

APLASIES FÉBRILES CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES ATTEINTS D'UNE MALADIE HÉMATOLOGIQUE-ONCOLOGIQUE

CONTEXTE ET OBJECTIF

Les complications infectieuses représentent une cause de comorbidité et de mortalité significative chez des patients traités par chimiothérapie et/ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ainsi que les patients avec cytopénies d'origine génétiques (défaillances médullaires et myélodysplasies) ou auto-immunes sous immunosuppression. Une neutropénie représente un facteur important d'augmentation du risque infectieux. Ce document a pour but de standardiser leur prise en charge.

PROPHYLAXIES ANTIBACTERIENNE ET ANTIFONGIQUE

Certains patients à haut risque de complications infectieuses peuvent bénéficier d'une antibiothérapie prophylactique. Il s'agit de patients recevant des chimiothérapies très aplasiantes ou des corticoïdes à haute dose, notamment ceux avec un diagnostic de LMA, de LLA à haut risque, de rechute de LLA et les patients à moins de 12 mois après greffe CSH allogénique ou GVH sous immunosuppression, ainsi que les patients avec cytopénies d'origine génétiques (défaillances médullaires et myélodysplasies) ou auto-immunes sous immunosuppression.

L'hématologue-oncologue traitant déterminera quels patients sont éligibles à la prophylaxie. La prophylaxie est administrée **pendant les périodes de neutropénie (< 0.5G/l) ou dans les neutropénies fonctionnelles et dans les cytopénies d'étiologie génétique peu importe les valeurs d'ANC.**

Prophylaxie antibactérienne :

- Levofloxacin (ref : [lexicomp](#))
 - 6 mois à < 5 ans : 10mg/kg/dose 2x/j per os/iv, dose unitaire maximale de 500mg
 - ≥ 5 ans : 10mg/kg/dose 1x/j per os/iv, dose unitaire maximale de 750 mg/dose

Prophylaxie antifongique :

- **1^{er} choix** : posaconazole en comprimés retard ou en IV(ref : [lexicomp](#)) (actif contre candida, aspergillus, mucor)
 - Per os, > 40kg : 300mg (3 comprimés) 2x/j pour deux doses, puis 300mg 1x/jour, sous forme de comprimés retard (Noxafil® cp retard 100mg)
 - Per os, si patient capable d'avaler les comprimés
 - 14-20 kg : 100 mg (1 comprimé) 2x/jour pour deux doses, puis 100 mg 1x/jour
 - 29-40kg : 200 mg (2 comprimés) 2x/J pour deux doses, puis 200 mg 1x/J
 - IV, ≥ 2 ans : 6 mg/kg/dose 2x/j pour 2 doses puis 6 mg/kg/dose 1x/j ; dose max : 300mg/dose

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Diezi M, Crisinel PA, Plebani M	Renella R, Ceppi F, Adam C	27.03.2017	21.03.2025 (v7.3)

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Effectuer un dosage médicamenteux entre les jours 5 et 7 après le début du traitement : cible $\geq 0.7\text{mg/l}$ (ref : [guide d'antibiothérapie empirique du CHUV](#))
- CAVE : les comprimés ne sont pas sécables, ni écrasables. La suspension buvable a une biodisponibilité aléatoire et très influencée par l'alimentation. Pour les patients n'ayant pas les critères pour recevoir les comprimés, proposer une prophylaxie IV (posaconazole ou amphotéricine B liposomale)
- **2^{ème} choix** : posaconazole en suspension buvable (Noxafil® suspension buvable)
 - La suspension buvable a une biodisponibilité plus faible et beaucoup plus variable que les comprimés. Autant que possible, l'administration de comprimés est donc à privilégier.
 - Posologie : 4 mg/kg/dose (maximum 200mg) 3x/j
 - CAVE : Pour optimiser l'absorption la suspension doit toujours être administrée pendant ou immédiatement après un repas contenant des gras (ex : tartine avec du beurre, beurre de cacahuètes, fromage...) et si possible des aliments acides (ex : agrumes, jus de fruits ...)
 - Effectuer un dosage médicamenteux entre les jours 5 et 7 après le début du traitement, **puis une fois par semaine** : cible $\geq 0.7\text{mg/l}$
 - CAVE : Les IPP réduisent la biodisponibilité du posaconazole po, donc si possible éviter la comédication.
- **3^{ème} choix** : amphotéricine B liposomale (Ambisome®) IV 2.5 mg/kg/dose 2x/semaine (ref : Bochennek Clin Microbiol Infect 2011, Lehrnbecher J Clin oncol 2020) (actif contre candida, aspergillus et mucor)
- **4^{ème} choix** : fluconazole per os 6-12 mg/kg 1x/j ; dose max : 400mg/dose (ref: [Lexicomp](#)) (actif contre candida)

