

Patient neutropénique en réanimation

Djamel Mokart, Romain Ronfle, Colombe Saillard, DAR, Institut Paoli Calmettes, Marseille

POINTS ESSENTIELS

- **La neutropénie fébrile en réanimation est une urgence thérapeutique, l'antibiothérapie empirique initiale doit être initiée en moins d'une heure**
- **L'antibiothérapie empirique initiale doit comporter une bêta-lactamine active sur *Pseudomonas aeruginosa*, le risque d'infection à bactérie multi-résistante doit systématiquement être évalué.**
- **Dans un contexte de choc septique une bithérapie associant un aminoside en dose unique journalière pourrait être associée à une meilleure survie**
- **En réanimation, 12% des fièvres sont d'origine inconnue, 33% sont cliniquement documentées et 55% sont microbiologiquement documentées. En cas d'infection bactérienne, dans plus de deux tiers des cas un bacille Gram négatif est retrouvé**
- **Les points d'appel infectieux sont préférentiellement le poumon, l'abdomen, le cathéter veineux central et les bactériémies. L'atteinte pulmonaire est associée à une surmortalité.**
- **L'entérocolite du neutropénique est une entité clinique qui doit être connue du réanimateur, le traitement chirurgical ne doit pas être reporté du fait de la neutropénie ou de la thrombopénie**
- **En l'absence de foyer infectieux, l'ablation précoce et systématique du cathéter veineux central est associée à une meilleure survie**
- **L'absence de diagnostic est associée à une surmortalité en cas d'atteinte respiratoire, une démarche diagnostique méticuleuse est indispensable, mais ne doit pas retarder la promptitude du traitement anti-infectieux initial**
- **Après 76h d'une antibiothérapie bien conduite et en l'absence de diagnostic étiologique, un traitement antifongique empirique doit être envisagé**
- **Un isolement protecteur ne doit pas retarder la prise en charge du patient ni modifier sa surveillance.**

Introduction

Le pronostic des patients d'oncohématologie admis en réanimation s'est amélioré au cours des 2 dernières décennies (1), la neutropénie dans cette catégorie de patients n'est pas un facteur de risque de mortalité (2). La mortalité hospitalière des patients neutropéniques admis en réanimation est de l'ordre de 45%. Bien qu'aucun référentiel n'existe actuellement, la prise en charge des patients neutropéniques admis en réanimation demeure très spécifique (3-5).

Définitions

La neutropénie est définie par la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants $< 1500/\text{mm}^3$. La neutropénie est considérée comme profonde lorsque les neutrophiles circulants sont $< 500/\text{mm}^3$ et sévère lorsqu'ils sont $< 100/\text{mm}^3$ (6). Un patient peut être considéré comme neutropénique lorsque celui-ci est susceptible de présenter un taux de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ dans les prochaines 48 heures (patients en cours de chimiothérapie). Les patients porteurs de leucémies aiguës au diagnostic ou hyperleucocytaires présentent de véritables neutropénies fonctionnelles et doivent être considérés comme neutropéniques. Enfin la neutropénie est considérée comme prolongée lorsque sa durée attendue est supposée être supérieure à 7 jours (6). Nous ne traiterons pas des neutropénies constitutionnelles dans ce chapitre.

La fièvre est définie comme une température orale $\geq 38,3^\circ \text{C}$ ou une température $\geq 38^\circ \text{C}$ pendant au moins une heure (6).

Risque infectieux

Selon l'IDSA, le risque infectieux chez le patient neutropénique est défini par la probabilité de développer une complication infectieuse grave après l'apparition d'une fièvre (6). En dehors de la réanimation, les patients à haut risque sont ceux susceptibles de développer une

neutropénie prolongée, une neutropénie sévère, ainsi que ceux présentant d'importantes comorbidités (BPCO, cancer non contrôlé, altération du performance statut, âge avancé) ou un tableau clinique sévère (pneumopathie, hypotension, douleur abdominales, troubles neurologiques). Les patients à faible risque infectieux sont ceux présentant peu de comorbidités, un tableau clinique peu sévère et ceux susceptibles de développer une neutropénie de courte durée. Ces derniers pourraient alors bénéficier d'une antibiothérapie orale à domicile. Hors réanimation, l'évaluation clinique du risque infectieux peut se faire à l'aide du score MASCC qui permet en attribuant un poids à chacune des situations cliniques sus-décrites d'évaluer l'évolution et la gravité ultérieures du tableau infectieux initial (7) . Ainsi un score MASCC ≥ 21 permettrait d'identifier les patients à faible risque infectieux avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 90% (7) . Le score MASCC ne peut bien évidemment pas s'appliquer aux patients neutropéniques admis en réanimation. Dans cette situation le risque infectieux s'articule autour des caractéristiques propres au sepsis sévère/choc septique (8;9). La neutropénie est connue pour être un facteur de risque de mortalité au cours du sepsis sévère dans les populations de patients non sélectionnés admis en réanimation (10). A l'opposé, chez les POH admis en réanimation pour sepsis sévère, ni le type de cancer et ni la neutropénie ne sont associés à la mortalité (8;9). Dans cette situation, l'âge et l'existence d'une défaillance d'organe dès l'admission en réanimation représentent des facteurs indépendants associés à la mortalité hospitalière. En plus du poids des défaillances d'organes, des facteurs associés à la prise en charge anti-infectieuse peuvent aussi influencer sur la mortalité. Une antibiothérapie délivrée en moins d'une heure, l'utilisation d'aminosides ainsi que le retrait du cathéter veineux central en l'absence de point d'appel clinique pourraient avoir un effet bénéfique sur la survie (8;9). Par contre, une antibiothérapie initiale inappropriée et une documentation à bacille à Gram négatif non fermentant semblent être associées à une surmortalité hospitalière (9). Finalement, une récente étude

