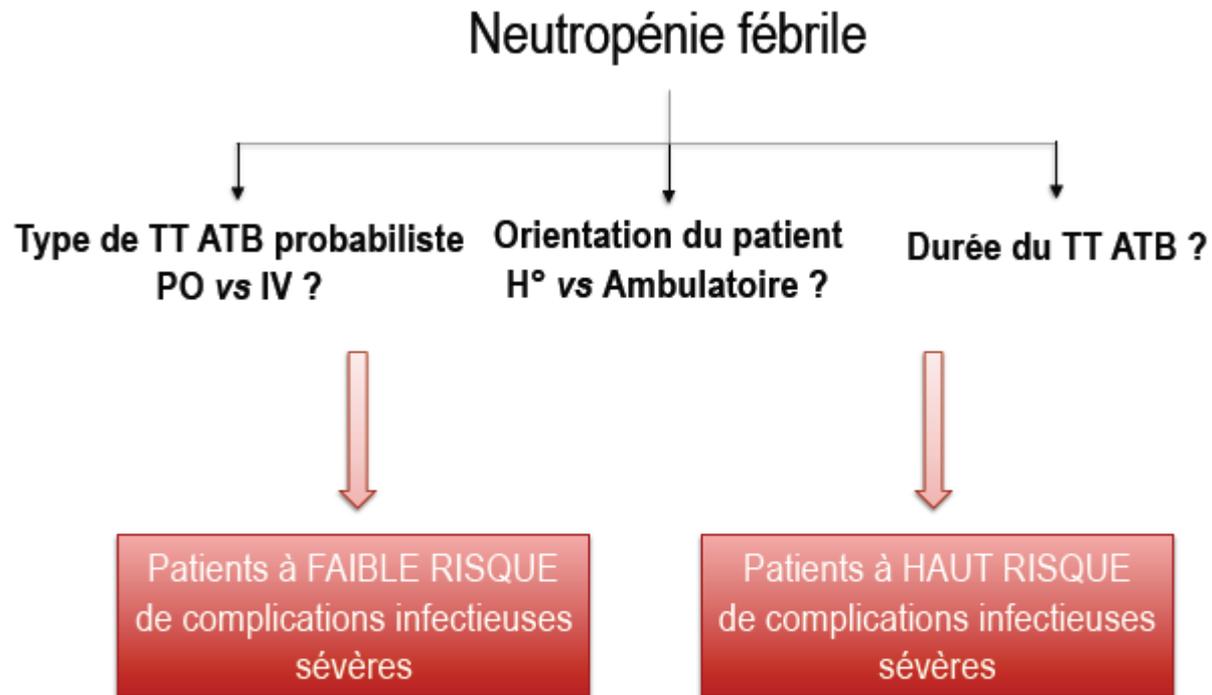
→ hospitalisation + antibiothérapie par voie IV

## Stratification du risque



*Freifeld et al. IDSA Guidelines, Clin Infect Dis 2011*

# Analyse du risque



# Quel bilan minimal à réaliser après ce pic fébrile?



00

1. 1 série d'hémocultures
2. 2 séries d'hémocultures
3. CRP
4. Radiographie du thorax
5. Créatinine, ionogramme
6. Bilan hépatique

# Quel bilan minimal à réaliser après ce pic fébrile?

- |                            |  |    |
|----------------------------|--|----|
| 1. 1 série d'hémocultures  |  | 0% |
| 2. 2 séries d'hémocultures |  | 0% |
| 3. CRP                     |  | 0% |
| 4. Radiographie du thorax  |  | 0% |
| 5. Créatinine, ionogramme  |  | 0% |
| 6. Bilan hépatique         |  | 0% |

+ prélèvement de tout site suspect  
d'infection

2 Séries d'hémocultures++ permettent  
la détection de 80 à 90% des germes

≥ 3 séries d'hémocultures permettent la  
détection de > 96% des germes

# Bilan initial neutropénie fébrile (AIII)

- NFS
- Iono+urée+créatinine
- Bilan hépatique+bilirubine
- Hémostases quantitatives: VVP+KTVC ou au moins 2 hémostases à partir de 2 VVP
- Radio du thorax si signes respiratoires
- Prélèvements microbiologiques orientés par la clinique
- On peut rajouter: CRP, glycémie, SaO<sub>2</sub>
- Si signes de gravité: lactates, GDS, LDH, TP TCA fib

## Au final

| <b>Neutropénie fébrile</b>     | <b>Diagnostic</b>          | <b>% patients</b> |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|
| D'origine indéterminée         | Foyer = 0<br>Germe = 0     | 60                |
| Cliniquement documentée        | Foyer(s) +<br>+/- Germe(s) | 10                |
| Microbiologiquement documentée | Foyer = 0<br>Germe(s) +    | 30                |

Examens demandés :

