

Recommandations Formalisées d'Experts

PRISE EN CHARGE DU PATIENT NEUTROPÉNIQUE EN RÉANIMATION (HORS NOUVEAU-NÉS)

RFE sous l'égide de la SRLF
Société de Réanimation de Langue Française

En collaboration avec les Sociétés GFRUP, SFAR, SFH, SF2H et SPILF
Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, Société Française
d'Anesthésie et de Réanimation, Société Française d'Hématologie, Société Française
d'Hygiène Hospitalière, Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

MANAGEMENT OF THE NEUTROPENIC PATIENT IN THE ICU (NEWBORNS EXCLUDED)

D Schnell, E Azoulay, D Benoit, B Clouzeau, P Demaret, S Ducassou, P Frange, M Lafaurie, M Legrand, AP Meert, D Mokart, J Naudin, F Pène, A Rabbat, E Raffoux, P Ribaud, JC Richard, F Vincent, JR Zahar, M Darmon.

Coordonnateur d'experts SRLF :

Michael Darmon, Réanimation médicale, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, Avenue Albert Raymond. 42270 Saint-Priest-en-Jarez.
Mail : michael.darmon@chu-st-etienne.fr

Organisateurs

SRLF : Jean-Christophe Richard, Réanimation médicale, Hôpital de La Croix Rousse, Lyon ; David Schnell, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier d'Angoulême, Angoulême.

Groupe d'experts

E Azoulay (Paris), D Benoit (Gand), B Clouzeau (Bordeaux), M Darmon (Saint Etienne), P Demaret (Bruxelles), S Ducassou (Bordeaux), P Frange (Paris), M Lafaurie (Paris), M Legrand (Paris), AP Meert (Bruxelles), D Mokart (Marseille), J Naudin (Paris), F Pène (Paris), A Rabbat (Paris), E Raffoux (Paris), P Ribaud (Paris), F Vincent (Montfermeil), JR Zahar (Angers).

Commission des Référentiels et de l'Evaluation (SRLF)

L Donetti, M Alves, T Boulain, Olivier Brissaud, V Das, L De Saint Blanquat, M Guillot, K Kuteifan, C Mathien, V Peigne, F Plouvier, D Schnell, L Vong.

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SRLF le 07 juin 2016

Introduction

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à $1500/\text{mm}^3$ (1.5 G/L) [1]. Elle expose principalement à un risque infectieux, d'autant plus important qu'elle est profonde ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$) et/ou prolongée (neutropénie de plus de 7 jours) [2, 3]. Le diagnostic de ces infections est rendu difficile par la relative pauvreté des symptômes cliniques pouvant conduire à des tableaux sévères en cas de retard diagnostique [2, 4].

Les stratégies de prise en charge des patients neutropéniques en réanimation sont associées à des niveaux de preuve le plus souvent limités et à une littérature médicale riche mais parfois contradictoire. Les spécificités de la prise en charge de ces patients justifient de la réalisation d'un référentiel dédié au réanimateur.

Méthodes

Ces recommandations résultent du travail d'un groupe d'experts réunis par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). Les différentes disciplines contribuant à la prise en charge des patients neutropéniques (réanimation, hématologie, hygiène hospitalière, infectiologie et pédiatrie) étaient représentées. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini avec le coordonnateur d'experts les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. L'analyse de la littérature médicale et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites par les experts selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) [5, 6]. Un niveau de preuve était défini pour chaque référence bibliographique, en fonction du type de l'étude et en tenant compte de sa qualité méthodologique. Les références bibliographiques communes à chaque critère de jugement étaient alors regroupées. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût, etc. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, il ne faut pas faire). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire, il ne faut probablement pas faire). En l'absence de données, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'experts. Les recommandations étaient ensuite présentées au panel d'experts et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et de discordance ou d'indécision. Chaque recommandation était alors soumise à la cotation de chaque expert à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie dérivée de la méthode RAND/UCLA [7]: après élimination

des valeurs extrêmes (experts déviants), la médiane et les bornes étaient calculées pour chaque recommandation. La médiane définissait un accord entre les experts lorsqu'elle était comprise entre 7 et 9, un désaccord entre 1 et 3 et une indécision entre 4 et 6. L'accord, le désaccord ou l'indécision étaient dits « forts » si les bornes étaient situées à l'intérieur d'une des trois zones : (1–3), (4–6) ou (7–9) et « faibles » si les bornes empiétaient sur deux zones. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et soumises à nouveau à cotation dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus. Deux tours de cotations ont ainsi été réalisés.

Un panel de pédiatres a effectué une revue de la littérature médicale pédiatrique. En l'absence de spécificités pédiatriques ou en l'absence de donnée évaluable, les recommandations adultes s'appliquent à la pédiatrie. Lorsqu'il existe des spécificités pédiatriques, une recommandation spécifique et un texte argumentaire ont été formulés et la recommandation a été cotée par les experts pédiatres.

Résultat

Champs des recommandations

Ces recommandations se focalisent sur l'ensemble des neutropénies, toutes causes confondues, à l'exception des neutropénies constitutionnelles et des neutropénies auto-immunes du nouveau-né. Cependant, le risque infectieux étant particulièrement important au cours des neutropénies profondes ($PNN < 500/mm^3$), les présentes recommandations s'appliquent tout particulièrement à ces patients. Elles s'appliquent de fait aux patients avec des PNN non fonctionnels (neutropénie fonctionnelle) et ceux chez lesquels une neutropénie est attendue dans les 48 heures.

Six champs de travail ont été définis :

- I. Admission en réanimation et pronostic;
- II. Isolement et prophylaxies;
- III. Diagnostic des complications respiratoires ;
- IV. Prise en charge des complications viscérales ;
- V. Traitements anti-infectieux : antibiothérapie et contrôle de la source (à l'exclusion des infections fongiques invasives);
- VI. Prise en charge hématologique (facteurs de croissance hématopoïétiques et transfusions, à l'exception des transfusions de plaquettes qui font déjà l'objet de recommandations [8]).

