

Aida Zaghdoudi, Natacha Mrozek, Cécile Moluçon-Chabrot, Aurélie Ravinet

## Définition :

La neutropénie fébrile (NF) est définie comme un **épisode d'hyperthermie  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  une fois, ou  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pendant une heure**, survenant dans un contexte de neutropénie, caractérisée par un taux de **polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500 cellules/mL**.

## Stratification du risque de complications des NF [1]:

**1. Patients à faible risque de complications :** neutropénie de durée prévisible < 7 jours, stabilité clinique, peu ou pas de comorbidités, score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)  $\geq 21$

**Prise en charge ambulatoire :**  
Amoxicilline-acide clavulanique (1gr/8h) + ciprofloxacine (500 à 750mg/12h).

**2. Patients à haut risque de complications :** neutropénie profonde (PNN < 100/ml) d'une durée prévisible > 7 jours, hémopathie maligne myéloïde, comorbidités multiples, Score MASCC < 21.

**3. Patient à très haut risque de complications :** Mucite  $\geq$  grade 3, colite chimio-induite, corticothérapie, comorbidité décompensée, défaillance(s) d'organe(s)

## 1. Hospitalisation : Antibiothérapie empirique large spectre [1]

Pas de signes de gravité cliniques **ET**  
absence de colonisation connue à BMR  
(bactérie multi-résistante)

**CEFEPIME ou PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (PIP/TAZ)**, à préférer si point d'appel digestif (mucite /colite)

Choc septique /instabilité hémodynamique **et/ou**  
colonisation connue à E-BLSE<sup>1</sup> (entérobactéries productrices de bêta-lactamase à large spectre)

**CARBAPENEME** et ajout d'un **flash d'AMINOSIDE** si choc septique

**Ajout d'une molécule anti-bactérie gram positive résistante aux bêtalactamines si :** instabilité hémodynamique, infection cutanée ou infection d'un dispositif intravasculaire (voie veineuse centrale), pneumopathie, colonisation connue à SARM (*Staphylococcus aureus* méticilline-résistant), à discuter si *mauvaise évolution après à 48–72h d'une monothérapie par bêtalactamine anti-seudomonas*.

<sup>1</sup>Facteurs de risque d'E-BLSE dans les NF en hématologie : portage et/ou infection à E-BLSE dans les 6 mois, exposition à une antibiothérapie large spectre dans les 30 jours, entérocolite et/ou mucite chimio-induite [2].

## 2. Réévaluation clinique à 72H [1]

Fièvre non documentée **ET** stabilité clinique depuis 72H **ET** apyrexie depuis 48H [4]

OUI

ARRÊT DE TOUTE ANTIBIOTHERAPIE

NON

Stabilité clinique > 72H **mais** fièvre persistante **ou** gravité clinique initiale **ou** patient à très haut risque

Documentation  
bactériologique

Adaptation de  
l'antibiothérapie

Absence de documentation  
bactériologique

Discuter en fonction de  
l'évolution clinique :

**Pas de modification de l'ATB:**  
Maintient d'une  $\beta$ -lactamine anti-*Pseudomonas* (CEFEPIME ou PIP/TAZ) jusqu'à 48H d'apyrexie et de stabilité clinique

**Stratégie de désescalade:**  
Considérer la réduction du spectre pour une  $\beta$ -lactamine anti-*Pseudomonas* **ET** l'arrêt des molécules anti-bactérie gram positive

Aggravation clinique

**Stratégie d'escalade :**

- CARBAPENEME+/- flash d'AMINOSIDE
- Discuter l'ajout d'une molécule anti-bactérie gram positive
- Discuter l'ajout d'une molécule antifongique

### Posologies des antibiotiques utilisés au cours des NF:

1. **Béta-lactamine** : CEFEPIME 2gr/8h \_ PIP/TAZ 16gr/24H \_ IMIPENEM 500mg/6h ou 1gr/8h , MEROPENEM 2gr/8h

**NB:** Privilégier une perfusion continue par voie intra veineuse pour les béta-lactamines, en fonction de la stabilité de chaque molécule [3].

