

I. Définition

- Température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ une fois (ou $<36^{\circ}\text{C}$ ou frissons)
Ou $\geq 38^{\circ}$ à deux reprises espacées de 1 à 24H (prendre la t° à H1 puis toutes les 4 à 6h)
- et neutropénie $< 500 \text{ PNN}/\text{mm}^3$ (ou dernier taux des PNN $< 800/\text{mm}^3$ en phase descendante).

II. Antibiothérapie probabiliste initiale

➡ **URGENCE THERAPEUTIQUE !**

- Débuter l'antibiothérapie IV le plus rapidement possible : dans l'heure pour les patients hospitalisés.
- Au maximum dans les 6 heures après le début de la fièvre pour les patients qui étaient à domicile.

III. Evaluation clinique

1. Recherche de critères de gravité = ABC

A : Voies aériennes (libres, sûres, ouvertes, non obstruées)

B : Respiration

➤ **Rechercher des signes d'insuffisance respiratoire : FTVO**

- Fréquence respiratoire : FR > 60 chez <1 an, 40 chez 1 à 10 ans, $30 >10$ ans
- Travail respiratoire : signes de lutte
- Volume courant : ampliation, auscultation
- Oxygénation : sat $\text{O}_2 < 94\%$

C : Circulation

➤ **Recherche des signes d'insuffisance circulatoire : F4P**

- FC : tachycardie (> 180 bpm chez <1 an, >160 chez >1 à 10 ans, $130 >10$ ans)
- Perfusion périphérique : marbrures, extrémités froides, ligne de démarcation chaud/froid, augmentation TRC > 3 sec, oligurie
- Pouls périphériques moins bien perçus, pouls centraux
- Pression Artérielle : PAM **min** = $40 + 1.5 \times \text{âge}$, PAS **min** = $70 + 2 \times \text{âge}$
Attention diminution de la tension artérielle = signe « tardif » de choc septique.
- Précharge : évaluation de la précharge : recherche d'une hépatomégalie, d'une turgescence des jugulaires, de crépitations pulmonaires aux bases

➡ **Signes d'insuffisance circulatoire décompensée : hypotension artérielle, troubles de la conscience, agitation anxieuse.**

2. Foyers cliniques A RECHERCHER de façon minutieuse

Rq : Les patients sont souvent a ou paucisymptomatiques en l'absence de PNN

- **Respiratoire** : toux sèche, polypnée, signes de lutte respiratoire, foyer à l'auscultation, désaturation (Sat O2 < 94% en air ambiant).
- **Digestif** : mucite, entérite (typhlite ou entérocolite avec perforation/entérobactéries, anaérobies, Clostridium difficile), infection du périnée (risque fasciite nécrosante à pyocyanique)
- **Neurologique** : signes méningo-encéphalitiques, convulsion, anomalie des PC
- **Cardiaque** : souffle cardiaque non connu, galop, insuffisance cardiaque
- **Cutané/VVC** : tégument, orifice et trajet des voies veineuses
- **ORL / dentaire** : douleur, gingivite, abcès, sinusite, angine
- **Urinaire** : signes fonctionnels, aspect urines
- **Ostéoarticulaire** : douleur, impotence fonctionnelle, palpation du rachis

IV. Bilan initial systématique sur VVC

Rq : en cas de frissons au branchement de la VVC, passer sur VVP les 24-48 premières heures.

- **NFS, Plaquettes, RAI, CRP** (c'est 1 des éléments parmi d'autres pour apprécier la réalité d'une infection systémique et évaluer son contrôle, en fonction de sa valeur maximale et de sa cinétique)
- **2 hémocultures** de bon volume, prélevées à 15 min d'écart, de préférence avant le début des ATB, **mais ne doit pas retarder la prise en charge**
- Volume hémoculture :
 - o Avant 2 ans : 3 ml sur flacon pédiatrique
 - o Entre 2 et 10 ans : 5 ml sur flacon pédiatrique
 - o Après 10 ans : 10 ml sur flacons adultes (aéro et anaérobie)
- ionogramme sanguin, phosphore, urée, créatinine si pas de récent de moins de 24h
- GDS- lactate, TP/TCA, fg, bilan hépatique, protidémie si signes de gravité
- Prélèvement de gorge et coproculture (documentation de portages)
- ECBU si enfant propre, ATCD urologique ou signes de gravité
- PCR nasales COVID et Grippe en période épidémique
- Si signes respiratoires : RP, ECBC, PCR multiplex des virus respiratoires.
- Si signes digestifs : écho abdo facile, virologie des selles, recherche clostridium difficile et sa toxine
- Si écoulement cutané ou lésion cutanéomuqueuse : prélèvement bactériologique et/ou virologique

V. Antécédents bactériologiques

Rechercher les documentations microbiologiques antérieures : tenir compte des antibiogrammes des bactériémies précédentes ou portages, des BMR des 6 derniers mois.