DÉFINITION

Une température centrale (tympanique ou orale $\geq 38.5^\circ\text{C}$, $\geq 38^\circ\text{C}$ axillaire) unique ou $\geq 38^\circ$ pendant ≥ 1 heure nécessite des investigations et l'instauration rapide d'un traitement antibiotique chez les patients suivants :

- Patients en neutropénie sévère (neutrophiles segmentés + neutrophiles non segmentés < 0.5 G/l ou amenés à chuter < 0.5 G/l dans les 48 prochaines heures)
- Patients après greffe CSH, pendant les 12 premiers mois suivant la greffe, indépendamment de leurs neutrophiles.
- Patients après greffe CSH et avec une maladie "greffe contre hôte" active (aiguë ou chronique, GVHD) sous traitement immunosuppresseur, indépendamment de leurs neutrophiles.
- Patients avec cytopénies d'étiologies génétique constitutionnelles, acquises (myélodysplasies) ou auto-immune sous traitement immunosuppresseur, indépendamment de leurs neutrophiles

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

INVESTIGATIONS À L'ADMISSION

Clinique :

- Paramètres vitaux complets à l'entrée
- **Examen clinique minutieux et complet** (y compris, muqueuses, anus, site d'insertion des cathéters, etc.)
- Anamnèse incluant exposition dans l'entourage

Biologie :

- Formule sanguine complète, CRP, +/- PCT, ionogramme complet, tests hépatiques, urée, créatinine, cystatine C
- Hémocultures :
 - J0 :
 - 1 paire d'hémocultures (1 aérobie et 1 anaérobie) sur la voie centrale +
 - 1 bouteille aérobie sur les autres voies si l'enfant a un cathéter avec plusieurs lumières (Broviac° ou Cook° double lumières). Les hémocultures périphériques ne se font plus d'office mais peuvent être demandées au cas par cas.
 - Dès J1, prélever 1 hémoculture aérobie par jour sur la voie centrale si la fièvre persiste.
 - Dès J4, considérer d'arrêter le prélèvement systématique d'hémoculture chez un enfant stable.
 - Suivre les recommandations suivantes pour déterminer le volume de sang à prescrire : <https://tribu.chuv.ch/docs?UniqueId=096B12AE-CEC9-4A03-A10D-B9B6253D439E>.
- Stix urinaire et culture d'urine, ne jamais attendre d'avoir de l'urine pour débiter les antibiotiques !
- Bilan ciblé selon la clinique (par ex: frottis naso-pharyngé, PCR virales)
- Vérifier les antécédents microbiologiques du patient (bactéries particulières ou multi-résistantes), ainsi que la prophylaxie reçue actuellement.

Radiologie :

- RX standard selon situation clinique (ex. RX thorax)

PRISE EN CHARGE

L'introduction d'un traitement antibiotique empirique et de manière préemptive, rapidement après l'apparition de la fièvre, est essentielle chez tous les patients neutropéniques et chez certains patients greffés CSH.

Le choix de l'antibiothérapie initiale dépend des facteurs de risque. En cas de **risque faible**, une dose unique i.v. de pipéracilline/tazobactam i.v. (alternative cefepime i.v) peut être envisagée avec relais PO et retour à domicile si l'enfant habite à moins d'une heure de l'hôpital, que la famille a un téléphone et un thermomètre, que les parents sont adhérents et disponibles, le patient compliant et capable d'avaler des médicaments, SANS mucite, ni vomissements, ni diarrhées. En cas de **risque élevé** (présence d'un ou plusieurs facteurs de risques, cf. algorithme 2), une HOSPITALISATION D'OFFICE est nécessaire avec instauration d'une antibiothérapie par pipéracilline/tazobactam i.v. Sauf contre-indication, une hydratation initialement à 100% des besoins, qui sera réévaluée en fonction de l'évolution clinique, est également

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

instaurée. Les analyses de laboratoires (FSC, CRP, Na, K, urée, créatinine, AST, ALT, bili T/D) seront répétées 1x/j et adaptées selon l'évolution clinique.

En cas de persistance de l'état fébrile après 48 heures d'introduction d'un traitement antibiotique empirique, se référer aux algorithmes 4 et 5 en fonction du degré de risque.