1 série d'hémocultures

CRP=37mg/l

créatinine normale

Radio du thorax normale

## Stratégie initiale pour les neutropénies fébriles

**Initial regimen targeted on the most prevalent bacteria at the centre, unless the patient**

- *is seriously ill at presentation or*
- *is known to be colonized with resistant bacteria or*
- *has had an infection with resistant bacteria*

If these risk factors apply, initial treatment may be modified

**IDSA 2011/ECIL-4 2012**

*Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011*

*Groupe ECIL-4: Averbuch D, Cordonnier C, Kern W, Viscoli C*

# Quels sont les germes les plus redoutés chez ce patient?



00

1. Staphylocoques coagulase négatifs
2. Streptocoques
3. Entérobactéries
4. *P. aeruginosa*
5. Bactéries multi-résistantes

# Quels sont les germes les plus redoutés chez ce patient?

1. Staphylocoques coagulase négatifs | 0%
2. Streptocoques | 0%
3. Entérobactéries | 0%
4. *P. aeruginosa* | 0%
5. Bactéries multi-résistantes | 0%

**Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients**

|  |                          |
|--|--------------------------|
| Common gram-positive pathogens   |                          |
| Coagulase-negative staphylococci                                       | ] KTC                    |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , including methicillin-resistant strains |                          |
| <i>Enterococcus</i> species, including vancomycin-resistant strains    |                          |
| Viridans group streptococci  | Mucite                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |                          |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>  |                          |
| Common gram-negative pathogens   |                          |
| <i>Escherichia coli</i>  | ] Flore digestive        |
| <i>Klebsiella</i> species  |                          |
| <i>Enterobacter</i> species  |                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | → Flore BMR Hospitalière |
| <i>Citrobacter</i> species   |                          |
| <i>Acinetobacter</i> species   |                          |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                    |                          |

## Bactériémies chez le neutropénique:

- Gram + : 57% cas
- Gram neg: 34% cas
- Plusieurs germes: 9% cas

Gram + >>> gram neg mais

mortalité Gram neg >> mortalité gram +  
18% 5%

Quelle (s)  $\beta$ -lactamine (s) prescrire chez ce patient?



00

1. Imipeneme
2. Amoxicilline-acide clavulanique
3. Pipéracilline-Tazobactam
4. Cefotaxime
5. Céfotaxime

# Quelle (s) $\beta$ -lactamine (s) prescrire chez ce patient?

1. Imipeneme | 0%
2. Amoxicilline-acide clavulanique | 0%
3. Pipéracilline-Tazobactam | 0%
4. Cefotaxime | 0%
5. Céfotaxime | 0%

## ATB empirique initiale des neutropénies fébriles cliniquement non compliquée ECIL-4 2013

- Cephalosporines anti-*Pseudomonas* : cefepime\*, ceftazidime\*  
**AI**
- Piperacilline-tazobactam **AI**
- Autres options :
  - Carbapenemes anti-*Pseudomonas*\*\* **AI**
  - Ticarcilline-clavulanate, cefoperazone-sulbactam

\* Eviter si BLSE prévalentes

\*\* **AI** pour l'efficacité mais doivent être évitées chez les patients non compliqués sans facteurs de risque et/ou portage de BMR pour les réserver aux situations avec critères de gravité

Est-ce que l'addition d'un glycopeptide en première ligne est indiquée chez ce patient?



00

1. Oui

2. Non

Est-ce que l'addition d'un glycopeptide en première ligne est indiquée chez ce patient?

1. Oui | 0%

2. Non | 0%

- Pas de réduction de la durée de la fièvre ni de la mortalité si vancomycine associée à la bêta lactamine en première ligne empirique
- Majorité des hémocultures sont positives à staphylocoque coagulase négatif

# Indications de l'addition des glycopeptides en première ligne empirique

- Instabilité hémodynamique
- Pneumopathie à la radio
- Hémostoculture positive à cocci gram + (en attendant le résultat de l'identification et de l'ATB gramme)
- Suspicion d'infection liée au cathéter
- Infection cutanée ou des tissus mous
- Colonisation par un staph méti<sup>®</sup> ou pneumocoque péni<sup>®</sup>

Le patient a été mis sous :

pipéracilline-tazobactam + colimycine

(écologie du service : *S. maltophilia* +++)

## Evolution:

- Baisse de la TA à 07/05 2 heures après introduction ATB
- Remplissage par macromolécules
- Mais 2 heures après, TA=07/05 pouls=113 bpm

SaO<sub>2</sub>=98% AA

Patient en **Choc septique**

→ Noradrénaline 3mg/h  
sondage vésical

Tous les services de réa médicale contactés  
mais pas de place



# Question 7

Quelle ATB thérapie préconisez-vous?

1. Introduction glycopeptide
2. Carbapénème+ glycopeptide
3. Carbapénème seul
4. Carbapénème+ aminoside
5. Carbapénème+ aminoside+ glycopeptide

# Question 7

Quelle ATB thérapie préconisez-vous?