Dix-sept experts et un coordonnateur d'experts ont accepté de travailler sur le sujet.

Une recherche bibliographique incluant les publications de langue anglaise ou française a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Cochrane. Une analyse spécifique de la littérature médicale pédiatrique a également été réalisée.

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 40 recommandations ont été formulées, dont une spécifique à la pédiatrie (Tableau 1). Parmi elles, 7 ont un niveau de preuve élevé, 28 un niveau de preuve faible et 5 correspondent à un avis d'experts. La totalité des recommandations a été soumise à un groupe de relecture pour une cotation avec la méthode GRADE. Après deux tours de cotations et divers amendements, un accord fort a été obtenu pour 26 (65%) recommandations.

I. Admission en réanimation et pronostic :

RI-1 - Il ne faut probablement pas tenir compte de la neutropénie pour décider de l'admission en réanimation. L'état général du patient avant la survenue de la complication, ses comorbidités et le projet thérapeutique de la maladie onco-hématologique sont les principaux facteurs à prendre en compte (Accord fort).

RI-2 - Il ne faut probablement pas considérer la neutropénie comme un facteur pronostique chez les patients d'onco-hématologie en réanimation (Accord faible).

RI-3 - Il ne faut probablement pas retarder l'admission en réanimation d'un patient neutropénique si celle-ci est jugée nécessaire (Accord fort).

De nombreuses études de cohortes n'ont pu mettre en évidence une influence pronostique de la neutropénie chez le patient de réanimation que ce soit dans des populations de patients d'onco-hématologie [9, 10], de patients souffrant d'hémopathies malignes [11-15] ou de patients atteints de tumeurs solides [16, 17]. La neutropénie ou l'existence d'une immunodépression reste cependant liée au pronostic lorsque l'ensemble des sepsis sévères et chocs septiques est considéré [18]. Bien que la neutropénie ait été décrite comme facteur de mauvais pronostic dans des séries anciennes [19, 20], cette association n'est plus mise en évidence dans les séries les plus récentes [21-23].

Plusieurs études amènent à encourager une admission précoce en réanimation des patients immunodéprimés. Ainsi, un retard à l'admission allant de quelques heures à quelques jours est associé à un risque accru de décès [24-28]. De plus, une étude a souligné la difficulté à

apprécier la sévérité de ces patients, le taux élevé d'admission secondaire des patients initialement recusés, et le sur-risque de décès en cas d'admission secondaire [29].

II. Isolement et prophylaxies:

RII-1- Chez les patients ayant une neutropénie attendue profonde ($PNN < 500/mm^3$) et prolongée (> 7 jours), il faut probablement proposer un isolement protecteur à chaque fois que possible (Accord fort).

RII-2- L'isolement protecteur n'est pas un isolement stérile (Accord fort).

RII-3- L'isolement protecteur ne doit jamais retarder la prise en charge en réanimation, être un frein à la surveillance ou limiter l'accès à la chambre en situation d'urgence (Accord fort).

De nombreuses études, anciennes et de bas niveau de preuve, ont évalué le bénéfice de l'isolement protecteur sur la survenue d'infections, d'infections sévères ou le devenir des patients présentant une neutropénie profonde et prolongée. Lorsqu'un isolement complet est utilisé (isolement protecteur comportant l'ensemble des mesures d'isolement : géographique, technique - gants, sur-blouse, bavette, calot—, une filtration de l'air à haute efficacité, ainsi qu'une décontamination digestive) plusieurs études notent une diminution du nombre d'infections [30, 31], d'infections sévères [30-34], voire une diminution du taux d'échec d'induction ou de la mortalité [30, 34, 35]. Les études évaluant un isolement simplifié (absence d'une ou plusieurs composantes de l'isolement, généralement la décontamination digestive ou le filtre à haute efficacité) ne retrouvent cependant pas de bénéfice [32, 35, 36]. Le bénéfice de l'isolement semble exister chez les patients ayant moins de $500 PNN/mm^3$ [30]. Ce chiffre ne tient cependant pas compte du degré de fonctionnalité

des polynucléaires. L'intérêt d'une filtration de l'air à haute efficacité, en particulier chez les patients allogreffés, a été souligné par plusieurs études [37-39].

Compte-tenu des données analysées, il semble raisonnable de proposer un isolement protecteur aux patients présentant une neutropénie profonde ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$) et prolongée (> 7 jours). Cet isolement doit se faire autant que possible :

- a) Dans un environnement dont le traitement de l'air est fait par un système à haute efficacité (retrait de 99,7% des particules de plus de $0,3 \mu\text{m}$) ;
- b) Avec un isolement géographique (chambre seul, dans l'idéal avec sas) ;
- c) Avec un isolement technique comprenant notamment un calot et une bavette.

Les autres mesures d'isolement sont d'un intérêt incertain.

Enfin il convient de souligner l'importance du respect des précautions universelles d'hygiène lors de la prise en charge de ces patients.

Aucune recommandation ne peut être effectuée en ce qui concerne les patients présentant une neutropénie courte (< 7 jours) ou peu profonde ($\text{PNN} > 500/\text{mm}^3$).

Bien que cet isolement soit systématiquement discuté, sa mise en place effective dans un contexte de réanimation doit nécessairement tenir compte de l'état clinique du patient. Compte-tenu des incertitudes concernant le bénéfice de cet isolement et des risques potentiels en termes de défaut de surveillance ou d'événement indésirable grave [40, 41], il semble nécessaire que la mise en place de l'isolement protecteur ne diffère pas l'admission en réanimation, la réalisation de geste diagnostique ou thérapeutique et n'interfère pas avec la surveillance d'un malade instable.

Compte-tenu de l'ancienneté et de la faible qualité méthodologique des études, il semble nécessaire de valider le bénéfice de l'isolement protecteur en réanimation par de nouvelles études.

RII-4- Il ne faut probablement pas proposer de prophylaxie antibactérienne au cours des neutropénies en réanimation (Accord fort).