La persistance d'un état fébrile impose un suivi clinique minutieux, incluant un examen clinique soigneux et détaillé au moins quotidiennement, ainsi que la répétition des bilans biologiques (FSC, paramètres inflammatoires, ionogramme, hémocultures, voire PL) +/- imagerie.

Le suivi des patients inclus dans l'étude DAR-ARC sera adapté selon algorithme 3

BILAN FONGIQUE SELON EVOLUTION ET ALGORITHME PEC INFECTIONS FONGIQUES

Pas de B-D-glucan, galactomannanes et cultures fongiques systématiques

CT thoraco-abdominal (sinus selon évaluation clinique et indications, pas de façon systématique)

1. PATIENT HAUT RISQUE, SOUS PROPHYLAXIE DE POSACONAZOLE OU AMPHOTÉRICINE B

A) Signes d'infection fongique invasive à l'imagerie :

- LBA ou biopsie radioguidée ou chirurgicale ; PCR mucor dans le sang
- Amphotéricine B liposomale pour couvrir mucor (5mg/kg 1x/j) (le risque de breakthrough d'aspergillose invasive sous posaconazole est extrêmement bas (pas de résistance)) sans attendre le LBA/biopsie, le cas échéant.

B) Si absence de signes d'infection fongique invasive à l'imagerie :

- poursuite du posaconazole po ou iv,
- passage à posaconazole iv des patients sous ppx d'amphotéricine B
- viser un taux de posaconazole thérapeutique (> 1mg/l) au lieu de prophylactique

2. PATIENT SANS PROPHYLAXIE DE POSACONAZOLE OU AMPHOTÉRICINE B

A) Signes d'infection fongique invasive à l'imagerie :

- LBA ou biopsie radioguidée ou chirurgicale , galactomannane + PCR mucor et aspergillus dans le sang
- Voriconazole (couverture de l'aspergillus) ou amphotéricine B (couverture aspergillus et mucor)

B) Absence de signes d'infection fongique invasive à l'imagerie, stable et sans signe d'entéocolite sévère

- Risque d'infection fongique invasive (LMA, LLA haut risque, rechute de leucémie, neutropénie >7j, < 12 mois HSCT allogénique ou GVH sous immunosuppression, corticoïdes hautes doses, cytopénies d'étiologies génétique constitutionnelles, acquises (myelodysplasies) ou auto-immune sous traitement immunosuppresseur, indépendamment de l'ANC) => caspofungine ou considérer de différer la prescription d'antifongique de cas en cas (hors greffe de cellules souches allogénique)
- Bas risque d'infection invasive => considérer de différer la prescription de caspofungine

C) Absence de signes d'infection fongique invasive à l'imagerie, instable ou avec signe d'entéocolite sévère (risque de candidose invasive)

- Beta-D-glucan 2x/semaine, screening de colonisation fongique

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Si absence de couverture antifongique (posaconazole thérapeutique, voriconazole ou amphotéricine B thérapeutique), débiter la caspofungine.