2. **Aminoside** : AMIKACINE 25mg/kg ou GENTAMICINE 5-8mg/kg

3. **Molécule anti-bactérie gram positive (SARM, *Staphylococcus coagulase négative méti-R* ou *Enterococcus spp*)**

- ♦ **DAPTOMYCINE:** 10 mg/kg/24h (**1er choix sauf si pneumonie**). Surveillance bihebdomadaire des CPK, attention au risque de pneumopathie d'hypersensibilité.
- ♦ **VANCOMYCINE :** dose de charge de 15mg/kg puis 30 à 40mg/kg/j en perfusion continue sur voie veineuse centrale **ou** en perfusions discontinues sur voie veineuse périphérique : 1ère dose de 30mg/kg (ne pas dépasser une vitesse de perfusion de 1g/h) puis 15 à 20mg/kg toutes les 12H en perfusion d'au moins 60 minutes. *Adaptation des posologies aux concentrations sériques et surveillance de la fonction rénale.*
- **LINEZOLIDE:** 600 mg/12h en IV ou per os (**contre indiqué si cytopénie**). Surveillance des cytopénies

## Bilan étiologique des NF [4] :

### 1. Patient hospitalisé pour une NF sans point d'appel clinique:

- ♦ **Bilan de 1<sup>ère</sup> intention** : numération formule sanguine, ionogramme, bilan hépatique, 3 paires d'hémocultures (hémocultures couplées en périphérique et sur cathéter central), ECBU (si signes fonctionnels urinaires), hémocultures fongiques (flacons Mycosis), dosage des marqueurs sériques fongiques: Béta D-glucane (BDG) et antigène galactomannane (Ag GM).

**Si signes de gravité cliniques** : radiographie thorax +/- TDM Thoraco-abdomino-pelvienne

### 2. Signes respiratoires :

- ♦ **Bilan de 1<sup>ère</sup> intention** : ECBC, PCR virales sur prélèvement nasopharyngé (COVID/Grippe/VRS +/- panel de l'immunodéprimé), antigénurie *Legionella* et pneumocoque, recherche de *Mycoplasma pneumoniae* par PCR sur prélèvement nasopharyngé, BDG et Ag GM (sérum).
- ♦ **Bilan de 2<sup>ème</sup> intention** : Discuter l'indication du LBA en l'absence de documentation pour analyses bactériologique, virologique, mycologique et anatomopathologique.

#### Bilan complémentaire en fonction des résultats du TDM thoracique

Pattern radiologique	Bilan étiologique
<b><u>Lésions nodulaires</u></b> : pneumopathies bactériennes, nocardiose, aspergillose, mucormycose	<b>-Bactériologie</b> : ECBC, antigénurie <i>Legionella</i> et pneumocoque, PCR <i>Mycoplasma pneumoniae</i> sur prélèvement nasopharyngé. <b>-&gt; Sur LBA</b> : PCR et culture <i>Nocardia</i> , recherche d' <i>Actinomyces</i> par culture, culture et PCR BK (si arguments épidémiologiques en faveur d'une tuberculose), recherche de mycobactéries atypiques (si arguments radiologiques et terrain sous-jacent en faveur)  <b>-Mycologie</b> : examen mycologique des crachats, BDG, Ag GM (sérum), PCR (plasmatique) <i>Mucorales</i> et <i>Aspergillus</i> <b>-&gt; Sur LBA</b> : examen mycologique, Ag GM, PCR <i>Aspergillus</i> , PCR <i>Mucorales</i> , recherche de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (immunofluorescence et PCR)
<b><u>Lésions d'épaississement septales</u></b> : pneumopathies virales, pneumopathies bactériennes atypiques	<b>-Bactériologie</b> : PCR <i>Bordetella pertussis</i> (si clinique évocatrice et notion de contagé), recherche de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> et <i>Chlamydia pneumoniae</i> par PCR sur prélèvement nasopharyngé, sérologie <i>Coxiella burnetii</i> , sérologie <i>Francisella tularensis</i> , sérologie <i>Bartonella henselae</i> .  <b>-Virologie</b> : PCR virales sur prélèvement nasopharyngé (panel immunodéprimé dont COVID/Grippe/VRS)  <b>Discuter l'indication du LBA si absence de documentation</b>
<b><u>Lésions cavitaires</u></b> : pneumopathies bactériennes, pneumopathies à mycobactéries, histoplasmoses	<b>-Mycobactérie</b> : Recherche de mycobactéries (dont atypiques) sur les crachats et sur <b>LBA</b> , recherche de mycobactéries sur sang <b>-Mycologie</b> : examen mycologique sur les crachats et sur <b>LBA</b> (examen direct et culture), sérologie et PCR (plasmatique) histoplasmoses (en cas de facteurs d'exposition), Ag GM (sérum et <b>LBA</b> ), PCR <i>Aspergillus</i> et <i>Mucorales</i> (plasmatique et <b>LBA</b> ), PCR histoplasmoses ( <b>LBA</b> )