observationnelle et multicentrique montre, d'une part, que la neutropénie n'est pas un facteur de risque de mortalité chez les POH admis en réanimation et, d'autre part, qu'un âge >70ans, l'existence d'une allogreffe de moelle osseuse, le recours à la ventilation mécanique invasive ou à la dialyse ainsi qu'une documentation microbiologique étaient associés à la mortalité (2).

Documentation microbiologique (Tableau 1)

En service, le taux d'infections non documenté est de l'ordre de 60-65% et les taux d'infections cliniquement et microbiologiquement documentées de 25-30% et 5-10% respectivement. Parmi les fièvres microbiologiquement documentées, on retrouve deux tiers d'infections à cocci gram-positifs (CGP) pour un tiers d'infections à bacilles Gram négatifs (BGN)(3;11). A l'opposé, en réanimation les taux de fièvre d'origine inconnue, d'infections cliniquement et microbiologiquement documentées sont de 12%, 33% et 55% respectivement. Les 55% d'infections microbiologiquement documentées retrouvent une répartition différente, avec deux tiers d'infections à BGN et un tiers d'infection à CGP (8;12). Les germes préférentiellement décrits sont *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa* pour les BGN et les staphylocoques coagulase négative, les entérocoques, les streptocoques, les staphylocoques dorés pour les CGP (3). La mortalité est alors essentiellement associée aux infections à BGN et particulièrement les non fermentant (*P. aeruginosa*, *stentrophomonas*) (9, 13). Le POH neutropénique fébrile est également à haut risque d'infection fongique. Les facteurs de risque associés sont la durée et la profondeur de la neutropénie, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, la corticothérapie, un âge avancé, l'intensité de la chimiothérapie, la présence d'une voie centrale, le stade de la maladie, la greffe allogénique, l'utilisation d'immunosuppresseurs et certains déficits immunitaires sévères [18]. Dans cette situation, une aspergillose pulmonaire invasive, une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (préférentiellement chez les patient allogreffés, porteurs de syndrome lymphoprolifératifs ou présentant une tumeur solide

associée à une corticothérapie) ou une candidose invasive sont fréquemment retrouvées (8;12). Les infections et/ou réactivation virales sont peu décrites dans la littérature concernant le patient neutropénique fébrile. Cependant d'authentiques infections virales sont associées aux sepsis bactériens et/ou fongiques chez les patients neutropéniques fébriles (6;8). Dans un contexte de mucite sévère, souvent induite par une chimiothérapie incluant l'aracytine, les infections à herpes virus simplex sont fréquentes et doivent être traitées sur la base d'arguments cliniques (sévérité de la mucite, lésions herpétiques) ou microbiologiques (PCR virales). En période d'épidémie saisonnière les gripes A (dont H1N1) et B sont fréquentes et doivent être recherchées, il en est de même des autres virus respiratoires (adénovirus, métapneumovirus, virus respiratoire syncytial, para-influenza) (6;8). Enfin, chez les patients neutropéniques fortement immunodéprimés (syndromes lymphoprolifératifs, allogreffe) les réactivations des virus herpes de type HHV6 (human herpes virus 6) ou CMV (cytomégalovirus) sont fréquentes et difficiles à distinguer des véritables infections. Enfin, une étude récente montre que dans plus de 50% des cas, les pneumopathies idiopathiques du patient allogreffé sont associées majoritairement à des infections virales (HHV6, CMV) diagnostiquées par PCR (14).

