

Recommandations pour la prise en charge des Neutropénies fébriles

Patients traités en hématologie-oncologie pédiatrique

ENFANT FÉBRILE AYANT DES PNN < 0.5 G/L = URGENCE THÉRAPEUTIQUE !

1 - ACCUEIL DU PATIENT

Enfant à prendre en priorité sans passage dans la salle d'attente « commune » des urgences. Antibiothérapie à débiter le plus rapidement possible, **dans les 4 à 6 heures après le début de la fièvre.**

• EXAMEN CLINIQUE COMPLET INSISTANT SUR :

- État hémodynamique (noter FC, TA, SaO₂ dans le dossier, diurèse dans les dernières heures (oui/non))
- Frissons (à rechercher aussi à l'interrogatoire)
- Examen de la bouche et du périnée (pyocyanique, herpès...)
- Recherche de nodules sous-cutanés, de myalgies (pyocyanique, infections fongiques...)
- Examen de la peau et de l'orifice du cathéter (staphylocoque, streptocoque)
- Présence de troubles digestifs (bacilles Gram négatif, anaérobies)

• AUTHENTIFIER LA FIÈVRE

- Éviter de prendre la température d'un enfant neutropénique par voie rectale d'autant plus qu'il risque d'être aussi thrombopénique !
- La fièvre est définie par une température corrigée $\geq 38,5^\circ$ une fois, ou $\geq 38,0^\circ$ deux fois, à 1 heure d'intervalle sans prise d'antipyrétiques.

• RÉCUPÉRER LE DOSSIER DU PATIENT

(et son classeur RIFHOP) et rechercher les ATCD bactériologiques qui pourraient faire modifier la prescription antibiotique initiale.

• CHOIX DE LA VOIE D'ABORD VEINEUSE

En présence de personnel compétent, la voie centrale est préférée après avoir éliminé toute suspicion d'infection du KT. En cas de frissons lors du branchement du KT, toute perfusion sur cette voie est interrompue et les antibiotiques sont passés sur une voie périphérique.

Recommandations pour la prise en charge des Neutropénies fébriles

Patients traités en hématologie-oncologie pédiatrique

2 - EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Ils ne doivent pas faire retarder la mise en route de l'antibiothérapie si l'état de l'enfant est préoccupant ou si le délai estimé par rapport au début de la fièvre est déjà supérieur à 4 heures.

- **NFS, RAI**

- **2 Hémocultures aérobies :**

prélevées sur le KT, et de volume suffisant :

- 4 ml avant 2 ans
- 6 ml entre 2 et 5 ans
- 10 ml après 5 ans

En cas de difficulté de prélèvement, il vaut mieux une seule hémoculture bien remplie de volume suffisant (volumes ci-contre) que 2 hémocultures de volume insuffisant.

- **CRP +/- Procalcitonine (PCT)**

- **Ionogramme sanguin, urée, créatinine et transaminases**

- **Examens orientés en fonction de la clinique :**

- Radiographie du thorax de face (dyspnée, toux, douleur thoracique...)
- Prélèvements microbiologiques :
 - 1- Bouche (mucite)
 - 2- Peau (lésion cutanée) examen bactériologique, virologique et/ou fongique
 - 3- ECBU (à condition de ne pas faire retarder le début de l'antibiothérapie dans tous les cas)
 - 4- Virologie des selles ± coproculture classique (diarrhée)
 - 5- Ecouvillon BMR et SARM