- BMR résistante à la tazocilline : remplacer par meronem ou en cas de résistance au meronem garder la tazocilline et associer un antibiotique sensible à la BMR jusqu'à identification du germe.

VI. Traitement symptomatique :

1. Si insuffisance circulatoire: Urgence thérapeutique, PEC hémodynamique + ATB !

- En l'absence de signes de précharge augmentée :
Remplissage **sérum physiologique ou Isofundine 10 ml/kg** (max 500 ml) IV aussi vite que la voie le permet (<10 min), +/- 2^{ème} remplissage après réévaluation hémodynamique
- **Appel du médecin réanimateur/cardio si signes de précharge augmentée ou persistance de l'insuffisance circulatoire après le 2^{ème} remplissage** pour évaluation clinique +/- échographie cardiaque +/- discuter des autres traitements spécifiques (noradrenaline, furosémide et autres inotropes) en fonction de l'état hémodynamique.
- Une triple antibiothérapie (**cf fiche 1**) doit être débutée **dans l'heure** suivant le début des signes de sepsis, les prélèvements ne doivent pas retarder l'antibiothérapie en cas d'impossibilité de prélèvements.

2. Traitement de la fièvre :

- Paracétamol IVL 20 min : 15 mg/kg/6h (min 4 heures entre chaque prise)
- Moyens physiques : découvrir, glacer les tubulures
- Contre-indication aux AINS et à l'aspirine.

VII. Surveillance :

- Si mauvaise tolérance : Scope en continu : FC, FR, satO₂, TA /15 minutes initialement, puis fréquence à évaluer en fonction de l'état hémodynamique, t°/2h, **diurèse (à quantifier)**
- T°, FC, TA, FR, sat O₂ toutes les 3 h tant que fébrile
- T°, FC, TA, FR toutes les 8h ensuite

VIII. Critères d'appel du centre de référence :

Toute survenue d'aplasie fébrile doit être signalée au centre de référence par téléphone sénior ou mail aux médecins de l'étage où a été vu l'enfant lors de son dernier séjour au CHU de Bordeaux.

Toutefois **les situations suivantes motivent un appel téléphonique du sénior du 6^{ème} en semaine ou d'astreinte la nuit ou le week-end** pour discuter de la prise en charge et d'un éventuel transfert :

- Insuffisance circulatoire persistante au 2^{ème} remplissage après prise en charge initiale avec la réa
- Persistance de la fièvre avec apparition secondaire de signes d'insuffisance circulatoire
- Persistance de la fièvre >5 jours
- à tout moment présence de signes de gravité :
 - atteinte neurologique
 - oxygénodépendance
 - atteinte du périnée ou entérite grave
 - atteinte cardiologique
 - atteinte ostéo-articulaire

IX. Poursuite de la documentation :

Réévaluation clinique quotidienne

En cas d'hyperthermie persistante non documentée :

- Une hémoculture par jour
- Autres prélèvements à réaliser en fonction de la clinique

Adapter l'antibiothérapie à la clinique et aux résultats microbiologiques

Si hémoculture positive, faire une hémoculture de contrôle après 48h d'antibiothérapie puis une hémoculture par jour en l'absence de modification thérapeutique jusqu'à la première hémoculture négative.

Fiche n°1 ATB : Insuffisance circulatoire = URGENCE

I. H0 : TRI antibiothérapie probabiliste large spectre :

❖ Piperacilline-tazobactam :

80 mg/kg de piperacilline/6H en IVL 30 min (max 16 g par jour)

❖ Vancomycine :

40 à 60 mg/kg /j (selon gravité, max 2 g/j, mais à adapter à la CMI si germe identifié et aux taux sanguins, cf adaptation dosages) :

- dose de charge : 10 mg/kg IVL 1 h
- puis 40 à 60 mg/kg /j IV continue sur 24h sans délai.

(En cas d'allergie à la vancomycine : teicoplanine :

- 10 mg/kg x 2 par jour IVDL à J1,
- puis 10 mg/kg x 1 par jour ensuite.)