Admission en réanimation et démarche diagnostique

Il est maintenant clairement démontré que les POH bénéficiant d'une prise en charge en réanimation (15) ne doivent pas être récusés sur le seul argument de leur pathologie maligne ni de l'existence d'une neutropénie. L'admission en réanimation d'un POH neutropénique fébrile coïncide souvent avec l'apparition d'une défaillance d'organe et/ou la persistance de la fièvre en dépit d'une antibiothérapie empirique initiée depuis plusieurs jours. Dans cette situation le patient est déjà traité avec des anti-infectieux à très large spectre. En pratique, outre le traitement des défaillances d'organe, le réanimateur doit réévaluer l'état du patient,

tenter de documenter l'infection de la façon la plus exhaustive possible, discuter une modification de l'antibiothérapie (simplification ?) et limiter l'utilisation des médicaments néphrotoxiques. Lorsque la fièvre est d'origine infectieuse, les 3 sites d'infection les plus fréquents en réanimation sont le poumon, l'abdomen (entérocolite du neutropénique) et les bactériémies (8;12). Les chambres implantables et voies veineuses centrales représentent également une porte d'entrée classique, ainsi que les atteintes périnéale et buccale. L'obtention d'un diagnostic chez ces patients est un facteur déterminant du pronostic, l'absence de diagnostic étiologique, particulièrement dans les tableaux respiratoires, étant un facteur indépendant de mortalité (16). La persistance d'une fièvre chez le patient neutropénique peut être d'origine infectieuse ou non infectieuse (**Tableau 2**), et nécessite une démarche diagnostique rigoureuse afin d'établir le diagnostic. À l'issue de cette démarche, le clinicien peut finalement continuer le traitement initial, modifier l'antibiothérapie initiale, ou ajouter un traitement antifongique.

La démarche diagnostique commence toujours par une réévaluation minutieuse du patient, indispensable avant toute modification de l'antibiothérapie initiale. Elle débute par un examen clinique méticuleux à l'admission à la recherche de nouveaux signes et/ou symptômes pouvant orienter le diagnostic infectieux mais aussi par le récapitulatif de tous les examens microbiologiques jusqu'ici réalisés. Chez un patient neutropénique, les signes cliniques de l'inflammation peuvent être très discrets. Ainsi une infection cutanée peut se présenter sans induration et sans rougeur, une infection pulmonaire sans infiltrat à la radiographie du thorax, une méningite sans cellules dans le LCR, une infection urinaire sans pyurie.

Les examens à visée microbiologique vont compléter l'examen clinique. Deux séries d'hémocultures doivent être rapidement réalisées (en moins d'une heure) sur le cathéter central et en périphérie. Tous les sites cliniquement suspects d'infections doivent également être prélevés, ainsi que les fosses nasales et le rectum à la recherche d'une colonisation à

bactéries multirésistantes (BMR) ou à *Aspergillus*. L'examen cytbactériologique des urines est indiqué en cas de signes d'infection urinaire ou en cas de bandelette urinaire positive, l'absence de leucocyturie étant constante en période de neutropénie. L'analyse systématique du LCR n'est pas recommandée en l'absence de signes neurologiques. La radiographie thoracique est indiquée chez les patients ayant des signes respiratoires. Un scanner abdominal et thoracique en coupes millimétriques (haute résolution) peut révéler l'existence d'une pneumopathie chez le patient neutropénique fébrile dans plus de la moitié des cas alors que la radiographie de thorax est normale. En cas d'atteinte pulmonaire, il a été démontré qu'une stratégie diagnostique non invasive (examen cytbactériologique des crachats, crachat dirigé pour pneumocystis (PCR, examen direct), PCR mycoplasme, chlamydia, légionnelle, des antigénémies CMV et *Aspergillus*, des antigénuries légionnelle ou pneumocoque, des PCR pour recherche virale des groupes herpès CMV, HSV, VZV, HHV6 réalisées au niveau sanguin mais aussi sur une aspiration naso-pharyngée) en réanimation n'était pas inférieure à une stratégie avec lavage broncho alvéolaire (LBA), le taux de documentation, le recours à la ventilation mécanique et le pronostic étant les mêmes quelle que soit la stratégie utilisée (17). En service, le LBA reste actuellement l'examen de référence. La multiplication des PCR augmente les chances de documentation. La présence d'un agent pathogène doit alors être interprétée en fonction du contexte clinique, pour distinguer une infection, nécessitant un traitement immédiat, d'une colonisation.

Traitement antiinfectieux

Urgence thérapeutique

L'admission en réanimation doit être précoce, avant la survenue d'une défaillance multi viscérale. En effet, une admission retardée est un facteur pronostique péjoratif sur la mortalité (18). Cela nécessite une détection précoce du sepsis et une collaboration étroite en amont

entre les réanimateurs et les onco-hématologistes. Le délai d'initiation de l'antibiothérapie est une véritable urgence thérapeutique. Un délai inférieur à une heure à partir des premiers signes de sepsis en réanimation a récemment été décrit comme un facteur pronostique majeur sur la mortalité en réanimation chez ces patients (9).

Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Une attention particulière doit être portée aux posologies d'antibiotiques utilisées, qui sont supérieures aux posologies classiques, chez le patient neutropénique en réanimation, la pharmacocinétique et pharmacodynamie étant modifiées (19). Les antibiotiques dose-dépendants, comme les aminosides, nécessitent d'obtenir un pic de concentration, idéalement 8 fois supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les antibiotiques temps-dépendants, comme les bêtalactamines (BL), doivent atteindre une concentration supérieure à la CMI plus de 70% du temps. L'administration continue à la seringue électrique est donc à privilégier quand cela est possible (19).

Antibiothérapie initiale

Bien que des recommandations formalisées d'experts soient en cours d'élaboration pour les patients neutropéniques admis en réanimation, il n'existe actuellement que des propositions de prise en charge issues d'équipes spécialisées pour cette population spécifique de patients (3-5). En service, l'antibiothérapie empirique initiale chez un patient présentant une neutropénie fébrile doit impérativement comporter une BL active sur *Pseudomonas aeruginosa* (pipéracilline-tazobactam, céfépime, imipénème, méropénème) (6,20). Il est en fait assez rare que le réanimateur ait à initier l'antibiothérapie d'un POH neutropénique fébrile car ces patients sont souvent adressés après un séjour en service d'onco-hématologie ou aux urgences et sont déjà traités par des anti-infectieux dans plus de 70% des cas avant leur admission en réanimation (2). Le temps médian de défervescence thermique chez ces patients

se situe entre 5 et 7 jours après une antibiothérapie empirique considérée comme « efficace ». Il est recommandé de ne pas modifier l'antibiothérapie initiale, si elle est conforme aux recommandations, avant le cinquième jour si l'état du patient ne se détériore pas (patient stable, sans nouvelle défaillance d'organe et chez qui la sortie d'aplasie est proche). Aucune étude ne supporte, dans cette situation, l'instauration d'une autre antibiothérapie à large spectre (6,20) .

Escalade de l'antibiothérapie initiale

La réévaluation de l'antibiothérapie initiale à 72-96 heures doit être guidée par la clinique et les résultats microbiologiques. En cas d'infection documentée, l'antibiothérapie doit être adaptée selon le site de l'infection et l'antibiogramme, sous peine de favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes (BMR). En l'absence de documentation, une modification de l'antibiothérapie n'est pas indispensable en cas de fièvre persistante inexplicée chez un patient parfaitement stable. Certaines situations en revanche peuvent conduire le réanimateur à modifier le traitement initial. L'addition d'antibiotiques est justifiée dans les situations suivantes :

- Les patients instables sur le plan hémodynamique doivent bénéficier d'une antibiothérapie à plus large spectre, couvrant les BGN et CGP résistants, les anaérobies et les champignons.
- L'addition (ou le maintien) d'un aminoside est justifiée en cas de choc septique, de sepsis sévère (sauf en cas insuffisance rénale ou de pneumopathie non hypoxémiante) et en cas de suspicion d'infection à BGN multirésistant. La bithérapie a démontré un avantage sur la survie par rapport à une monothérapie dans le contexte de sepsis sévère ou choc septique (8), cette attitude nécessite d'être confirmée dans des essais prospectifs

randomisés. La prescription se fera en dose unique journalière, car moins néphrotoxique et sur une durée de 3 à 5 jours s'il n'existe pas de suspicion d'infection à BMR.

- La prescription de glycopeptides est indiquée en cas de choc septique, de sepsis sévère (sauf en cas d'insuffisance rénale), d'infection de la peau et des parties molles, y compris en cas d'infection sur cathéter veineux central et en cas de risque d'infection à CGP résistants (*Staphylocoque aureus* résistant à la methicilline, pneumocoque résistant à la pénicilline).
- En cas de pneumopathie communautaire nécessitant une hospitalisation en réanimation d'emblée, il est habituel d'ajouter un macrolide ou une quinolone.
- En cas d'entéocolite du neutropénique, la prescription de vancomycine et d'un traitement anti-anaérobie (métronidazole) sont préconisés (21).

Prise en compte des Bactéries Multirésistantes (BMR)

Une BMR est définie selon les critères actuels comme un germe qui n'est pas sensible à au moins une molécule parmi ≥ 3 classes thérapeutiques adaptées (22). L'utilisation extensive des BL dans le traitement empirique des infections du patient neutropénique a induit l'émergence de souches multirésistantes, en conséquence de la pression de sélection des antibiotiques et de l'induction de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE). Devant l'augmentation majeure des résistances, l'épargne antibiotique devient une préoccupation majeure, ayant fait l'objet de recommandations de l'ECIL-4 (20;22). La prise en compte des données de l'antibiogramme, des données de pharmacocinétique et pharmacodynamie, ainsi que de la balance bénéfice-risque sont les éléments majeurs qui doivent intervenir dans la décision. Les facteurs de risque de développer une infection à BMR sont des antécédents de colonisation ou d'infection à BMR et l'écologie bactérienne. L'antibiothérapie empirique initiale doit alors être adaptée pour couvrir les germes multirésistants, en particulier si le patient présente des signes de gravité. Les options thérapeutiques proposées par l'ECIL-4 sont