Plusieurs études ont évalué le bénéfice d'une prophylaxie antibactérienne chez les patients présentant une neutropénie profonde ou prolongée [42-44]. Les deux classes les plus souvent testées sont les fluoroquinolones, avec ou sans activité anti-gram positifs, et le cotrimoxazole [44]. Le bénéfice de cette prophylaxie a été démontré non seulement sur le risque de neutropénie fébrile et de fièvre documentée mais aussi sur la mortalité [44]. Cette stratégie est cependant associée à un risque élevé d'émergence de bactéries résistantes, d'infection à des bactéries résistantes à la molécule reçue et ce y compris lors d'un traitement par quinolones [44-46]. Les études réalisées l'ont été en dehors de la réanimation, chez des patients présentant une neutropénie profonde ou prolongée dans le cadre de maladies tumorales solides ou d'hémopathies malignes [44]. Aucune donnée à ce jour n'a évalué cette prophylaxie en réanimation, et notamment l'impact sur l'écologie microbienne des services de réanimation. Il semble donc difficile, compte-tenu de ces incertitudes de recommander l'utilisation d'une prophylaxie antibactérienne chez le patient neutropénique en réanimation.

RII-5 - Il faut probablement débiter ou poursuivre une prophylaxie anti-aspergillaire au cours des inductions ou des consolidations intensives de leucémie aiguë myéloblastique, de myélodysplasie ou au cours des consolidations de ces patients lorsque la neutropénie attendue est profonde ($PNN < 500 \text{mm}^3$) avec une durée attendue de 15 jours et plus (Accord faible).

RII-6 - Il faut probablement débiter ou poursuivre une prophylaxie anti-aspergillaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients à haut risque d'aspergillose précoce (greffe myélo-ablative et sujet âgé et/ou maladie hématologique évolutive et/ou greffe de sang placentaire) (Accord faible).

RII-7 - Il faut probablement discuter le bénéfice d'une prophylaxie anti-aspergillaire au cours des aplasies médullaires idiopathiques sévères ($PNN < 500 \text{mm}^3$) (Accord faible).

La mortalité des patients ventilés atteints d'aspergillose invasive est particulièrement élevée [47]. Le risque aspergillaire chez les patients neutropéniques dépend de la durée et de la profondeur de la neutropénie, sans données spécifiques pour les patients en réanimation. On admet que le risque est significatif si les PNN sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$ pendant au moins 15 jours. C'est le cas 1) des leucémies aiguës myéloblastiques/myélodysplasies lors de l'induction ou d'une consolidation intensive et 2) des allogreffés de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement myéloablatif, surtout si le sujet est âgé, si la maladie hématologique est évolutive et/ou si le greffon est un sang placentaire. Dans ces groupes de patients, deux études randomisées contrôlées, menées, hors de la réanimation, ont validé le bénéfice d'une prophylaxie antifongique par posaconazole [48, 49]. L'utilisation du posaconazole était, dans ces études, associée non seulement à un taux moindre d'infection fongique invasive [48, 49] mais aussi à une réduction de la mortalité globale [48] et de la mortalité par infection fongique [49]. Une prophylaxie anti-aspergillaire est également recommandée pour les aplasies médullaires sévères [50]. Pour les autres pathologies, la décision d'une prophylaxie sera prise au cas par cas avec l'hématologue. Si la neutropénie est le seul facteur de risque

asperillaire, la prophylaxie sera arrêtée dès que le taux des PNN sera supérieur à 500/mm³ de façon stable.

Par ailleurs, les prophylaxies antivirales (valacyclovir le plus souvent) et anti-*Pneumocystis* (cotrimoxazole le plus souvent) doivent être débutées ou poursuivies dans le cadre de leurs indications usuelles.

III. Diagnostic des complications respiratoires:

RIII-1 - Il faut considérer toute insuffisance respiratoire aiguë (IRA) chez un patient neutropénique comme une urgence thérapeutique (Accord fort).

RIII-2- Il faut s'efforcer d'obtenir un diagnostic étiologique de l'IRA (Accord fort).

RIII-3- Il faut entreprendre une démarche diagnostique qui repose sur une analyse rigoureuse du terrain, de la profondeur et de la durée de la neutropénie, du type d'immunodépression, des traitements reçus y compris les prophylaxies, du tableau radio-clinique et de son évolution (Accord fort).

Les complications respiratoires sont fréquentes chez le neutropénique et évoluent souvent vers l'IRA [21, 51]. Une prise en charge précoce de l'IRA en réanimation est associée à une mortalité moindre et l'admission en réanimation peut permettre de sécuriser certaines procédures telle que la réalisation d'une fibroscopie bronchique [26, 51]. Les causes d'IRA chez le neutropénique sont multiples, d'origine infectieuse et non infectieuse [51-59]. Lorsqu'une recherche étiologique est réalisée de manière attentive, un diagnostic de haute probabilité peut-être évoqué dans 70 à 80% des cas [51-59]. L'absence de diagnostic étiologique retrouvé est associée à un pronostic défavorable [52-54, 60].

La démarche diagnostique adoptée dans le cadre d'études prospectives multicentriques de centres experts permet d'obtenir un diagnostic étiologique chez la majorité des patients neutropéniques admis en réanimation pour IRA [52-54, 60]. Elle nécessite une analyse rigoureuse du terrain et du type d'immunodépression, des traitements reçus y compris les prophylaxies, du tableau radio-clinique et de son évolution. Ceci permet le plus souvent

d'émettre une ou plusieurs hypothèses et de guider les premières investigations complémentaires.

RIII-4- Il ne faut probablement pas réaliser tous les examens complémentaires de façon systématique, notamment la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) (Accord fort).