❖ Amikacine : 30 mg/kg x 1 par jour IVL 30 min

Si CG+, switcher pour la gentamicine 7mg/kg/j en 1 injection

II. Evaluation à H48 :

Si foyer clinique ou germe identifié (en dehors d'une instabilité hémodynamique) adapter l'antibiothérapie (cf tableau foyer clinique identifié page 8)

1. Apyrétique :

- Arrêt amikacine en l'absence de documentation bactériologique. (BGN, Pyo...).
- Poursuite piper-tazo selon les recommandations usuelles pour une infection documentée ou 15 jours minimum en cas d'aplasie persistante (arrêt de l'antibiothérapie à valider avec l'unité d'onco-hématologie pédiatrique).
- Envisager l'arrêt de la vancomycine à H72 en l'absence de documentation de germe la nécessitant

2. Fébrile stable :

- Poursuivre la triple antibiothérapie,
- Documenter 1 hémoculture par jour + autres examens selon clinique

3. Fébrile instable : allo Bordeaux

- Switch piperacilline-tazobactam-> méropénème (20 mg/kg/8h)
- Documenter avec 1 hémoculture par jour + autres examens en fonction de la clinique.
- Si symptomatologie respiratoire, discuter ajout ciprofloxacine : 10 mg/kg/8h en IVL 1 h (max 400mg par dose) et Bactrim (30 mg/kg/j)

III. Evaluation à H96 :

Si foyer clinique ou germe identifié (en dehors d'une instabilité hémodynamique) adapter l'antibiothérapie (cf tableau foyer clinique identifié page 8)

1. Apyrétique :

- i. Arrêt amikacine si encore là
- ii. Poursuite piper-tazocilline selon les recommandations usuelles pour une infection documentée ou 15 jours minimum en cas d'aplasie persistante. (arrêt de l'antibiothérapie à valider avec l'unité d'onco-hématologie pédiatrique).
- iii. Arrêt de la vancomycine en l'absence de documentation de germes la nécessitant

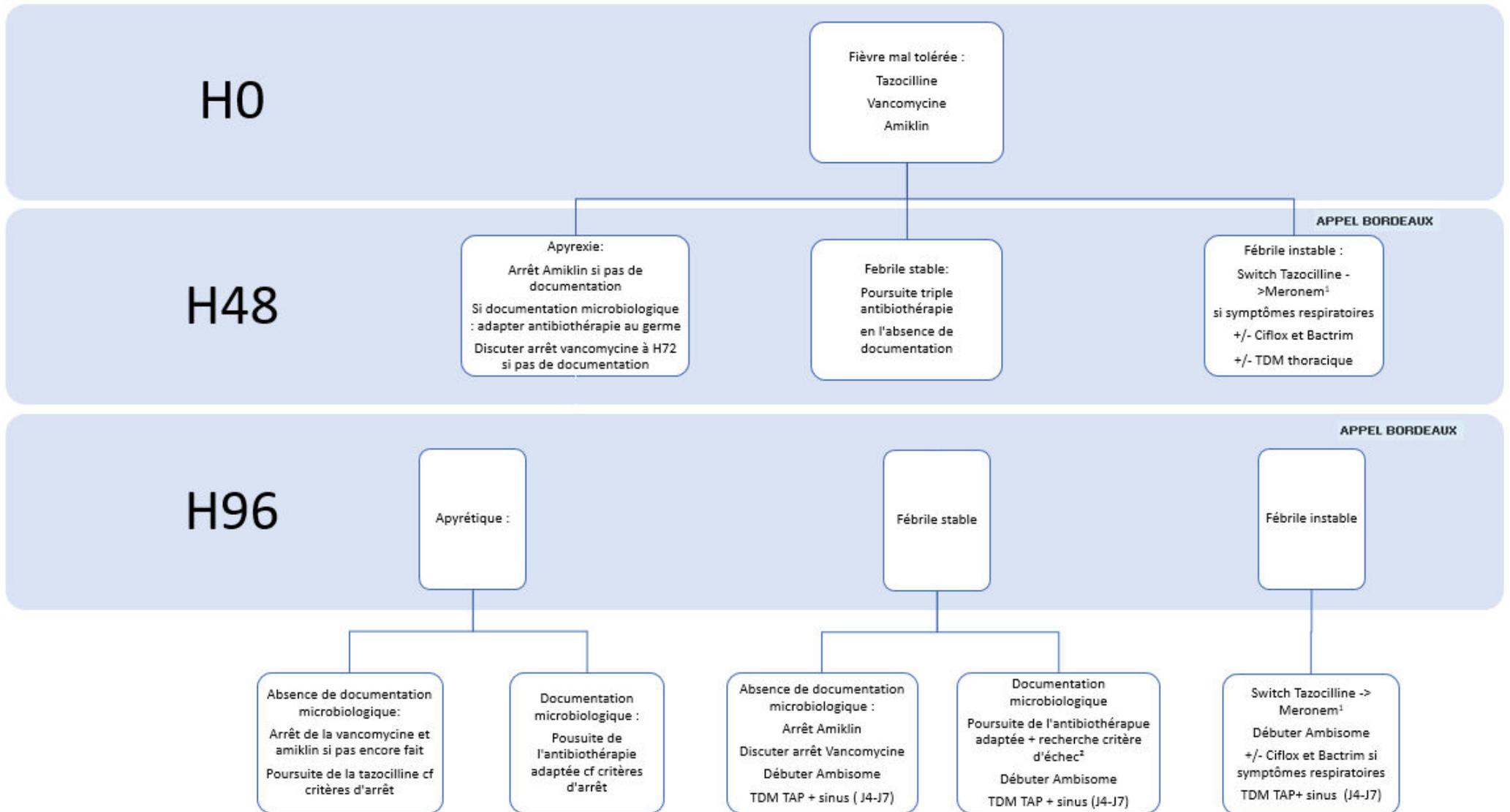
2. Fébrile stable :