listées dans le **Tableau 3**. Une approche d'escalade thérapeutique, évitant l'utilisation empirique des carbapénèmes et des associations, doit être envisagée chez les patients sans facteurs de risque de BMR. Une approche de désescalade, avec une antibiothérapie initiale à très large spectre, doit être préférée chez les patients dans les situations suivantes : (i) antécédents de colonisation ou d'infection à BMR, (ii) complications initiales, (iii) écologie locale avec une forte prévalence de BMR (**Tableau 4**). Une étude récente randomisée, comparant l'utilisation de piperacilline/tazobactam associé ou non à la tigécycline chez des POH neutropéniques fébriles de haut risque, a montré un avantage de la bithérapie sur la résolution de la fièvre, remettant ainsi en cause la monothérapie initiale empirique dans le contexte actuel de BMR (23).

Désescalade de l'antibiothérapie initiale

La désescalade thérapeutique doit être envisagée chez les patients stables, apyrétiques depuis 48 heures, en l'absence de documentation microbiologique, sans tenir compte du taux de polynucléaires neutrophiles et de la durée attendue de la neutropénie, afin de réduire la surconsommation d'antibiotiques et la sélection des résistances. En cas de documentation microbiologique, malgré la réticence des cliniciens à réduire le spectre au cours d'une neutropénie fébrile, une désescalade devrait être réalisée dès les résultats de l'antibiogramme, elle s'impose dès la sortie d'aplasie. La faisabilité de la désescalade du traitement antibiotique empirique a récemment été évaluée, chez des POH neutropéniques en sepsis sévère en réanimation. Cette étude démontre que la désescalade est faisable chez 44% des patients, sans impact pronostique délétère sur la mortalité à court et long terme (12).

Les situations suivantes doivent s'accompagner de l'arrêt de traitements infectieux :

- La vancomycine peut être arrêtée après 2 jours en l'absence d'infection à CGP documentée.

- Les aminosides pourront être arrêtés en l'absence de signes de gravité et de BMR, si une BL active sur *Pseudomonas aeruginosa* est déjà prescrite.
- La prescription empirique d'antiviraux et de certaines prophylaxies (fluconazole, fluoroquinolones, décontamination digestive) pourra être arrêtée dès l'admission en réanimation. Ces prophylaxies étant sources de résistances, de colonisation fongique et de toxicité médicamenteuse, et les patients bénéficiant d'un monitoring continu de leur température, il est licite d'envisager leur arrêt, bien que cette pratique ne fasse pas l'objet de recommandations chez le POH admis en réanimation et qu'il n'existe pas de données sur ce sujet. Cette décision doit être prise après discussion entre hématologues et réanimateurs. Concernant la prophylaxie par cotrimoxazole, elle est recommandée pour tous les patients à risque de *Pneumocystis jirovecii*. La détermination des groupes à haut risque de pneumocystose reste difficile et doit être redéfinie du fait de l'évolution permanente de l'arsenal thérapeutique. En pratique, sont considérés à risque de pneumocystose, tous les patients allogreffés de moins de 100 jours ou ayant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique recevant des traitements immunosuppresseurs (alemtuzumab, fludarabine), les patients porteurs de syndromes lymphoprolifératifs et les patients bénéficiant de corticothérapie à fortes doses ou au long cours.
- Il paraît également licite d'arrêter le cotrimoxazole empirique à dose pneumocystose en l'absence de symptomatologie respiratoire et de documentation par PCR dans les prélèvements respiratoires.
- Les prophylaxies antibactériennes par fluoroquinolones ou cotrimoxazole semblent diminuer le risque infectieux et la mortalité hors réanimation (24), elles exposent cependant à l'émergence de BMR. Ces stratégies n'ont pas été évaluées en réanimation

et doivent probablement être arrêtées dès l'admission en réanimation d'un patient neutropénique qui sera spécifiquement traité pour son sepsis.

Adjonction d'un traitement antifongique

3.5.1. Prophylaxie

La prophylaxie antifongique n'est recommandée que chez les patients ayant une neutropénie attendue de plus de 7 jours, dans certaines indications. La prophylaxie contre les infections à *Candida* n'est justifiée que chez les patients allogreffés ou atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en cours de chimiothérapie intensive. La prophylaxie contre les infections aspergillaires est indiquée chez les patients traités pour une LAM ou myélodysplasie par chimiothérapie intensive. L'ECIL-3 recommande en première intention l'utilisation du fluconazole ou du voriconazole chez les patients allogreffés lors de la période neutropénique initiale, le posaconazole ou le voriconazole chez les allogreffés atteints de maladie du greffon contre l'hôte, et le posaconazole chez les patients atteints de leucémie aiguë en cours de chimiothérapie intensive (25).