La fibroscopie avec LBA permet un diagnostic étiologique dans environ deux tiers des cas, avec un impact thérapeutique chez 30 à 50% des patients [53, 56, 60-79]. Une étude multicentrique randomisée contrôlée a évalué l'intérêt d'une stratégie diagnostique initiale non invasive par rapport à une stratégie invasive avec réalisation systématique d'une fibroscopie LBA chez des patients d'onco-hématologie admis en réanimation pour IRA sans cause connue et non intubés à l'admission [60]. Dans cette étude, les taux de recours à la ventilation mécanique et la proportion de patients sans diagnostic étaient similaires dans les deux bras [60]. Ainsi, si la réalisation systématique d'une fibroscopie avec LBA n'est pas associée à un surcroît d'intubation, son bénéfice en termes diagnostiques semble limité lorsque comparé à une stratégie initiale non invasive et standardisée. Elle doit probablement rester la règle lorsque la démarche diagnostique initiale non invasive n'a pas abouti. Sa réalisation est à discuter au cas par cas en incluant le type d'immunodépression, le tableau radio clinique et les hypothèses étiologiques soulevées ainsi que le rapport risque/bénéfice individuel. Il faut probablement réaliser une fibroscopie LBA en cas d'infiltrat pulmonaire chez un patient sous ventilation invasive, le taux d'aggravation respiratoire ou de complication au décours étant limité [54, 80].

III-5- Il faut probablement réserver la réalisation de biopsies pulmonaires (biopsies trans-bronchiques, biopsies trans-pariétales et biopsies à thorax ouvert) aux échecs diagnostiques des examens précédents. Elles doivent être discutées au cas par cas, de façon multidisciplinaire (Accord fort).

En cas de négativité de la fibroscopie LBA, des biopsies trans-bronchiques peuvent être utiles selon le contexte et en l'absence de troubles de l'hémostase. Elles sont responsables de pneumothorax dans 4 à 20% des cas selon les séries [73, 81-83]. La réalisation de ces biopsies sous ventilation mécanique invasive expose à un risque plus élevé de complications [73, 81].

Les biopsies trans-pariétales à l'aiguille fine, guidées par la tomодensitométrie ou l'échographie, peuvent être proposées en l'absence de trouble majeur de l'hémostase, surtout en cas de lésions périphériques [84-88].

La biopsie à thorax ouvert ou par vidéo-thoracoscopie est possible chez les patients neutropéniques, y compris ceux sous ventilation mécanique invasive [89-91]. Son indication est réservée aux échecs diagnostiques des autres techniques. L'examen anatomopathologique doit être couplé avec une analyse microbiologique exhaustive comprenant des cultures sur milieux spécifiques. La rentabilité diagnostique des biopsies est élevée, surtout en cas de lésion localisée plutôt que d'atteinte parenchymateuse diffuse. Elles doivent dans l'idéal être réalisées au sein d'équipes expérimentées et disposant du plateau technique nécessaire à l'interprétation des résultats.

IV. Prise en charge des complications viscérales:

RIV-1 - Le diagnostic d'entérocolite du neutropénique doit probablement être évoqué chez tout patient neutropénique présentant un tableau abdominal fébrile, en particulier si une chimiothérapie avec forte toxicité muqueuse a été administrée (Accord fort).

Les manifestations cliniques de l'entérocolite du neutropénique (ECN) ne sont pas spécifiques. D'autres pathologies (colite pseudo-membraneuse, réaction du greffon contre l'hôte, syndrome abdominal chirurgical aigu autre) doivent être éliminées avant de porter le diagnostic d'ECN. Des critères diagnostiques standardisés ont été établis par Groschlüter et al. [92]: Présence de fièvre > 38.3° C (inconstante) et de douleur abdominale ou d'autres signes digestifs (distension abdominale, diarrhée, saignement digestif bas, etc.) chez un patient neutropénique sévère (PNN<100/mm³), associée à la présence d'un épaissement pariétal colique, de plus de 4mm à l'imagerie (échographie ou tomodensitométrie abdominale), localisé (sur plus de 30 mm) ou diffus, après exclusion des diagnostics différentiels (colite pseudomembraneuse, réaction du greffon contre l'hôte et tout autre syndrome abdominal aigu).

RIV-2 – Chez l'adulte, un bilan étiologique complet comprenant un scanner injecté doit probablement être réalisé (Accord fort). Chez l'enfant, il faut probablement réaliser une échographie en première intention (accord fort).

RIV-3 - Il ne faut probablement pas réaliser de coloscopie si la suspicion clinique d'ECN est forte (Avis d'expert, Accord fort).

Le recours à un scanner injecté est recommandé chez l'adulte pour confirmer le diagnostic et éliminer une perforation digestive. Chez l'enfant, l'échographie est l'examen radiologique de premier choix, alors que le scanner est réservé aux patients pour lesquels une complication est suspectée (perforation par exemple) ou pour lesquels l'échographie n'est pas contributive [93-95]. En effet, il a été démontré que l'échographie permet de mesurer avec une bonne sensibilité l'épaisseur de la paroi intestinale, et un diagnostic d'entérocolite semble pouvoir être retenu lorsqu'elle dépasse 3mm [95]. D'autres arguments sont pertinents pour appuyer la place de l'échographie en pédiatrie : l'irradiation liée au scanner n'est pas négligeable chez l'enfant [96], et la réalisation de l'échographie ne nécessite pas de sédation, qui peut parfois être nécessaire pour la réalisation du scanner.

Le bilan étiologique doit inclure des hémocultures et une coproculture avec recherche de la toxine de *Clostridium difficile*. Enfin, la réalisation d'une endoscopie digestive doit être découragée en raison d'un risque élevé de perforation colique [97].

RIV-4 - La prise en charge des entérocolites du neutropénique doit inclure une antibiothérapie à large spectre ainsi qu'un suivi multidisciplinaire précoce avec avis chirurgical (Accord fort).

RIV-5 - La neutropénie ou la thrombopénie ne doivent pas retarder la prise en charge chirurgicale en cas de perforation digestive (Accord fort).

Un traitement médical conservateur doit être privilégié. Il est essentiellement symptomatique (rééquilibration hydro-électrolytique et traitement antalgique). L'aspiration

digestive par sonde naso-gastrique est nécessaire en cas d'iléus. Un support nutritionnel parentéral peut être nécessaire dans les formes les plus sévères. La correction des troubles de la coagulation et de la thrombopénie est nécessaire en cas d'hémorragie digestive. Le bénéfice des facteurs de croissance (G-CSF) est incertain et leur utilisation ne peut être recommandée.