- i. Arrêt amikacine, documenter 1 hémoc par jour
- ii. Discuter arrêt vancomycine en l'absence de documentation de CG+
- iii. Débuter **amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) après hémoculture fongique + Ag aspergillaire + fibrinogène :**
3 mg/kg x1 par jour en IVL 1 à 3 h
- iv. Si fièvre > 4-5j : scanner thoraco-abdominal-pelvien, et sinus si > 2 ans et allo Bordeaux

3. Fébrile instable : allo Bordeaux

- i. Arrêt amikacine max **J5**, documenter 1 hémoculture par jour
- ii. Switch pipéracilline-tazobactam-> méropénème (20 mg/kg/8h)
- iii. Débuter **amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) après hémoculture fongique + Ag aspergillaire + fibrinogène :** 3 mg/kg x1 par jour en IVL 1 à 3 h
- iv. Si symptomatologie respiratoire, discuter ajout ciprofloxacine : 10 mg/kg/8h en IVL 1 h (max 400mg par dose) et Bactrim® (30 mg/kg/J)
- v. Si fièvre > 4- 5j : scanner thoraco-abdominal-pelvien, et sinus si > 2 ans si patient stabilisé

Algorithme insuffisance circulatoire fébrile



¹ Discuter une descente Meronem -> tazocilline si obtention d'une apyrexie sans documentation bactériologique après avis infectieux.

² Antibiothérapie sous dosée, KT en place à retirer si hémoculture +

Fiche n°2 ATB : Fièvre bien tolérée

I. H0 : pas de foyer clinique ou terrain particulier : MONO antibiothérapie probabiliste :

❖ **Piperacilline-tazobactam :**

80 mg/kg/6h par jour en IVL 30 min (max 4g par dose)

II. H0 : foyer clinique ou terrain particulier :

<u>situation</u>	<u>antibiothérapie</u>
ORL Dentaire, mucite Respiratoire Prothèse osseuse < 30 jours Colonisation SARM Chimio par Aracytine haute dose	Piperacilline-tazobactam Vancomycine
Entérite, douleurs abdo, diarrhées Anite, Infection périnéale Infection urinaire Frissons, myalgies, lésions/nodules cutanés	Piperacilline-tazobactam Amiklin
Cutané Orifice voie centrale Cicatrice de biopsie ou chirurgie pas parfaite Frissons marbrures au branchement de la VVC	Piperacilline-tazobactam Vancomycine Gentamycine (7 mg/kg/j)
Neuro-méningé	Méropénem (40 mg/kg/8h) Vancomycine (60 mg/kg/j, max 2g)

III. Définition des groupes de risques

Haut risque	Bas risque
Terrain	
Age < 1 an	Age > 1 an
Comorbidités	
Insuffisance rénale	Pas de comorbidité
Insuffisance hépatique	
Déficit immunitaire congénital	
Cardiopathie	
Lié à la maladie et au traitement	
Leucémie de haut risque, LAM	LAL de standard risque hors induction
Induction LAL, Lymphome lymphoblastique	Tumeurs solides
Burkitt	Hodgkin
Rechute leucémie	
Post allogreffe < 3 mois	
Autogreffe	
Durée neutropénie prévisible >7J	Durée neutropénie prévisible < 7J
Lié à l'épisode actuel	
Pneumopathie	Hyperthermie bien tolérée Pas de point d'appel clinique infectieux
Infection périnéales	
Signes francs d'infection de la voie centrale	