1. Introduction glycopeptide | 0%
2. Carbapénème+ glycopeptide | 0%
3. Carbapénème seul | 0%
4. Carbapénème+ aminoside | 0%
5. Carbapénème+ aminoside+ glycopeptide | 0%

Patient neutropénique avec instabilité hémodynamique

- BGN multirésistant?
- Cocci gram +?

→ Carbapeneme + aminoside+ vancomycine

3

### No bacteria isolated, patient deteriorating **BII**

- Diagnostic work-up (e.g., repeat cultures, galactomannan, imaging); also consider fungi and other aetiologies
- Consider resistant Gram-ve bacteria &, if likely, switch to a carbapenem possibly +aminoglycoside, quinolone or colistin
- Consider resistant Gram +ve bacteria and, if likely, (e.g. if using a 3rd generation ceph) add appropriate agent
- In all cases, choices should reflect patient history, colonisation and other risk factors

- A **24h** de l'association tienam, vancomycine, colimycine et amiklin le patient est toujours fébrile , pas encore de documentation
- Etat hémodynamique et respiratoire stables sous noradrénaline
- CRP=157 mg/l
- Créatinine =182 mol/l clear=47ml/mn
- Introduction **fosfomycine**

- A 72h d'ATB patient toujours fébrile dépendant de la noradrénaline
- CRP=246 mg/l et procalcitonine=47ng/ml
- **Hémoc faite au premier pic fébrile positive à BGN** → introduction tigécycline BGN type KP produisant une carbapénémase?
- Introduction Amphotéricine B vu le risque d'infection fongiques (aspergillus, candida)

# Résultat hémoculture

- Hémoc faite au premier pic fébrile positive à **klebsielle pneumoniae multi (S)** pénicillinase de bas niveau
- **Pipéracilline+tazobactam S**
- **Imipeneme S**
- **Amikacine S**
- **Fosfomycine S**

- Apyrexie obtenue à partir de J18 de la cure après 7j de tienam, 8 j de colimycine, 7j de vancomycine, 5j de fosfomycine et 3 j de tigacyl
- Sur le plan biologique baisse de la procalcitonine à 12 puis 3 (à J26)
- Noradrénaline arrêtée au bout de **10 jours**
- **Sortie d'aplasie à J27** (PNN>500)

# Quand arrêter les ATB?

## Arrêt du traitement anti-infectieux

- **Pas de documentation**
  - Apyrexie > 48h + PNN > 0.5 G/L au moins (B2)
- **Documentation bactérienne**
  - PNN > 0.5 G/L au moins
  - durée adaptée au tableau clinique et microbiologique (B3)
- **Documentation fongique**
  - à poursuivre plusieurs semaines au-delà de la récupération des PNN

Hémoc à  
KP multi S



Tazo-coli  
Puis Tiena-  
vanco-amiklin



J12

fosfomycine



J13

Tigécycline  
+ AmphoB



J15



J18



J22



J27 sortie  
D'aplasie



J1



fièvre



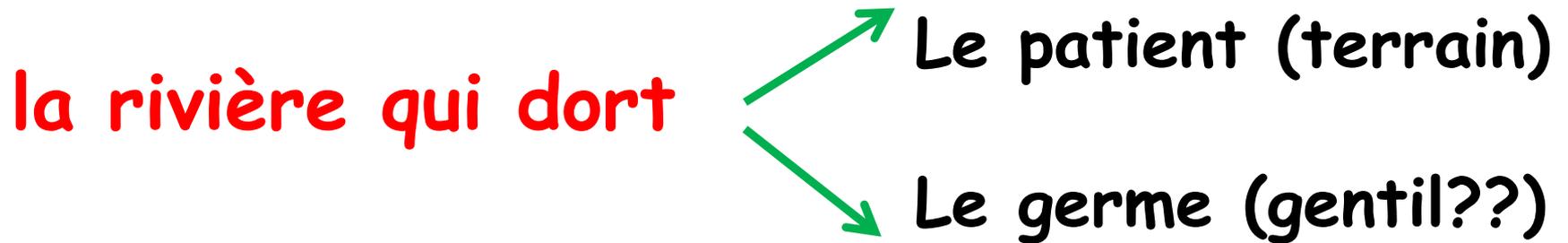
noradrénaline

J11  
Entrée en  
aplasie

# En conclusion

- Patient neutropénique à haut risque de complications infectieuses :
  - Examen clinique **peu contributif**
  - Imagerie standard **peu contributive**
  - Traitement essentiellement **probabiliste**
    - Epidémiologie locale
    - Colonisation du patient
  - Evolution **imprévisible** → **surveillance et ré-évaluation**

# Méfiez-vous de la rivière qui dort



**MEFIEZ VOUS DE  
L'EAU QUI DORT...**



**MERCI**