L'usage d'une antibiothérapie à large spectre est recommandé au cours de l'ECN [98]. Le choix des molécules dépend de l'écologie locale et des antécédents du patient, en particulier de l'exposition préalable aux antibiotiques. Cependant, cette antibiothérapie doit couvrir les entérobactéries et les anaérobies ainsi que les entérocoques et *Pseudomonas aeruginosa* [2, 98]. Aucune étude ne confirme le bénéfice de l'ajout du métronidazole ou de la vancomycine sur le devenir des patients. Un traitement antifongique empirique n'est pas recommandé en première intention, en raison d'une incidence faible des infections fongiques invasives (5%) au cours des ECN [99]. Son ajout se discute cependant en l'absence d'amélioration après 72 à 96 heures de traitement médical incluant une antibiothérapie adaptée [99, 100]. L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à la résolution des signes cliniques et de la neutropénie.

Le traitement chirurgical est généralement réservé à un petit nombre de patients, sélectionnés sur la base des critères décrits par Shamberger et al. [101] : a) un saignement digestif persistant malgré la correction de la thrombopénie et des troubles de la coagulation; b) une perforation digestive; c) l'aggravation clinique sous traitement médical. L'évolution de l'épaisseur pariétale et l'apparition d'une perforation doivent être surveillées par des imageries itératives. L'échographie abdominale pourrait être intéressante pour un monitoring rapproché de l'épaisseur pariétale colique [102-105]. La mesure d'une diminution significative de l'épaisseur pariétale chez les patients répondant au traitement a été démontrée [103]. Il a été rapporté que les patients présentant une épaisseur pariétale

colique supérieure à 10 mm avaient une mortalité supérieure (60% vs. 4,2%, $P < 0,001$) [106]. Ils pourraient bénéficier d'une prise en charge chirurgicale agressive.

RIV-6 - Il ne faut probablement pas que la neutropénie modifie la prise en charge ventilatoire de l'IRA du patient d'onco-hématologie (Accord fort).

RIV-7 - Il ne faut probablement pas retarder l'instauration d'une ventilation mécanique invasive en cas d'IRA hypoxémique au seul titre de la neutropénie ou de la maladie onco-hématologique (Accord faible).

Le recours à la ventilation mécanique invasive a longtemps été associé à un mauvais pronostic chez les patients d'onco-hématologie (i.e. mortalité en réanimation ou hospitalière) [22, 107]. Plusieurs études observationnelles et une étude randomisée de faible effectif ont suggéré un bénéfice en terme de recours à l'intubation, d'incidence des complications et de survie avec l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) en première intention chez les patients d'onco-hématologie avec infiltrats pulmonaires bilatéraux [67, 108-110]. Cependant, ce bénéfice a été démontré de manière inconstante [111]. Les cohortes plus récentes rapportent une baisse de la mortalité des patients d'onco-hématologie ventilés [112-114]. Une étude randomisée récente ne retrouvait aucun bénéfice ni en termes de devenir, ni en termes d'intubation associé à l'utilisation de la VNI dans cette population de patients [115]. Ainsi, il ne semble plus licite de recommander le recours systématique à la VNI en première intention en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique dans cette population de patients.

L'inclusion ou l'exclusion de la population pédiatrique de ces recommandations est impossible en l'absence de données spécifiques dans la littérature.

RIV-8 - Il ne faut probablement pas modifier les indications d'épuration extra-rénale au seul titre de la neutropénie (Accord fort).

Si la nécessité d'initier une épuration extra-rénale (EER) chez le patient d'onco-hématologie est associée à un pronostic péjoratif dans de multiples études observationnelles, les études récentes retrouvent une mortalité proche de celle de la population générale des patients de réanimation nécessitant un recours à l'EER [11, 116]. Il n'existe pas d'argument qui laisse à penser que les indications et les modalités de l'EER diffèrent de celles des patients non-neutropéniques, en dehors d'étiologies spécifiques telles que le syndrome de lyse tumorale.

V. Traitements anti-infectieux: antibiothérapie et contrôle de la source:

Au-delà de l'initiation d'une antibiothérapie comportant une bétalactamine avec activité anti-*Pseudomonas* [2], les spécificités du traitement de la neutropénie fébrile en réanimation portent, selon les experts, sur l'intérêt de la bithérapie, la place des traitements anti Gram positifs, et la désescalade antibiotique.

RV-1 - Il faut probablement proposer une bithérapie antibiotique incluant un aminoglycoside chez le patient neutropénique admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique (Avis d'expert, accord faible).

L'analyse de la littérature n'a pas mis en évidence d'étude de haut niveau de preuve spécifique à la réanimation. La revue systématique récente de Paul et al. ne retrouvait pas de bénéfice à la bithérapie en terme de survie mais soulignait un risque élevé de néphrotoxicité [117]. Elle ne donnait cependant aucune information concernant l'utilité de la bithérapie chez les patients les plus graves. Deux études rétrospectives observationnelles ont suggéré un bénéfice des aminoglycosides sur la survie des patients neutropéniques en sepsis sévère [118, 119]. Des études de confirmation semblent nécessaires.

RV-2 - Il faut probablement proposer un traitement probabiliste incluant un glycopeptide chez les patients neutropéniques de réanimation dans les situations suivantes:

V-2-a – suspicion d'infection de voie d'abord vasculaire (Accord fort).

V-2-b - porte d'entrée cutanée ou cellulite (Accord fort).

V-2-c - sepsis sévère ou choc septique (Accord faible).

V-2-d - antibiothérapie probabiliste présentant un spectre insuffisant sur les germes à Gram positif (ceftazidime par exemple) (Accord faible).

V-2-e - mucite grade III ou IV (Accord faible).

V-2-f - colonisation à Staphylococcus aureus Métilcilline-Résistant (Accord faible).