3.5.2. Traitement antifongique empirique

L'introduction empirique d'antifongiques doit être considérée chez les patients à haut risque, toujours fébriles après 4 à 7 jours d'antibiothérapie probabiliste large bien conduite, avec une neutropénie attendue de plus de 7 jours au total et en l'absence de documentation. Cependant si le patient se dégrade cliniquement, s'il existe des signes cliniques, biologiques (antigénémie aspergillaire ou prélèvements mycologiques positifs) ou radiologiques fortement évocateurs d'infections fongiques profondes (sinusite, signe du halo sur un scanner thoracique, abcès spléniques ou hépatiques), un traitement empirique antifongique pourra être initié. En réanimation, bien qu'aucune recommandation ne soit spécifique aux patients de réanimation,

les pratiques habituelles sont l'utilisation d'échinocandines en cas de candidémie et de voriconazole en cas de tableau respiratoire. Il a été montré récemment chez les POH porteurs de SDRA, que la présence d'une infection fongique invasive était significativement associée à un mauvais pronostic (26) .

Place des antiviraux

3.6.1. Prophylaxie

Une prophylaxie antivirale par aciclovir est indiquée chez les patients séropositifs pour HSV recevant une chimiothérapie d'induction de LAM ou une allogreffe. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée chez tous les patients traités pour un cancer (6).

3.6.2. Traitement antiviral empirique

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation empirique d'antiviraux en cas de neutropénie fébrile en l'absence d'un tableau fortement évocateur de maladie virale. La recherche des virus respiratoires est recommandée en cas de symptômes respiratoires. Les infections documentées à virus *influenzae* doivent être traitées par inhibiteurs de la neuraminidase, ainsi qu'en cas d'épidémie ou de contagion. Le traitement du VRS n'est pas recommandé en routine. S'il existe des signes cutanés ou muqueux d'infections à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona, notamment en contexte de mucite, un traitement par aciclovir est alors recommandé, indépendamment d'une autre cause de fièvre.

Arrêt de l'antibiothérapie

Chez les patients ayant une infection cliniquement ou microbiologiquement documentée, les recommandations de l'ECIL préconisent la poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à résolution clinique et microbiologique de l'infection. Le traitement doit être de 7 jours minimum, dont 4 jours d'apyrexie. Les recommandations de l'IDSA sont plus floues, considérant que la durée

du traitement anti-infectieux dépend du micro-organisme et du site d'infection et que le traitement doit être au moins poursuivi jusqu'à la résolution de la neutropénie.

En cas de fièvre d'origine indéterminée, là encore les recommandations diffèrent. En effet, l'ECIL préconise l'arrêt de l'antibiothérapie après 72 heures de traitement si le patient est apyrétique depuis plus de 48 heures, parfaitement stable, quel que soit le taux de PNN et la durée attendue de neutropénie. L'IDSA recommande la poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à ce que les PNN soit supérieurs à 0.5 G/L. Il faut cependant garder à l'esprit que l'ECIL concerne la prise en charge spécifique des patients traités pour une leucémie aiguë ou allogreffés, et non la population générale des patients d'onco-hématologie. Le degré d'immunosuppression, la profondeur et la durée de la neutropénie sont les facteurs majeurs à prendre en compte dans la décision.

L'alternative, chez un patient qui reste neutropénique, et dont les signes infectieux sont résolus, est de poursuivre par une prophylaxie orale par fluoroquinolone jusqu'à la sortie d'aplasie. Le dosage sérique de la procalcitonine pourrait être un outil intéressant dans l'aide à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie chez ces patients, mais ceci reste à confirmer (27). Si le patient est toujours fébrile, neutropénique, mais stable, sans aucun foyer infectieux documenté, sans aucune évolutivité clinique pendant plus de 2 semaines d'antibiothérapie empirique, l'arrêt des antibiotiques se discute. Si le patient reste fébrile malgré la sortie d'aplasie, une nouvelle évaluation du patient est faite avec recherche de foyers bactériens, fongiques et viraux. La sortie d'aplasie peut également s'accompagner de fièvre, et de dégradation respiratoire (28) . Si aucune infection n'est documentée, le traitement anti-infectieux peut être arrêté 5 jours après la sortie d'aplasie malgré la persistance de la fièvre.

