

SEPSIS (FIEVRE D'ORIGINE INCONNUE): INFECTION CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME (NEUTROPENIE FEBRILE)

• Aspects cliniques et commentaires

- Patients avec neutropénie fébrile (urgence médicale avec haute mortalité si pas traitée de façon appropriée).
 - Neutropénie: décompte absolu de < 500 neutrophiles/mm³ (ou supposé de descendre < 500 neutrophiles/mm³ dans les 48 heures après le décompte).
 - Fièvre (température prise par voie orale ou tympanique dans les 12 dernières heures et supposée d'être due à l'infection).
 - $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (1 enregistrement).
 - $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ à ≥ 2 occasions (intervalle d'au moins 1 heure).
- La distinction entre patients à haut ou à bas risque de complications sévères est basée sur le score MASCC ("Multinational Association for Supportive Care in Cancer").
 - Ce score détermine également le régime anti-infectieux empirique, la durée du traitement et le département où le patient doit être soigné.
 - Score maximal = 26 points.
 - Risque faible de complications sévères si score > 20 points.
 - Risque élevé si score ≤ 20 points.
 - Le pronostic des patients avec un score < 15 points et bactériémie est réservé.
 - Patients avec tumeurs solides ou lymphomes (durée attendue de la neutropénie ≤ 7 jours): le score est fiable et permet de sélectionner des patients pour des stratégies thérapeutiques potentiellement plus pratiques ou rentables.
 - Patients avec malignités hématologiques (durée attendue de la neutropénie > 7 jours ou neutropénie profonde): score toujours élevé puisque multiples autres facteurs de risque doivent être considérés.
 - Critères pour calculer le score.
 - Neutropénie fébrile avec peu ou pas de symptômes: 5 points.
 - Neutropénie fébrile avec symptômes modérés: 3 points.
 - Neutropénie fébrile avec symptômes sévères (ou pire): 0 points.
 - Absence d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg): 5 points.
 - Absence de maladie pulmonaire obstructive [BPCO (bronchite active chronique, emphysème, diminution du VEMS, besoin de bronchodilatateurs, corticostéroïdes ou oxygénothérapie)]: 4 points.
 - Présence d'une tumeur solide ou d'une malignité hématologique sans infection fongique préalable (démontrée ou suspectée et traitée empiriquement): 4 points.
 - Absence de déshydratation nécessitant l'administration de liquides parentéraux: 3 points.
 - Pas d'hospitalisation au moment du début de la fièvre: 3 points.
 - Age < 60 ans: 2 points.
- Hospitalisation obligatoire [même pour les patients à bas risque pour complications sévères (24 à 48 heures d'hospitalisation pour observation)].
- La possibilité d'un traitement anti-infectieux oral doit être évaluée. Possible chez les patients ne souffrant pas:
 - de nausée, vomissements, diarrhée sévère ou dysphagie.
 - de troubles cognitifs et compliants.
- Facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants.
 - Infections à pathogènes à Gram-positif: colonisation par MRSA ou *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline, suspicion d'infection sur cathéter, présence d'une infection cutanée ou des tissus mous.
 - Infections à pathogènes à Gram-négatif: colonisation par des entérobactéries productrices d'ESBL ou par des entérobactéries productrices de carbapénémases (CPE), hospitalisation dans un centre où on voit fréquemment des infections à bacilles à Gram-négatif résistants au début d'une neutropénie fébrile.
- Facteurs de risque d'infections fongiques invasives: séjour prolongé à l'USI, chirurgie abdominale prolongée et compliquée, exposition prolongée préalable à ou colonisation par *Candida* spp.

• Pathogènes impliqués

- Streptocoques.
- Staphylocoques à coagulase-négative.
- *Staphylococcus aureus*.
- Entérobactéries.
- *Pseudomonas aeruginosa*.

- Entérocoques.
- *Candida* spp.
- *Aspergillus* spp.

● **Traitement anti-infectieux empirique**

- Traitement empirique initial.
 - Régimes.
 - Patients à bas risque pour complications sévères (score MASCC > 20 points), pas récemment exposés à des fluoroquinolones (pour des raisons thérapeutiques ou prophylactiques), sans facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants (traitement par voie orale si possible, sinon traitement par voie intraveineuse).
 - ▲ Amoxicilline-clavulanate + ciprofloxacine.
 - ▲ Amoxicilline-clavulanate + lévofloxacine.
 - ▲ Moxifloxacine.