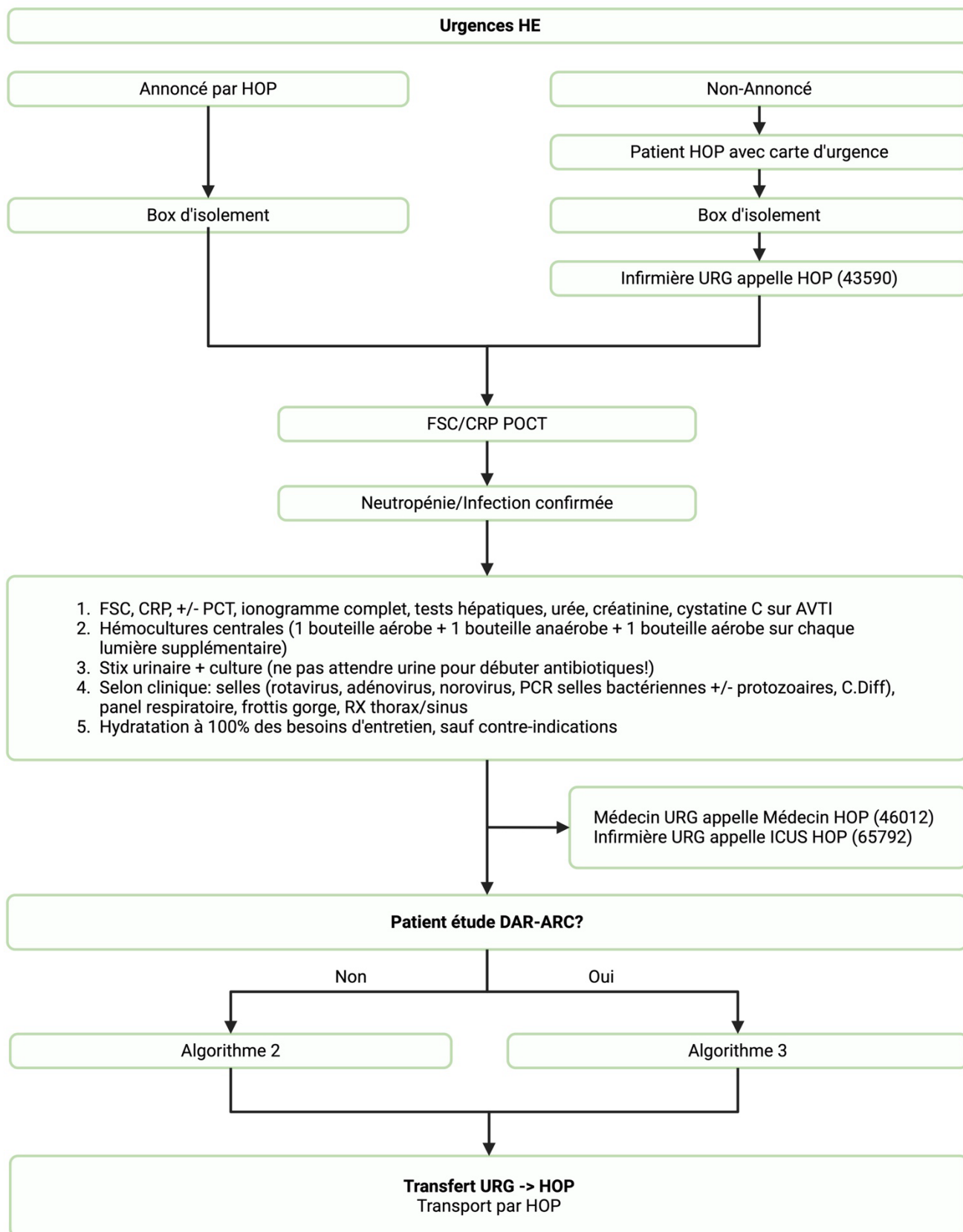
POSOLOGIE DES ANTIFONGIQUES :

- Caspofungine 70 mg/m² J1 puis 50 mg/m² dès J2 (dose max 70 mg/dose)
- Amphotericine B liposomale IV 3-5 mg/kg i.v. après avis infectiologique
- Voriconazole IV : selon les doses [swisspeddose](#) :

Age	Dose de charge (24h)	Dose d'entretien	Nombre de prises et voie d'administration
2-12 ans	9 mg/kg/dose	8 mg/kg/dose	2x/j IV
12-15 ans ET <50 kg			
12-15 ans ET ≥50 kg	6 mg/kg/dose	4 mg/kg/dose	
15-18 ans			
Suivi thérapeutique des médicaments (TDM) recommandé (entre jour 5 et 7)			

ALGORITHME 1

Neutropénies fébriles en Oncologie Pédiatrique: PEC URGENCES HE



ALGORITHME 2

Neutropénies fébriles en Oncologie Pédiatrique: Prise en charge initiale



1. Température tympanique ou orale $>38.5^{\circ}\text{C}$ (38°C axillaire) ou $\geq 38^{\circ}\text{C} \geq 1\text{h}$ et $\text{ANC} < 0.5\text{G/L}$ ou amené à chuter $< 0.5\text{G/L}$ dans les 48h
2. Greffe de CSH avec fièvre < 12 mois post greffe CSH quel que soit l'ANC
3. Greffe de CSH avec GVHD ou traitement immunosuppresseur quelque soit l'ANC ou le délais post-greffe



Examen clinique (incluant peau, muqueuses, anus, voie(s) veineuse(s) centrale(s))



1. FSC 1x/j
2. CRP, +/- PCT, ionogramme complet, tests hépatiques, urée, créatinine, cystatine C
3. Hémocultures centrales (1 bouteille aérobie + 1 bouteille anaérobie + 1 bouteille aérobie sur chaque lumière supplémentaire)
4. Stix urinaire + culture (ne pas attendre urine pour débiter antibiotiques!)
5. Selon clinique: selles (rotavirus, adénovirus, norovirus, PCR selles bactériennes +/- protozoaires, C.Diff), panel respiratoire, frottis gorge, RX thorax/sinus
6. Hydratation à 100% des besoins d'entretien pendant minimum 24h, sauf contre-indications, à réévaluer quotidiennement selon clinique