L'analyse de la littérature n'a pas permis de retenir d'études randomisées ou quasi expérimentales évaluant l'intérêt des glycopeptides chez le patient neutropénique en réanimation. Deux méta-analyses [120, 121] indiquent l'absence de bénéfice sur la mortalité à l'adjonction de glycopeptides en empirique chez les patients neutropéniques et soulignent leur toxicité. Ces travaux ne permettent cependant pas de conclure chez les patients les plus sévères, les données concernant les patients dans cette situation n'étant pas détaillées. L'adjonction en empirique de glycopeptides chez ces patients semble cependant pouvoir être recommandée dans certaines situations spécifiques.

RV-3 - En cas de traitement probabiliste incluant un glycopeptide, ce dernier doit probablement être arrêté :

- après 72 heures en l'absence d'infection documentée à SARM, entérocoque résistant à l'ampicilline ou streptocoque résistant aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord faible).

- en cas de documentation microbiologique positive à germe sensible (Cocci Gram positif ou autre) aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord fort).

RV-4 - Une désescalade des antibiotiques doit probablement être proposée :

- lorsque la documentation microbiologique le permet (Avis d'expert, accord fort).*
- En l'absence de documentation et en l'absence d'aggravation clinique, en diminuant le spectre de la bétalactamine (Avis d'expert, accord faible).*

Il n'existe actuellement aucun essai randomisé évaluant la désescalade antibiotique chez les patients neutropéniques admis en réanimation. Une étude observationnelle prospective et monocentrique réalisée en réanimation rapporte la réalisation d'une désescalade chez 44% des patients sans impact délétère sur le pronostic à court ou long terme [122].

Des prélèvements bactériologiques invasifs et/ou non invasifs doivent être réalisés [60], si possible avant toute antibiothérapie. Ces prélèvements permettent une désescalade, d'autant plus aisée qu'une documentation microbiologique est disponible [122, 123]. En cas de traitement probabiliste pour suspicion d'infection à SARM, la recherche d'une colonisation à SARM doit être pratiquée à l'arrivée du patient. La sensibilité de ces prélèvements multiples est de l'ordre de 100% [124]. Si tous les prélèvements cliniques sont négatifs pour SARM, entérocoque résistant à l'ampicilline ou streptocoque résistant aux bétalactamines, ainsi que la recherche d'une colonisation à SARM, le traitement antibiotique par glycopeptide débuté en empirique peut être arrêté.

Lorsque l'antibiothérapie empirique initiale est conforme aux recommandations concernant son activité anti-*Pseudomonas* [2], la diminution du spectre de la bétalactamine peut être réalisée en fonction de la documentation microbiologique et n'a probablement pas d'impact sur la mortalité [122]. Il semble cependant raisonnable de garder une antibiothérapie avec activité anti-*Pseudomonas* chez les patients les plus graves.

RV-5- En cas de choc septique chez un patient neutropénique, et en l'absence d'autre foyer infectieux, il faut probablement retirer immédiatement le cathéter (Accord fort).

Une étude de bas niveau de preuve s'intéressant spécifiquement aux patients de réanimation souligne le bénéfice sur la survie d'une ablation immédiate du cathéter de perfusion au long cours, chez le patient neutropénique avec sepsis sévère ou choc septique [118, 125]. En l'attente de données supplémentaires, une stratégie libérale d'ablation du cathéter de perfusion au long cours semble nécessaire.

VI. Prise en charge hématologique:

RVI-1 - Il faut probablement poursuivre un traitement prophylactique par facteurs de croissance de type G-CSF chez les patients neutropéniques ou bénéficiant d'une chimiothérapie avec toxicité médullaire attendue (Accord faible).

L'administration prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) chez le patient d'onco-hématologie diminue le risque et la durée de la neutropénie, ainsi que le nombre d'épisodes infectieux [126-128]. Dans les méta-analyses incluant des patients atteints de lymphomes malins et de tumeurs solides, l'usage prophylactique des facteurs de croissance diminue la mortalité globale et celle liée à l'infection [127-129]. En réanimation, l'impact de ce traitement semble limité sur la durée de la neutropénie ou la mortalité mais seules deux études de bas niveau de preuve sont disponibles [67, 130]. Il semble raisonnable de recommander la poursuite de ce traitement en réanimation lorsqu'il a été initié antérieurement.

Cependant, l'initiation d'un traitement par facteurs de croissance afin de traiter une infection déjà présente (« G-CSF curatif ») semble avoir un bénéfice clinique limité [131, 132]. Au vu des incertitudes persistantes, les experts n'ont pu répondre à cette question. Ce traitement sera à discuter au cas par cas avec l'hématologue ou l'oncologue référent du patient.

RVI-2 - Il faut probablement interrompre un traitement par G-CSF lors d'une dégradation respiratoire pendant la sortie d'aplasie ou dans les jours précédant celle-ci et chez les patients neutropéniques à haut risque de dégradation respiratoire en sortie d'aplasie (infection ou autre atteinte respiratoire préexistante) (Accord fort).

Une dégradation respiratoire peut survenir dans les deux à trois jours précédant la sortie d'aplasie [133]. Des données cliniques [134-137] et expérimentales [138, 139] suggèrent un rôle aggravant des facteurs de croissance dans ce contexte. Bien que le niveau de preuve soit limité, ces éléments suggèrent un intérêt à les arrêter chez les patients à risque et lors d'une dégradation respiratoire dans la période de 3 jours encadrant la sortie d'aplasie.

RVI-3 - En réanimation, il faut probablement réaliser les transfusions de globules rouges pour anémie euvolémique chez les patients neutropéniques selon une stratégie restrictive visant à maintenir un taux d'hémoglobine > 7 g/dL (Accord fort).

Aucune étude n'a spécifiquement évalué les indications de transfusion de culots de globules rouges (CGR) chez le patient neutropénique en réanimation.