Situations spécifiques au patient neutropénique admis en réanimation

- L'entérocolite du neutropénique est une situation clinique associant fièvre, douleur abdominale et souffrance digestive au scanner abdominal (épaississement de la paroi colique > 4mm) ou à l'échographie. Le traitement conservateur (repos digestif, antibiothérapie) reste une priorité, mais ne doit pas retarder le temps chirurgical (perforation digestive, saignement non contrôlé, dégradation clinique) quelle que soit l'importance de la thrombopénie (21).
- Les cellulites péri anales sont des situations cliniques fréquentes et sous diagnostiquées au cours de la neutropénie fébrile. En dehors de la cellulite nécrosante, le temps chirurgical est difficile à déterminer et ne doit être retardé. En cas de traitement conservateur la surveillance du patient se fait en étroite collaboration avec le chirurgien (29).
- Au cours du choc septique et en l'absence de foyer infectieux le retrait systématique et du cathéter veineux central est associé à une meilleure survie chez le patient neutropénique (8).
- Le traitement curatif de la neutropénie fébrile par facteurs de croissance hématopoïétique n'a pas fait la preuve de son efficacité ni en service conventionnel ni en réanimation (30;31), ces indications doivent donc être discutées avec l'oncohématologue référent. Il est important de rappeler que les sorties d'aplasie chez des patients présentant une lésion pulmonaire hypoxémiante sont associées à un haut risque de SDRA lorsqu'un traitement par G-CSF est présent (28).
- Un isolement protecteur doit être proposé en cas de neutropénie profonde ou prolongé, celui-ci ne doit pas retarder la prise en charge des patients ni même limiter leur surveillance. Dans la majorité des cas l'utilisation d'un masque, d'une charlotte et de gants en cas de contact avec les patients sont suffisants (11)

Conclusion

La prise en charge des patients neutropéniques admis en réanimation représente une véritable urgence thérapeutique. Le traitement antifectieux nécessite promptitude et connaissance des spécificités infectieuses de ce type de patients. L'écologie bactérienne des services d'où proviennent les patients semble un facteur essentiel de cette prise en charge. Le diagnostic étiologique doit être une priorité, dans ce contexte la connaissance des effets immunosuppresseurs des différentes thérapeutiques doivent être discutés avec les médecins référents.

REFERENCES

- (1) Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Med* 2014;40(10):1570-2.
- (2) Azoulay E, Pene F, Darmon M, Lengline E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev* 2015;29(6):359-67.
- (3) Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):22.
- (4) Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache JL, Brun JP, Mokart D. [Febrile neutropenia in onco-hematology patients hospitalized in Intensive Care Unit]. *Bull Cancer* 2015;102(4):349-59.
- (5) Zafrani L, Azoulay E. How to treat severe infections in critically ill neutropenic patients? *BMC Infect Dis* 2014;14:512.
- (6) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. 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;52(4):427-31.
- (7) Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(5):1487-95.
- (8) Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012;40(1):43-9.
- (9) Mokart D, Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, et al. Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour. *Intensive Care Med* 2014.

- (10) Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to the immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014.
- (11) Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(5):305-11.
- (12) Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* 2014;40(1):41-9.
- (13) Mokart D, van CT, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A, et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *Eur Respir J* 2012;40(1):169-76.
- (14) Seo S, Renaud C, Kuypers JM, Chiu CY, Huang ML, Samayoa E, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies. *Blood* 2015;125(24):3789-97.
- (15) Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2810-8.
- (16) Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):360-70.
- (17) Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(8):1038-46.
- (18) Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouche L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1724-9.
- (19) Goulenok T, Fantin B. Antimicrobial treatment of febrile neutropenia: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(10):869-83.
- (20) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-35.
- (21) Neshler L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):711-7.
- (22) Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013;98(12):1836-47.

- (23) Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1463-71.
- (24) Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004386.
- (25) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):709-18.
- (26) Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40(8):1106-14.
- (27) Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600-7.
- (28) Karlin L, Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de MS, Lefebvre A, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(3):245-50.
- (29) Morcos B, Amarin R, Abu SA, Al-Ramahi R, Abu AZ, Salhab M. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(4):404-7.
- (30) Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer BT, Morganti PL, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD003039.
- (31) Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron JM, et al. Impact of colony-stimulating factor therapy on clinical outcome and frequency rate of nosocomial infections in intensive care unit neutropenic patients. *Crit Care Med* 2000;28(9):3155-60.

Table 1 Liste non exhaustive des bactéries responsables de pathologies pour les patients atteints de neutropénie fébrile et leurs points d'appel infectieux habituels (3).

Bactéries	Points d'appel infectieux
Bactérie à Gram positif <ul style="list-style-type: none"> - Staphylocoque à coagulase négative - Streptocoque viridans - Entérocoque faecium - Entérocoque faecalis - Stomatococcus mucilaginosus - Pediococcus - Corynebacterium jeikeium - Lactobacillus - Rhodococcus equi - Clostridium septicum 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériémie, infection du port-a-cath (PAC) - Bactériémie, endocardite - Bactériémie, endocardite - Bactériémie, infection du PAC - Bactériémie, infection urinaire - Endocardite, infection du PAC, lésions cutanées et nodules/infiltrats pulmonaires - Bactériémie, endocardite, méningite, abcès intra-abdominal et pneumonie - Pneumonie suppurative avec abcès pulmonaire et empyème - Myonécrose métastatique, Typhlite
Bactérie à Gram négatif <ul style="list-style-type: none"> - Pseudomonas aeruginosa - Escherichia coli, Klebsiella, Entérobacter - Sténotropomonas maltophilia - Alcaligenes xylosoxidans, Burkholderia cepacia - Capnocytophaga 	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie, Bactériémie - Bactériémie, infection du PAC, pneumonie - Pneumonie, Bactériémie - Infection du PAC - Bactériémie pour les receveurs de greffe de moelle osseuse
Anaérobies <ul style="list-style-type: none"> - Fusobacterium nucleatum - Leptotrichia buccalis 	<ul style="list-style-type: none"> - Bactériémie, pharyngite ulcéreuse, infiltrat nodulaire pulmonaire dû à une embolie septique - Bactériémie avec atteinte muqueuse massive chez les patients immunodéprimés
Mycobactéries <ul style="list-style-type: none"> - Mycobacterium chelonae - Mycobacterium fortuitum 	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie, infections disséminées