ANTIBIOTHERAPIE EN URGENCE



Facteurs de risque

1. Pathologie de base, en particulier:
 - a. LMA, LLA hors traitement de maintenance
 - b. Lymphomes non hodgkinien, lymphomes en général: à discuter
 - c. Maladie infiltrant la moelle osseuse
 - d. Greffe de CSH < 12 mois et/ou GVHD ou sous ttt immunosuppresseur
 - e. Cytopénies d'étiologies génétique constitutionnelles, acquises (myelodysplasies) ou auto-immune sous traitement immunosuppresseur, indépendamment de l'ANC
 - f. HD corticoïdes
 - g. Neutropénie $> 7\text{j}$
2. Clinique
 - a. Frissons, température $> 40^{\circ}\text{C}$
 - b. Signes de sepsis: hypotension, tachycardie importante, mauvais temps de recoloration, mauvais état général
 - c. Mucite ou infection cutanée sévère, signes focaux respiratoires ou digestifs
3. Autres
 - a. Sepsis sévère dans les 6 derniers mois précédents l'épisode
 - b. Âge < 12 mois
 - c. Patient déjà hospitalisé
 - d. Signes de gravité ou nécessité d'hospitaliser selon critères individuels

BAS RISQUE = sans AUCUN facteurs de risque

- Une dose d'antibiotique (PIP-TAZO I.V. ou Céfépime I.V.) puis relais par Lévofoxacine P.O.
- Retour à discuter avec l'oncologue