<b>Nodules excavés ou consolidations :</b> pneumopathies bactériennes, nocardiose, aspergillose, actinomycose, mucormycose	<b>-Bactériologie :</b> Recherche de mycobactéries (dont atypiques) dans les crachats et sur sang <b>-&gt;Sur LBA:</b> PCR <i>Nocardia</i> et recherche de <i>Nocardia</i> par culture, recherche d' <i>Actinomyces</i> par culture, culture BK et PCR BK ( si contexte épidémiologique évocateur), recherche de mycobactérie atypique.  <b>-Mycologie :</b> examen mycologique des crachats, BDG, Ag GM, PCR (plasmatique) Mucorales et <i>Aspergillus</i> . <b>-&gt;Sur LBA :</b> Ag GM, PCR Mucorales et <i>Aspergillus</i> .
<b>Opacités en verre dépoli :</b> pneumocystose, pneumopathies virales, pneumopathies à bactéries atypiques	<b>-Bactériologie :</b> Antigénurie <i>Legionella</i> , recherche de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> et <i>Chlamydia pneumoniae</i> par PCR sur prélèvement nasopharyngé  <b>-Mycologie :</b> crachats induits avec PCR <i>Pneumocystis jirovecii</i> , BDG (sérum). <b>Sur LBA :</b> recherche du <i>Pneumocystis jirovecii</i> (IF et PCR)  <b>-Virologie :</b> PCR panel immunodéprimé sur prélèvement nasopharyngé, PCR (plasmatique) et <b>sur LBA :</b> PCR CMV, VZV, et HSV
<b>Epanchement pleural :</b> pneumopathies bactériennes, tuberculose, pneumopathie à mycobactérie atypique	<b>Mycobactérie :</b> Recherche de mycobactéries (dont atypiques) sur crachats ou <b>LBA</b> , urines, selles et sang.  <b>-Ponction de l'épanchement pleural avec analyse :</b> cytologique, bactériologique (dont la recherche de mycobactéries: PCR et culture BK), biochimique (LDH, protide et dosage de l'adénosine désaminase), mycologique et anatomopathologique
<b>Micronodules :</b> pneumopathies bactériennes, virales, pneumopathie à mycobactéries	<b>-Virologie :</b> PCR virales sur prélèvement nasopharyngé, PCR (sang) CMV, VZV, HSV <b>-Mycobactérie :</b> culture et PCR BK (crachats ou LBA), recherche de mycobactérie atypique (crachats ou LBA), recherche de mycobactéries dans le sang et les selles.

### 3. Signes d'appel digestifs :

- ♦ **Bilan de 1<sup>ère</sup> intention :** 3 paires d'hémocultures, examens bactériologique/virologique/ parasitologique des selles ( cf- tableau ci-dessous)
- ♦ **Bilan de 2<sup>ème</sup> intention :** TDM abdomino-pelvienne injectée +/- recto-sigmoidoscopie

#### Bactériologie

- Coproculture standard  
Recherche du *Clostridium difficile* et sa toxine

#### Virologie

-**Sang :** PCR CMV et adénovirus  
-**Selles :** PCR Adénovirus, rotavirus, norovirus et COVID-19  
-**Prélèvement nasopharyngé :** COVID-19  
-Si perturbation du bilan hépatique :  
Sérologies ou PCR VHB / VHC / VHA/ VHE, EBV, CMV, HSV.

#### Parasitologie

- **Examen parasitologique des selles** avec recherche de : *Cryptosporidium*, *microsporidies*, *Isospora belli*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* **OU**  
- **PCR multiplex des selles :** panel de 1<sup>ère</sup> intention et panel de l'immunodéprimé [5]

#### Références :

- [1] Bacterial: febrile neutropenia –duration of therapy - new drugs. ECIL. Septembre 2024
- [2] Facteurs associés à la survenue d'une bactériémie à E-BLSE en cours de neutropénie chimio-induite en hématologie. MMI formation. Juin 2024.
- [3] Intravenous administration of antibiotics by prolonged and continuous infusion. ID now. Février 2025.
- [4] Actualisation sur les stratégies de prise en charge antibiotique de la neutropénie fébrile en hématologie. ID now . Décembre 2024 ;
- [5] Intérêt des techniques d'amplifications des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales. HAS. 2022