Table 2 : Causes de fièvre persistante chez le patient neutropénique après initiation d'une antibiothérapie empirique (3)

Causes infectieuses de fièvre persistante

- Posologie ou concentration sérique d'antibiotique inadaptée
- Diarrhée à *Clostridium Difficile*
- Pathogène résistant à l'antibiothérapie initiée : BMR, mycobactérie, légionnelle, mycoplasme, Chlamydia Pneumoniae, Bartonella
- Infection fongique : levures (candida, cryptocoque), champignons (aspergillus, zygomycetes)
- Infection parasitaire : toxoplasmose
- Infection virale : herpes virus (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV), virus influenza, para-influenza, VRS
- Persistance du foyer infectieux : cathéter
- Infection incontrôlée : endocardite, péritonite

Causes non infectieuses de fièvre persistante

- Fièvre post-transfusionnelle
- Syndrome d'activation macrophagique
- Thrombose veineuse profonde
- Fièvre médicamenteuse
- Maladie du greffon contre l'hôte chez le patient allogreffé
- Pancréatite
- Maladie maligne sous-jacente, rechute
- Sortie d'aplasie

Table 3: Options thérapeutiques concernant la prise en charge des infections à BMR à Gram négatifs et Gram positifs, basées sur les données de l'antibiogramme, et grade de recommandation (22)

BMR	Options thérapeutiques
Entérobactérie résistante aux carbapénèmes	- Colistine/polymyxine B (BII) - Tigécycline (BIII) - Aminosides (BIII) - Fosfomycine (CIII)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux BL	- Colistine/polymyxine B (AII) - Fosfomycine (CIII)
<i>Acinetobacter</i> spp résistant aux BL	- Colistine/polymyxine B (BIII) - Tigécycline (BIII)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	- Triméthopri-méthoxazole (AI) - Fluoroquinolones (ciprofloxacine ou moxifloxacine) (BII) - Ticarcilline-Clavulanate (BII) - Combinaison Triméthopri-méthoxazole + Ceftazidime ou Ticarcilline-Clavulanate (CIII)
<i>Enterococcus faecalis</i> résistant à la vancomycine	- Linezolid (AII) - Daptomycine (BII) - Tigécycline (BIII)
<i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine	- Linézolide (AII) - Tigécycline (BIII) - Quinupristine/dalfopristine (BIII)
<i>Staphylococcus aureus</i> intermédiaire à la vancomycine	- Linézolide (AII) - Tigécycline (BIII) - Quinupristine/dalfopristine (BIII) - Daptomycine (BII)

BMR : Bactéries Multi Résistantes, BL : Bêta lactamine.

Toutes ces molécules doivent être préférentiellement utilisées en combinaison avec d'autres antibiotiques actifs in vitro, selon les données de l'antibiogramme. L'addition de rifampicine peut également être discutée.

Table 4: Recommandations concernant l'antibiothérapie empirique chez les patients à haut risque (neutropénie attendue de plus de 7 jours), par indication et approche d'escalade ou désescalade (20).

Approche d'escalade	Approche de désescalade
- Présentation non compliquée	- Présentation compliquée
- Absence de colonisation connue par une BMR	- Colonisation connue à BMR
- Absence d'antécédent d'infection à BMR	- Antécédent d'infection à BMR
- Infections à BMR peu fréquentes d'après l'épidémiologie locale	- Infections à BMR fréquentes d'après l'épidémiologie locale
- Céphalosporine anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Céfépime, Ceftazidime) (AI)	- Monothérapie par carbapénème (BII)
- Pipéracilline-tazobactam (AI)	- Association BL anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (carbapénème si signes de gravité) + aminoside ou quinolone (B-III)
- Ticarcilline-clavulanate	- Colistine + BL +/- rifampicine (B-III)
- Céfopérazone-sulbactam	- Glycopeptide ou anti-CGP couvrant les CGP (C-III)
- Pipéracilline + Gentamicine	

BMR : bactérie multirésistante, BL : bêta lactamine, CGP : cocci Gram positifs.