- Contrôle clinique quotidien
- Suite selon algorithme 5

HAUT RISQUE (au moins 1 facteur)

Antibiothérapie I.V. monothérapie ou thérapie combinée selon facteurs de risque additionnels:

- PIP/TAZO I.V. ou Céfépime I.V.
- Méropénème I.V. +/- Amikacine IV si méningite, choc septique, colonisation BLSE
- Rajouter Vancomycine si colonisation MRSA, cellulite, infection de cathéter, choc septique

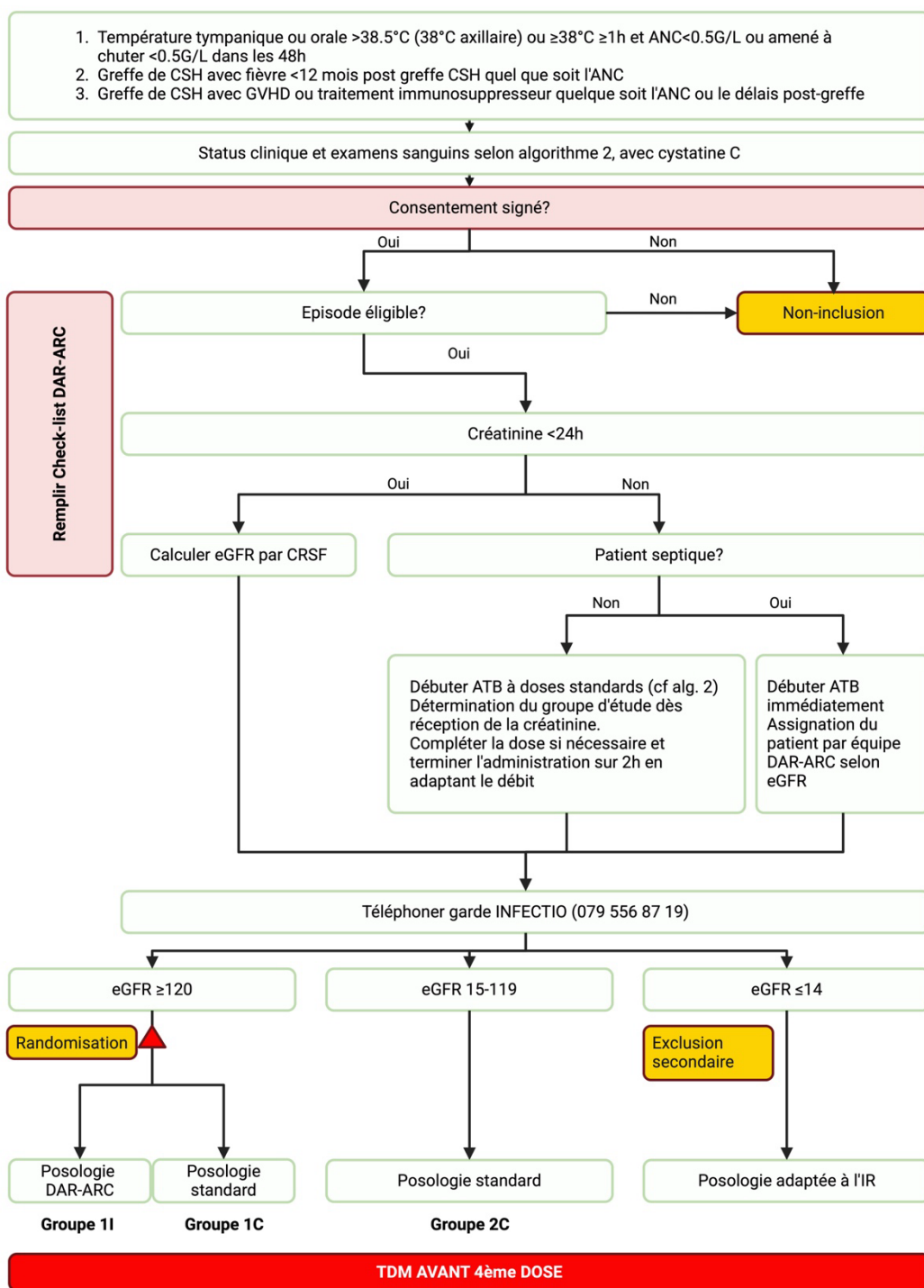
- Amikacine : 15-20mg/kg dose 1x/j, dose max 1500mg/j, taux résiduel avant 4^{ème} dose (cible $< 2.5\text{ mg/L}$)
- Levofloxacine:
 - 6 mois à < 5 ans : 10mg/kg/dose 2x/j per os/iv, dose unitaire maximale de 500mg ;
 - ≥ 5 ans : 10mg/kg/dose 1x/j per os/iv, dose unitaire maximale de 750 mg/dose
- Meropenem: 120 mg/kg/j en 3 doses (max 6g/j) à administrer sur 2h
- Pipéracilline-tazobactam: 400 mg PIP/kg/j en 4 doses I.V. (max 4g PIP 4x/j = 16g/j) à administrer sur 2h
- Cefepime: IV: 150 mg/kg/j en 3 doses (max 6 g/jour)
- Vancomycine: 60-80 mg/kg/j en 4 doses I.V. (max 1g/dose, 4g/j) Faire taux résiduel avant la 4^{ème} dose (cible 10-15 mg/L, 15-20 mg/L lors d'infections sévères et/ou MRSA).