- **Examens en fonction de la période épidémique et du contexte sanitaire**

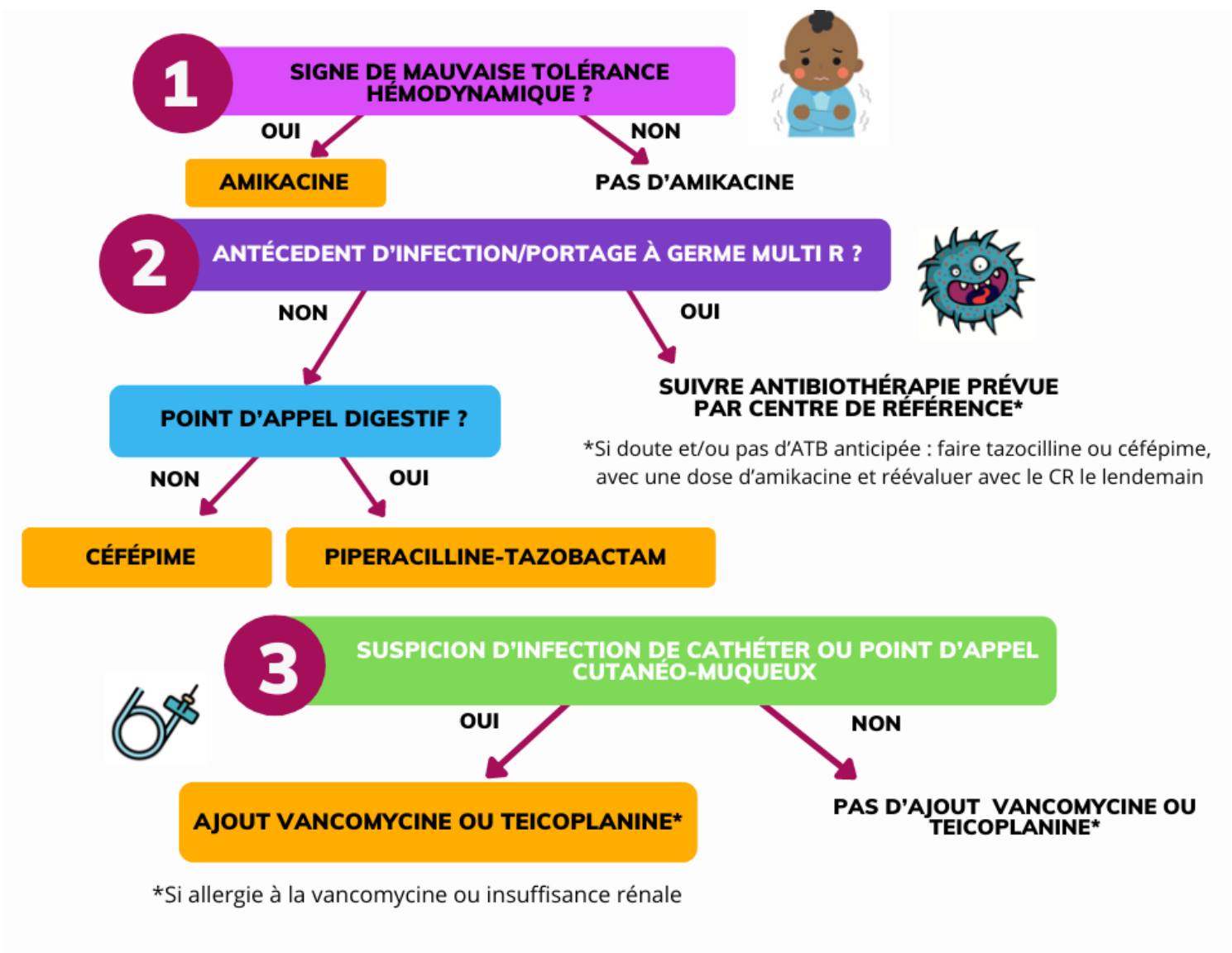
- PCR SaRS-CoV 2
- Test de diagnostic rapide (TDR) de grippe
- PCR multiplex nasale, notamment recherche de VRS en période d'épidémie

Recommandations pour la prise en charge des Neutropénies fébriles

Patients traités en hématologie-oncologie pédiatrique



3 - ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE INITIALE β-LACTAMINE ANTI-PYOCYANIQUE +/- AMINOSIDE +/- GLYCOPEPTIDE



PLACE DES AMINOSIDES

Un aminoside doit être administré en cas de sepsis sévère ou de choc septique, en cas d'infection grave (cellulite, mucite très importante post cytarabine HD...) ou en cas de douleurs musculaires. **Celui-ci devra être administré en IVL sur 30 minutes avant les autres antibiotiques**. L'**amikacine** sera préférée en première intention mais la gentamycine pourra être prescrite en cas de suspicion d'infection à cocci gram positif (mucite grave post cytarabine HD, infection de cathéter veineux central).

