

Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHU Lille 2024

Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) ou 1^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois

Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Céfotaxime

1 g/8h si < 70 kg – 2 g/8h si > 70 kg

Sepsis (i.e., avec défaillance d'organe)

ou choc septique ou HC BGN ou portage BMR dans les 12 mois (à discuter)

Céfotaxime

Perfusion continue:
Dose de charge 2g puis 3g/12h
A défaut: 2 g/8h

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j – 1à3j

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique et portage de BLSE dans les 12 mois

Méropénème

Perfusion continue:
Dose de charge 2g puis 3g/12h
A défaut: 2 g/8h

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j – 1 à3j

Désescalade pour autre β-lactamine
si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre βlactamine: selon CMI

Conseils généraux

Monothérapie: neutropénie fébrile sans signe de gravité

Association en probabiliste si sepsis (avec défaillance d'organe)/choc septique/suspicion BGN résistant/HC à BGN

- Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1ère ligne
- Varier les molécules employées dans une même unité
- Se donner 72h effectives d'antibiothérapie avant de conclure à un échec (sauf aggravation en sepsis/choc)

Adaptation des posologies:

- BMI élevé = abxbmi.com / Insuffisance rénale = [sitegrpr via vidal hoptimal](http://sitegrpr.via.vidal.hoptimal)

Modalités d'administration

• **Bêtalactamines:** perfusion prolongée si infection grave/CMI élevée/site d'accès difficile

Dose de charge = dose unitaire habituelle à passer en 1 à 2h selon la molécule

Juste après, débiter la perfusion soit « étendue » (par ex: 4g en 4h toutes les 8h), soit « continue » (par ex: 3g en 12h)

La durée de stabilité varie selon: molécule, posologie, diluant, matériau du contenant, T°. Détails sur www.stabilis.org

Exemples de durées de perfusion max à 25°C, pour des SAP de 48 ml (pour les posologies de ce document ou équivalent):

24h (aztreonam, pip±tazo, témo, cloxa, céfazo), 12h (céfoxitine, céfidérol, cefto/tazo), 8h (amox, céfépime, cefta±avi méro), 6h (céfotax), Pas de perf prolongée: augmentin, imipénème (instable), ceftriaxone, ertapénème (1/2 vie longue)

- **Dosage des βlactamines:** 24 à 48h après le début du TT – Objectif : **résiduel** = 4-8 x CMI. Si pas de CMI, viser 16-32 mg/L
- **Amikacine:** 1 à 3 J max (passer en 30mn) Pic 30mn après perf (But pic > 8-10 x CMI: si pas de CMI: > 60)
Résiduel uniquement si ins rénale (objectif < 2,5), Résiduel élevé = espacer la dose suivante.
- **Anti-Gram+ si:** hémocs+ à CG+, suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, tunnelite), infection cutanée (cellulite, pas folliculite), choc septique.

Daptomycine: 10 mg/kg/24h en 60 mn. 1er choix sauf si pneumonie. Surveillance CPK, risque pneumopathie d'hypersensibilité

Linézolide: 600 mg/12h. Attention aux résistances des SCN. 1er choix pour le cutané

Rarement: Vancomycine: charge: 20 à 30 mg/kg selon gravité clinique (en 1h si 20, en 2h si 30) puis 30 mg/kg/j en SAP/24h.

Dosage sérique à 24h puis ajuster la dose. Taux attendu: 8 x CMI du germe .Si pas de CMI, viser > 20 mg/l

Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHU Lille 2024

Echec 1^{ère} ligne ou ≥ 8j de neutropénie ou ≥ 8j hospitalisation ou C3G dans les 3 mois

Pipéracilline-tazobactam

Perfusion continue: Dose de charge 4g
puis 4g/6-8h, A défaut: 4g/6-8h

ou

Céfépime

Perfusion continue: Dose de charge 2g
puis 2g en 8h/8-12h, A défaut: 2g/8-12h

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique
ou HC BGN ou portage BLSE < 12 mois

Si HC CG+ ou inf KT ajouter:

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j – 1à3j

+

Daptomycine sauf si pneumonie

10 mg/kg/j

Linézolide si pneumonie

600 mg/12h

Sepsis (avec défaillance d'organe) ou choc septique et portage de BLSE dans les 12 mois

Méropénème

Dose de charge 2g puis 3g/12h
en continu, à défaut: 2 g/8h

+

Amikacine

25à30 mg/kg /j – 1 à 3j

Désescalade pour autre βlactamine

si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre βlactamine: selon CMI

Réévaluation à 72h

Si amélioration clinique

- **Monothérapie** au plus tard à J3 et désescalade selon documentation
- **Sortie de neutropénie:** Arrêt ATB à J5 si non documenté / J7 si documenté (durée à ajuster sur porte d'entrée)
- **Neutropénie persistante:** Arrêt ATB si 7j TT et 3 j apyrexie (reprise rapide ATB si re T°)

Si échec

- **Adaptation à l'antibiogramme si pas couvert en probabiliste**
- Neutropénie < 7j: Selon clinique/ATCD/BMR = modification β-lactamine ou poursuite du même traitement jusqu'à J5
- Neutropénie > 7j: Pas d'escalade ATB si patient stable = antifongique curatif et scanner thoracique

Prise en compte du risque EPC: recommandation temporaire « épidémie »

Pour les patients connus porteurs d'EPC

- **ne pas prendre en compte l'EPC en probabiliste sauf en cas d'instabilité tensionnelle**
 - ATB habituelle selon le statut du patient
- **En cas d'instabilité tensionnelle, ou d'appel du laboratoire signalant un BGN sur une hémoculture**
 - Débuter la molécule adaptée à la dernière résistance connue (cadre si dessous) en perfusion continue
- **Arrêter dès que possible pour préserver la molécule**
 - Au retour de la bactériémie si ce n'est finalement pas un BGN, ou à 72h si les HC ne poussent pas
 - Au retour de l'antibiogramme si ce n'est pas une EPC
 - Après 7 jours si c'est une bactériémie simple à EPC

Pour les patients non connus porteurs: prise en charge habituelle

Un traitement de 3^{ème} ligne est parfois nécessaire mais ne peut être protocolisé.

BGN résistants: BLSE, carbapénémases, ABRI, *P.aeruginosa* multi R

BLSE: molécules de désescalade pour épargner les carbapénèmes. A ne pas utiliser en probabiliste

Témocilline: charge 2g en 1h puis 6g en sap sur 24h. Actif QUE sur BGN. Sur infections urinaires bactériémiques ou non.

Céfoxitine: charge 2g en 1h puis 6-8g en perfusion sur 24h. Que sur *E. coli* BLSE

Carbapénémases (EPC = OXA48, NDM, KPC, ...)

Oxa48: Ceftazidime/avibactam: charge 2g/1g en 2h puis 2g/1g en sap /8h. Peu actif sur CG+.

KPC: Ceftazidime/avibactam (id) ou méropénème/vaborbactam: 2g/1g en 3h /8h.

NDM: Ceftazidime/avibactam (id) + Aztreonam: charge 2g en 1h puis 6-8g en sap/24h (c'est avi+azt qui est actif sur les NDM)

***P.aeruginosa* multi R**

Ceftolozane/tazobactam: Charge 2g/1g en 1h puis 2g/1g en sap/8h. Peu actif sur CG+.

Colimycine: charge: 9MU en 1h puis 4,5 à 6 MU en 1h/12h. Actif sur acinetos et EPC (sauf *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*)

Céfiderocol: 2g en 3h /8h. Intérêt aussi sur NDM, *Acinetos*, *Stenotrophomonas*. Utiliser en association, PAS en probabiliste.