Si patient avec allergie significative aux B-lactamines : lévofoxacine + amikacine

NB : Les doses de vancomycine de 60-80 mg/kg/j utilisées au CHUV sont au-dessus des doses recommandées par le groupe **Swiss Ped Dose** qui recommande habituellement 40 mg/kg/j en 4 doses (taux résiduel cible : 10-15 mg/L) et 60 mg/kg/j en 4 doses i.v (taux résiduel cible 15-20 mg/L) lors d'infections sévères. Le choix de posologies plus élevées se justifie par une clearance à la vancomycine plus élevée chez les patients oncologiques

ALGORITHME 3

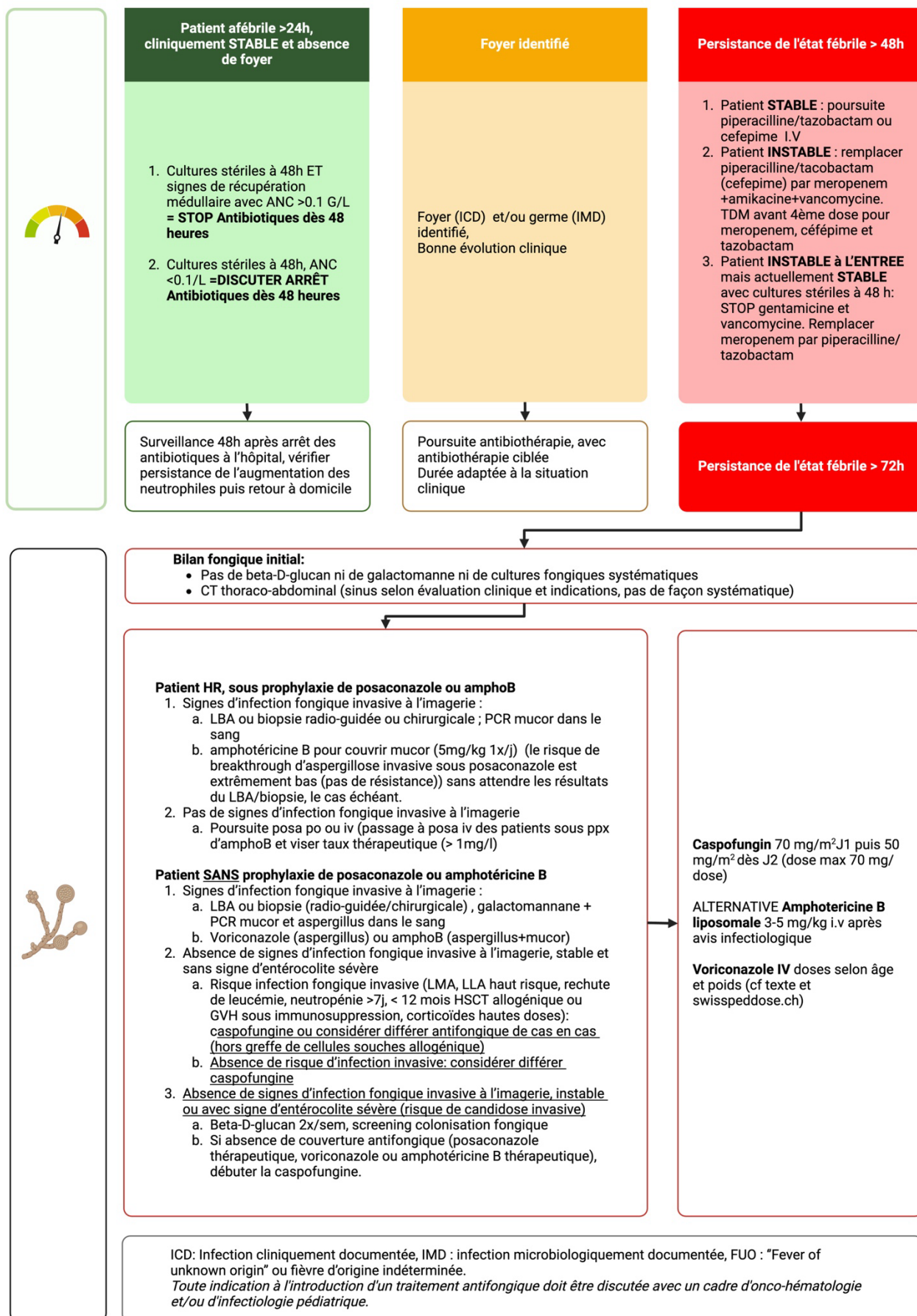
Neutropénies fébriles en Oncologie Pédiatrique: Etude DAR-ARC