β-LACTAMINE ANTI-PYOCYANIQUE

L'antibiothérapie probabiliste initiale doit contenir au minimum une β-lactamine anti-pyocyanique (céfépime, piperacilline/tazobactam ou carbapénèmes).

- Le **céfépime**, qui a le spectre le moins large, doit être préféré **en première intention**.
- Cependant en cas de point d'appel digestif (mucite buccale, douleurs abdominales, diarrhée) ou de cellulite, notamment périnéale, l'association **pipéracilline/tazobactam** devra être prescrite afin de couvrir les anaérobies.
- En cas de portage de BMR, celle-ci doit être couverte obligatoirement en cas de fièvre mal tolérée. Les carbapénèmes pourront être prescrites en l'absence d'alternative. Dans ce cas, le **méropénème** sera préféré à l'imipénème. Attention, certaines BMR sont maintenant résistantes aux carbapénèmes, une autre antibiothérapie devra donc être prescrite et aura normalement été anticipée par le centre de référence.

PLACE DES GLYCOPEPTIDES

L'adjonction de glycopeptides peut être discutée dès le début de l'antibiothérapie en cas de point d'appel cutanéomuqueux (mucite post-cytarabine HD, suspicion d'infection de cathéter central, infection des tissus mous, suspicion d'infection de matériel). La **vancomycine** sera prescrite en première intention. En cas de contre-indication, la **teicoplanine**, le **linézolide** ou la **daptomycine** peuvent être prescrites.

Attention !

- Si le patient a un antécédent de sepsis documenté, l'agent microbien en cause devra être couvert d'emblée.

Recommandations pour la prise en charge des Neutropénies fébriles

Patients traités en hématologie-oncologie pédiatrique

• POSOLOGIES ET MODES D'ADMINISTRATION :

β LACTAMINE ANTI-PYOCYANIQUE

1. **céfépime** : 150mg/kg/j en 3 injections IVL d'1h
2. **pipéracilline/tazobactam** : 300 à 400 mg/kg/j de pipéracilline en 3 ou 4 injections IVL de 30 minutes, dose max : 16 g / 24 heures. Compte tenu des données PK / PD, on sait que **la tazocilline est plus efficace en 4 injections. BIEN PRÉCISER À L'INFIRMIÈRE QUE LA DOSE PRESCRITE EST CELLE DE PIPÉRACILLINE ET NON PAS DE TAZOBACTAM (CONFUSION POSSIBLE).**
3. **méropénème** : 80 mg/kg/j en 4 injections de 1 à 2 h. Dose max : 8g/j.

AMINOSIDES

1. **amikacine** : 20 mg/kg/j en une injection IVL de 30 minutes (dose maximale 1,5g/jour). Si obésité, dose à calculer avec le poids idéal.
2. **gentamycine** : 5 à 8 mg/kg/j en IVL de 30 min, à préférer à l'amikacine en cas de suspicion d'infection à cocci gram +.

GLYCOPEPTIDES

vancomycine

- 60 mg/kg/j en 4 injections (IVL 1 heure, dose max initiale : 500 mg ×4/j).
- ou 20 mg/kg en dose de charge puis 40 mg/kg/24h en continu.

PRÉFÉRER L'ADMINISTRATION CONTINUE APRÈS AVOIR VÉRIFIÉ AVEC L'INFIRMIÈRE QUE LA VANCOMYCINE NE DEVRAIT PAS ÊTRE INTERROMPUE POUR LE PASSAGE D'AUTRES MÉDICAMENTS. Si la vancomycine est instaurée pour suspicion d'infection à staphylocoque, il faut y associer un aminoside (de préférence la gentamycine) pour les 48 premières heures pour obtenir une bactéricidie rapide.