Exposition récente à une fluoroquinolone (pendant les 6 mois qui précèdent le début de la symptomatologie actuelle), exclut strictement l'utilisation de cette classe d'antibiotiques dans les régimes empiriques. Dans ce cas (en absence d'allergie IgE médiée aux pénicillines), le régime doit être construit autour d'un bêta-lactame.
 - Autres patients.
 - ▲ Patients hémodynamiquement stables sans facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants.
 - △ Céfépime ± métronidazole.
 - △ Céfépime ± ornidazole.
 - △ Ceftazidime ± métronidazole.
 - △ Ceftazidime ± ornidazole.
 - △ Pipéracilline-tazobactam.
 - ▲ Patients hémodynamiquement instables, patients avec sepsis sévère, choc septique ou pneumonie: vancomycine + méropénem + amikacine.
 - ▲ Patients avec facteurs de risque d'infections à pathogènes résistants: voir remarques préalables concernant le sepsis.

Métronidazole et ornidazole: à n'ajouter au régime qu'en cas de (suspicion d') infection abdominale.

Un traitement antifongique [focalisé sur les moisissures (*Aspergillus* spp.)] empirique doit être considéré chez les patients neutropéniques avec fièvre persistante ou récurrente après ≥ 5 jours d'antibiothérapie [dans cette indication, les échinocandines, l'amphotéricine B (liposomale et complexe lipidique) ne sont pas remboursées par l'INAMI]. Traitement documenté chez les autres patients.
 - Posologies standard.
 - Amikacine: doses de 25 à 30 mg/kg iv administrées aux intervalles les plus courtes (minimum 24 heures) permettant d'atteindre des concentrations sériques de vallée de < 3 µg/ml.
 - Amoxicilline-clavulanate: [(875 mg amoxicilline + 125 mg de clavulanate) po q8h] ou [(2 g amoxicilline + 200 mg clavulanate) iv q8h ou (1 g amoxicilline + 200 mg clavulanate) iv q6h].
 - Céfépime: 2 g iv q8h.
 - Ceftazidime: 2 g iv q8h.
 - Ciprofloxacine: (500 mg po q12h) of (400 mg iv q8-12h).
 - Lévofloxacine: (500 mg po q24h) of (500 mg iv q12-24h).
 - Méropénem: 2 g iv q8h.
 - Métronidazole: 500 mg iv q8h of 1,5 g iv q24h.
 - Moxifloxacine: 400 mg po of iv q24h.
 - Ornidazole: 1 g iv q24h.
 - Pipéracilline-tazobactam: (4 g pipéracilline + 500 mg tazobactam) iv q6h.
 - Vancomycine: dose de charge de 25 à 30 mg/kg iv, immédiatement suivie soit par une perfusion continue titrée pour atteindre des concentrations sériques de 20 à 30 µg/ml soit par des perfusions intermittentes q12h titrées pour atteindre des concentrations sériques de vallée de 15 à 20 µg/ml.
 - Durée totale du traitement anti-infectieux adéquat (empirique + documenté).
 - Amikacine: maximum 3 à 5 jours.
 - Autres antibiotiques: durée dépend du diagnostic final, des pathogènes impliqués et de leurs sensibilités, de la réponse clinique.
- Evaluation du traitement empirique initial.
 - Etat clinique se détériorant: examens supplémentaires [test bêta (1-3) D glucane et dosage des galactomannanes), cultures répétées, examens radiologiques, ...]. Infections à bactéries résistantes, champignons, virus ou autre pathogènes doivent être prises en considération (et traitées le cas échéant).

- Patients cliniquement stables.
 - Données microbiologiques disponibles: traitement anti-infectieux documenté.
 - Données microbiologiques indisponibles ou pas conclusives.
 - ▲ Patients afébriles depuis ≥ 48 heures (indépendamment du nombre de neutrophiles ou de la durée attendue de la neutropénie): arrêt du traitement anti-infectieux après ≥ 72 heures. En ce cas, les patients avec une malignité hématologique doivent rester à l'hôpital et être observés de près pendant au moins 24 à 48 heures s'ils sont encore neutropéniques au moment de l'arrêt du traitement anti-infectieux. Si la fièvre revient, le traitement anti-infectieux doit être repris d'urgence après un examen clinique, une nouvelle prise de sang et une nouvelle documentation bactériologique.
 - ▲ Patients qui sont encore fébriles après 48 heures de traitement anti-infectieux: traitement empirique doit être continu (+ nouvelles tentatives pour préciser le diagnostic).