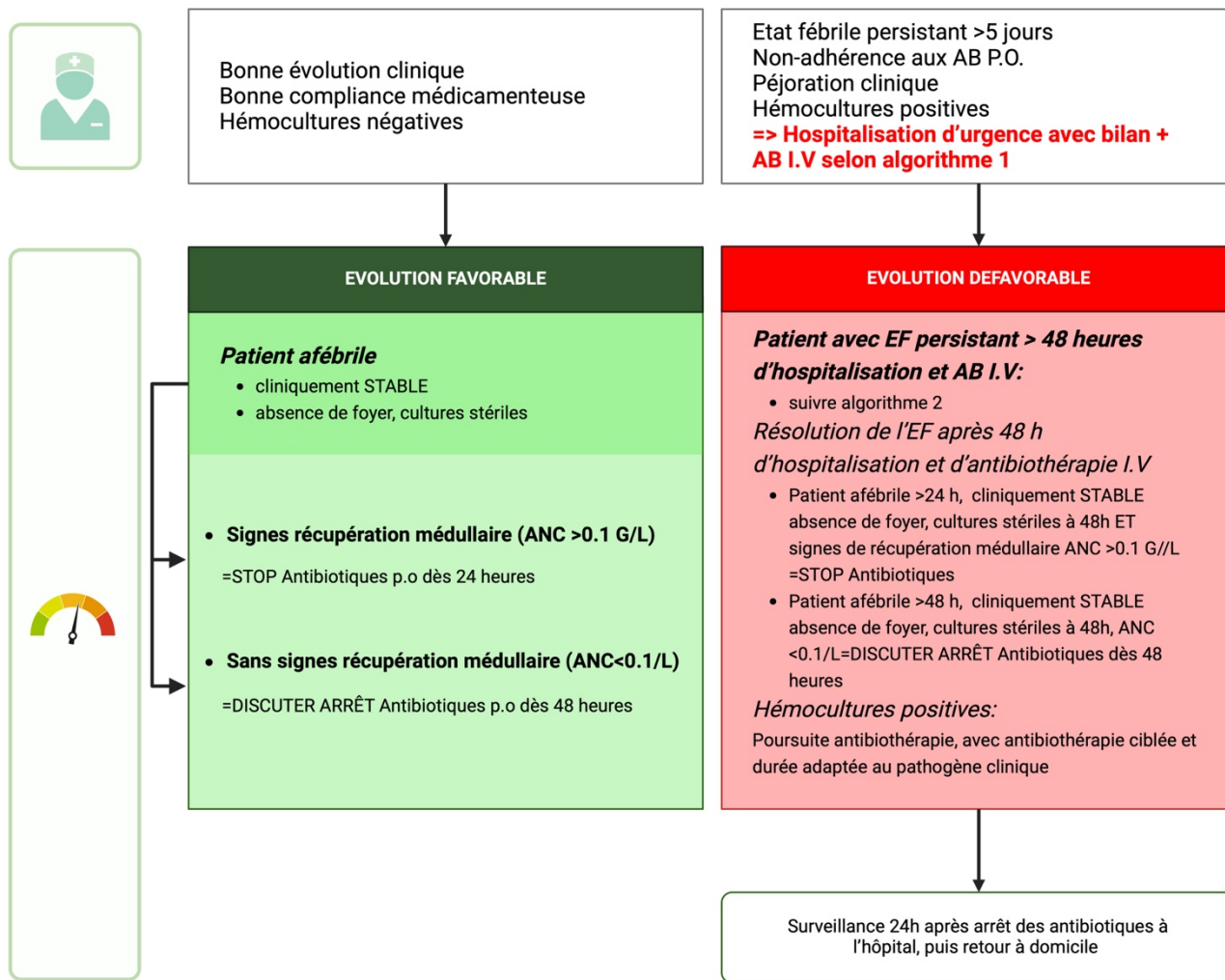
Posologies standard			
eGFR [mL/min/1.73 m ²]	≥ 50	25 - 49	15 - 24
Méropenem	40 mg/kg (max 2gr) aux 8h	40 mg/kg (max 2 gr) aux 12h	20 mg/kg (max 1gr) aux 12h
eGFR [mL/min/1.73 m ²]	≥ 50	30 - 49	15 - 29
Pipéracilline-tazobactam	100 mg/kg (max 4gr) aux 6h	50 mg/kg (max 3gr) aux 6h	50 mg/kg (max 3gr) aux 8h

Posologies DAR-ARC				
eGFR [mL/min/1.73 m ²]	120 - 149	150 – 199	200 - 299	≥ 300
Méropenem	40 mg/kg aux 6 h	30 mg/kg (max 2gr) aux 4h	40 mg/kg (max 2 gr) aux 4h	50 mg/kg (max 2 gr) aux 4h
Pipéracilline-tazobactam	150 mg/kg aux 6h	120 mg/kg (max 4 gr) aux 4h	150 mg/kg (max 4gr) aux 4h	180 mg/kg (max 4 gr) aux 4h

ALGORITHME 4: Evolution patients haut-risque sous AB i.v.



ALGORITHME 5: Evolution patients bas-risque sous AB p.o



Tous les algorithmes : créés avec BioRender.com

DOCUMENTS ASSOCIÉS ET RÉFÉRENCES

- Guidelines of the Infectious Diseases Society of America ; ECIL 1-4 ; Drug handbook and Formulary from the Hospital for Sick Children Toronto, 2017 ;
- Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and/or undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation ; T. Lehrnbecher ; Journal of Clinical Oncology 2012
- Strategies for empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in patients with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients : A Systematic Review of Randomized Trials. P. robinson. Journal of Clinical Oncology, 2016
- Principles and practice of Pediatric Oncology, 5th Ed. 2006 - Edited by Pizzo and Poplack.
- The EBMT handbook. Haemopoietic stem cell transplantation, 2004 revised edition. Edited by J. Apperley E et al.
- Hirai K et al., Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin, Therapeutic Drug Monitoring 2016;38(6):706-710
- Scheller M. et al., Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric centers in Germany, Austria, and Switzerland, Infection 2020;48:607-18
- Lehrnbecher T. et al., Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update, Journal of Clinical Oncology 2017;35(18):2082-94
- Petty LA. Et al., Repeated blood cultures in pediatric febrile neutropenia: would following the guidelines alter the outcome?, Pediatr Blood Cancer 2016;63:1244-9
- Lehrnbecher T. et al., Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2023 update, Journal of Clinical Oncology 2023; 41(9):1774-85
- Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B et al.. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol. 2020;38:3205-3216.
- Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Infectious Diseases. 2020;71:226-236.
- Bochennek K. et al., Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. Clin microbiol Infect 2011; 17:1868-1874