teicoplanine

- 10mg/kg à H0 H12 H24 puis 10mg/kg/24h en IVDL (400 mg au maximum par dose).*

4 - ADAPTATION DU TRAITEMENT

En fonction de la documentation

- Adapter l'antibiothérapie à la documentation retrouvée mais toujours garder au moins une β -lactamine anti-pyocyanique tant que la neutropénie $< 0,5$ G/L (ou 500/mm³) persiste.
- En cas de TDR grippe + en période d'endémie, au maximum 48 heures après le début des symptômes, ajouter l'oseltamivir oral à l'antibiothérapie IV.
- En cas de PCR Covid + : se référer aux recommandations en vigueur

EN FONCTION DE L'ÉVOLUTION:

1. EN CAS D'ÉVOLUTION FAVORABLE :

- **Si la pipéracilline/tazobactam a été introduite sans réelle indication** (voir ci-dessus), discuter d'un relais par céfépime au bout de 48h.
- **En cas d'antibiothérapie probabiliste par carbapénème** en raison d'un portage de germe BLSE : désescalade antibiotique après 48 heures de traitement probabiliste si le patient est apyrétique et si les hémocultures sont négatives (ou positives à des germes non BLSE). Ne pas désescalader si choc septique initialement et/ou si antécédent de bactériémie à BLSE.
- **Si la vancomycine a été instituée :**
 - Arrêt à H48 si hémocultures négatives
 - Si poursuite : surveiller la fonction rénale et prélever un dosage sérique à H24 si continu ou H48 si discontinu (résiduel attendu = 20 – 25 mg/l en administration continue ou 15 à 20 mg/l en administration discontinu).
- **Si les aminosides ont été institués :**
 - Arrêt à H24 ou H48 en l'absence de documentation
 - Si poursuite : Les doses d'aminosides doivent être adaptées au taux résiduel en cas d'insuffisance rénale ou de prescription prolongée (> 5 jours)

Après discussion avec le CDR, l'arrêt de l'antibiothérapie ne pourra se faire qu'à partir du moment où le patient sort d'aplasie. La durée du traitement pourra être prolongée en cas d'infection documentée qui nécessiterait un traitement plus long.

2. EN CAS DE PERSISTANCE DE LA FIÈVRE :

- Prélever une hémoculture par jour jusqu'à l'apyrexie.
- En cas de mucite, discuter l'ajout de **l'aciclovir IV** : 250 mg/m²/8 h en IVL de 1 heure.
- Si documentation, s'assurer que l'antibiothérapie est bien adaptée à l'antibiogramme du germe considéré comme responsable
- Vérifier l'absence de portage BMR ou SARM qui pourrait justifier un élargissement de l'antibiothérapie
- **H 48** : discuter l'ajout d'un glycopeptide s'il n'a pas été encore débutée.
- **H 96** : discuter avec le CDR de l'élargissement de l'antibiothérapie, du transfert et éventuellement

Recommandations pour la prise en charge des Neutropénies fébriles

Patients traités en hématologie-oncologie pédiatrique

5 - RELAIS ORAL

À discuter avec le CDR pour les enfants atteints de tumeurs solides et certaines hémopathies malignes

• CONDITIONS PRÉALABLES AU RELAIS ORAL :

- Apyrexie, examen clinique normal, infection non documentée
- Durée totale de neutropénie profonde prévue < 7 jours
- Absence de trouble digestif
- Adhésion de l'enfant et des parents à un traitement oral
- Proximité du domicile
- Information des signes devant faire reconsulter

• DURÉE DU TRAITEMENT :

Jusqu'à la fin de la neutropénie (PNN > 0,5 G/L)

• ANTIBIOTHÉRAPIE PROPOSÉE :

AMOXICILLINE : 100 mg/kg/j en 3 prises (dose max: 3g/j)

+

**CIPROFLOXACINE* : 30mg à 40 mg/kg/j en 2 prises
(dose max : 1,5g /j)**

*En l'absence de contre-indications et après avoir informé les parents des éventuels effets indésirables.

• CRITÈRES DE RÉHOSPITALISATION :

- Vomissements
- Reprise de la fièvre
- Mucite
- Diarrhée profuse
- Altération de l'état général

• SURVEILLANCE :

NFS : 2 fois par semaine