IV. Arbre décisionnel : prise en charge neutropénie fébrile bien tolérée



* Réévaluation clinique systématique : adaptation de l'antibiothérapie à la documentation, rajouter vancomycine si clinique ou contexte en faveur d'une infection à CG+

X. Critères d'arrêt de l'antibiothérapie

- Apyrétique depuis au moins 48h et clinique stable
- Si sortie d'aplasie : Infection documentée traitée selon les recommandations usuelles
- Si aplasie persistante :
 - **Patient haut risque ou instabilité hémodynamique initiale** : discuter l'arrêt de l'antibiothérapie à 15 jours en cas d'apyrexie (>48h) et examen clinique normal.
 - **Patient Bas risque** avec fièvre isolée bien tolérée : discuter arrêt ATB si apyrexie > 48h sans documentation microbiologique et examen clinique normal

Critères de sortie d'hospitalisation : à valider avec le CHU

- **Si Haut Risque** : Maintenir l'hospitalisation jusqu'à sortie d'aplasie et reprise d'une antibiothérapie en cas de récurrence de la fièvre.
- **Si Bas Risque** : Sortie dès que PNN > 0.2 G/L en phase ascendante

XI. CAS PARTICULIERS/ REMARQUES :

❖ Infection de cathéter :

- Ablation du KT/PAC recommandée si bactériémie à Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Sténotrophomonas maltophilia, infection fongique ou mycobactérie
- Si staphylocoque coagulase négative : pas de retrait systématique
- Faire une ETT systématique si infection fongique, Staphylococcus aureus ou mycobactérie
- Si atteinte compliquée : endocardite, thrombose, localisation profonde, bactériémie/fongémie persistante >72h post retrait du KT -> faire 4 à 6 semaines de traitement
- Si hémoculture positive : contrôler l'hémoculture à H48 de chaque modification thérapeutique
- Retrait de la voie centrale si les hémocultures restent positives après 72h d'antibiothérapie adaptée et bien dosée.

❖ Si hémoculture positive, adaptation au germe :

- Si Gram négatif : tazocilline + amiklin
- Si Gram positif : tazocilline + vancomycine + gentamicine
- Si staph methi-S switch vancomycine pour cefazoline (50 mg/kg/8h)
- CG+ : préférer gentamicine à l'amikacine pour l'aminoside



Attention à l'association vancomycine et tazocilline qui accroît la toxicité et le risque de lésions rénales : suivre le ionogramme et la fonction rénale.

XII. ADAPTATION/DOSAGE DES ANTIBIOTIQUES :

❖ Vancomycine :

En IVSE : vancocinémie 24-48h après le début du traitement : objectif 20-30 mg/l
Si discontinu : dosage après 24h de traitement, dans la demi-heure qui précède l'administration suivante. Objectif 10x la CMI (15-20 mg/l)

❖ Aminosides :

Dosages si obésité, insuffisance rénale ou ttt supérieur à 48h :

- Pic (mesure l'efficacité) : 30 min après la fin de la perfusion
Gentamicinémie : 20-25 mg/L ; Amikacinémie : 60mg/L
Si pic insuffisant, augmenter la dose de 20 %

- Si insuffisant rénal doser la vallée (surveille une éventuelle toxicité) : à H24, juste avant l'injection suivante, Si C résiduelle > 5mg/l pour amikacine ou > 1,5mg/l pour la gentamicine : allonger le délai de prise jusqu'à vallée en dessous du seuil, mais ne pas diminuer la dose.

BIBLIOGRAPHIE :

- *Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia : Uptodate*
- *RFE prise en charge du patient neutropénique en réanimation (hors NNé) SRLF 2016*
- *ECIL-8 the paediatric group*
- *Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO): Clinical practice guidelines for management of febrile neutropaenia (2016)*
- *IDSA 2011: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*
- *DIU Pathologies infectieuses pédiatriques*
- *Downes KJ, JAMApediatr2017; Cook KM, J Pediatric Infect Dis Soc 2019.*
- *Salstrom JL, Pediatr Blood Cancer 2015 ; 62:807)*
- *Dosage des antibiotiques en réanimation : quand et comment demander et interpréter les tests ?, Potel et al., Reanimation2006*