En dehors de cette population spécifique, plusieurs études observationnelles en réanimation ont suggéré une association entre transfusion de CGR et augmentation de la mortalité en réanimation. Cet effet délétère est à relier au moins partiellement aux effets immuno-modulateurs de la transfusion de CGR, susceptibles de favoriser le développement d'infections nosocomiales. Une récente méta-analyse a inclus 18 études randomisées d'évaluation des seuils transfusionnels regroupant un total de 7593 patients et a rapporté une réduction du risque d'infection nosocomiale en faveur de la stratégie restrictive [140]. L'impact spécifique de la transfusion de globules rouges sur le risque d'infection nosocomiale chez le patient préalablement immunodéprimé n'a pas été évalué. De plus, au cours des anémies euvolémiques, à l'exclusion des patients avec syndrome coronarien, les données disponibles suggèrent qu'une stratégie transfusionnelle restrictive visant à

maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL permettait de diminuer les besoins transfusionnels sans augmentation de la mortalité ni des évènements cardio-vasculaires lorsque comparé à une stratégie libérale [141, 142]. En l'absence de données spécifiques, les experts considèrent comme licite d'étendre cette stratégie transfusionnelle restrictive au patient neutropénique.

RVI-4 - Il ne faut probablement pas proposer des transfusions de granulocytes en traitement adjuvant des infections sévères (Accord fort).

Une méta-analyse de la collaboration Cochrane a repris les quelques études randomisées sur le sujet et n'avait pas identifié d'effet bénéfique de la transfusion de granulocytes sur la mortalité des infections chez le patient neutropénique [143]. La majorité des patients souffraient de neutropénies profondes et de longues durées (induction ou consolidation de leucémie aiguë). Une récente étude randomisée n'a pas non plus retrouvé de bénéfice aux transfusions de granulocytes chez des patients présentant une infection fongique ou bactérienne en contexte de neutropénie profonde et prolongée [144]. Compte-tenu de l'absence de bénéfice démontré, de la lourdeur de la procédure et des complications potentielles, il semble déraisonnable de recommander l'utilisation de ce traitement en l'absence de donnée supplémentaire ou en dehors de la recherche clinique.

Références

1. Patel A, Gruber P, (2015) Severe infections in neutropenic patients. *Current opinion in critical care* 21: 586-592
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al., (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52: 427-431
3. Rolston KV, (1999) New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 29: 515-521
4. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al., (2008) Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Annals of hematology* 87: 139-145
5. Atkins D, Best D, Briss PA, et al., (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 328: 1490
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al., (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 336: 924-926
7. Fitch K BS, Aguilar M, et al (2001) The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA
8. Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, et al., (2012) Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded). *Annals of intensive care* 2: 42
9. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, et al., (2000) Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Critical care medicine* 28: 1322-1328

10. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al., (1999) Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *American journal of respiratory and critical care medicine* 160: 1957-1961
11. Azoulay E, Mokart D, Pene F, et al., (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium-- a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31: 2810-2818
12. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al., (2004) Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 126: 1299-1306
13. Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, et al., (2008) Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive care medicine* 34: 847-855
14. Vandijck DM, Depuydt PO, Offner FC, et al., (2010) Impact of organ dysfunction on mortality in ICU patients with hematologic malignancies. *Intensive care medicine* 36: 1744-1750
15. van Vliet M, van der Burgt MP, van der Velden WJ, et al., (2014) Trends in the outcomes of Dutch haematological patients receiving intensive care support. *The Netherlands journal of medicine* 72: 107-112
16. Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al., (2014) Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive care medicine* 40: 1409-1428
17. Camus MF, Ameye L, Berghmans T, et al., (2015) Rate and patterns of ICU admission among colorectal cancer patients: a single-center experience. *Supportive*

care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 23: 1779-1785

18. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al., (2014) Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. Chest 146: 1205-1213
19. Vallot F, Paesmans M, Berghmans T, et al., (2003) Leucopenia is an independent predictor in cancer patients requiring invasive mechanical ventilation: a prognostic factor analysis in a series of 168 patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 11: 236-241
20. Meert AP, Berghmans T, Markiewicz E, et al., (2011) Invasive mechanical ventilation in cancer patients. Prior non invasive ventilation is a poor prognostic factor. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology 16: 160-165
21. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, et al., (2004) The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. Medicine 83: 360-370
22. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al., (2014) Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive care medicine 40: 1106-1114
23. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, et al., (2015) Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. Intensive care medicine 41: 296-303
24. Azoulay E, Pene F, Darmon M, et al., (2015) Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. Blood reviews 29: 359-367
25. de Montmollin E, Tandjaoui-Lambiotte Y, Legrand M, et al., (2013) Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. Shock 39: 250-254

26. Mokart D, Lambert J, Schnell D, et al., (2013) Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leukemia & lymphoma* 54: 1724-1729
27. Lengline E, Raffoux E, Lemiale V, et al., (2012) Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leukemia & lymphoma* 53: 1352-1359
28. Song JU, Suh GY, Park HY, et al., (2012) Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive care medicine* 38: 1505-1513
29. Thiery G, Azoulay E, Darmon M, et al., (2005) Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 4406-4413
30. Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, et al., (1973) Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *The New England journal of medicine* 288: 477-483
31. Schimpff SC, Greene WH, Young VM, et al., (1975) Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. *Annals of internal medicine* 82: 351-358
32. Yates JW, Holland JF, (1973) A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. *Cancer* 32: 1490-1498
33. Bodey GP, Rodriguez V, Cabanillas F, et al., (1979) Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant lymphoma. Randomized trial during chemotherapy to induce remission. *The American journal of medicine* 66: 74-81

34. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al., (1978) Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study. *Annals of internal medicine* 89: 893-901
35. Nauseef WM, Maki DG, (1981) A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *The New England journal of medicine* 304: 448-453
36. Dekker AW, Verdonck LF, Rozenberg-Arska M, (1994) Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation. *Bone marrow transplantation* 14: 89-93
37. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, et al., (2001) Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *The Journal of hospital infection* 48: 198-206
38. Passweg JR, Rowlings PA, Atkinson KA, et al., (1998) Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone marrow transplantation* 21: 1231-1238
39. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al., (1987) Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *The American journal of medicine* 83: 709-718
40. Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, et al., (2013) Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive care medicine* 39: 2153-2160
41. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA, (2003) Safety of patients isolated for infection control. *Jama* 290: 1899-1905
42. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al., (2005) Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England journal of medicine* 353: 977-987

43. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al., (2005) Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *The New England journal of medicine* 353: 988-998
44. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al., (2012) Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews* 1: CD004386
45. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, et al., (1994) Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 38: 681-687
46. Maslow JN, Lee B, Lautenbach E, (2005) Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* carriage in long-term care facility. *Emerging infectious diseases* 11: 889-894
47. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, et al., (2011) Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive care medicine* 37: 1605-1612
48. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al., (2007) Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine* 356: 348-359
49. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al., (2007) Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 356: 335-347
50. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al., (2009) Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of haematology* 147: 43-70
51. Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al., (2004) Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 18: 670-675

52. Azoulay E, Schlemmer B, (2006) Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine* 32: 808-822
53. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al., (2008) Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Critical care medicine* 36: 100-107
54. Schnell D, Mayaux J, Lambert J, et al., (2013) Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *The European respiratory journal* 42: 435-443
55. Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, et al., (2005) Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest* 128: 1385-1392
56. Mayaud C, Cadranet J, (2000) A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 55: 511-517
57. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW, (2004) Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 170: 22-48
58. Crawford SW, (1999) Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration; international review of thoracic diseases* 66: 385-395
59. Vincent F, Hospital MA, Lemiale V, et al., (2012) [Therapeutic of respiratory manifestations at the early phase of acute myeloid leukaemia]. *Revue des maladies respiratoires* 29: 743-755
60. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al., (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 182: 1038-1046

61. Cordonnier C, Escudier E, Verra F, et al., (1994) Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *The European respiratory journal* 7: 114-120
62. von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, et al., (1995) Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *European journal of haematology* 54: 157-162
63. White P, Bonacum JT, Miller CB, (1997) Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation* 20: 681-687
64. Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, et al., (1997) Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 111: 135-141
65. Pagano L, Pagliari G, Basso A, et al., (1997) The role of bronchoalveolar lavage in the microbiological diagnosis of pneumonia in patients with haematological malignancies. *Annals of medicine* 29: 535-540
66. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, et al., (2000) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone marrow transplantation* 25: 975-979
67. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al., (2000) Impact of colony-stimulating factor therapy on clinical outcome and frequency rate of nosocomial infections in intensive care unit neutropenic patients. *Critical care medicine* 28: 3155-3160
68. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, et al., (2001) Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 56: 115-120
69. Murray PV, O'Brien ME, Padhani AR, et al., (2001) Use of first line bronchoalveolar lavage in the immunosuppressed oncology patient. *Bone marrow transplantation* 27: 967-971

70. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, et al., (2008) Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia* 22: 1361-1367
71. Rano A, Agusti C, Jimenez P, et al., (2001) Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56: 379-387
72. Danes C, Gonzalez-Martin J, Pumarola T, et al., (2002) Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. *Journal of clinical microbiology* 40: 2134-2140
73. Jain P, Sandur S, Meli Y, et al., (2004) Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 125: 712-722
74. Patel NR, Lee PS, Kim JH, et al., (2005) The influence of diagnostic bronchoscopy on clinical outcomes comparing adult autologous and allogeneic bone marrow transplant patients. *Chest* 127: 1388-1396
75. Peikert T, Rana S, Edell ES, (2005) Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clinic proceedings* 80: 1414-1420
76. Boersma WG, Erjavec Z, van der Werf TS, et al., (2007) Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respiratory medicine* 101: 317-325
77. Hummel M, Rudert S, Hof H, et al., (2008) Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Annals of hematology* 87: 291-297

78. Seneviratna A, O'Carroll M, Lewis CA, et al., (2012) Diagnostic yield of bronchoscopic sampling in febrile neutropenic patients with pulmonary infiltrate and haematological disorders. *Internal medicine journal* 42: 536-541
79. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, et al., (1988) Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 94: 745-749
80. Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H, et al., (2013) Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine* 39: 45-52
81. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al., (2003) Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *The European respiratory journal* 21: 489-494
82. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, et al., (1995) Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 107: 101-106
83. Mulabecirovic A, Gaulhofer P, Auner HW, et al., (2004) Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. *Annals of hematology* 83: 420-422
84. Nosari A, Anghilieri M, Carrafiello G, et al., (2003) Utility of percutaneous lung biopsy for diagnosing filamentous fungal infections in hematologic malignancies. *Haematologica* 88: 1405-1409
85. Kallenberg MH, Gill RR, Factor RE, et al., (2009) Diagnostic efficacy and safety of computed tomography-guided transthoracic needle biopsy in patients with hematologic malignancies. *Academic radiology* 16: 1408-1415

86. Gupta S, Sultenfuss M, Romaguera JE, et al., (2010) CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematological oncology* 28: 75-81
87. Wong PW, Stefanec T, Brown K, et al., (2002) Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 121: 527-532
88. de Bazelaire C, Coffin A, Cohen-Zarade S, et al., (2013) CT-guided biopsies in lung infections in patients with haematological malignancies. *Diagnostic and interventional imaging* 94: 202-215
89. Crawford SW, Hackman RC, Clark JG, (1988) Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 94: 949-953
90. Gay J, Lemiale V, Meignin V, et al., (2013) Diagnostic contribution from pulmonary biopsies in hematology patients with acute respiratory failure from undetermined etiology. *Minerva anesthesiologica* 79: 853-860
91. White DA, Wong PW, Downey R, (2000) The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *American journal of respiratory and critical care medicine* 161: 723-729
92. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al., (2005) Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *European journal of haematology* 75: 1-13
93. Sundell N, Bostrom H, Edenholm M, et al., (2012) Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta paediatrica* 101: 308-312
94. Rizzatti M, Brandalise SR, de Azevedo AC, et al., (2010) Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: prognostic value of clinical and image findings. *Pediatric hematology and oncology* 27: 462-470
95. McCarville MB, Adelman CS, Li C, et al., (2005) Typhlitis in childhood cancer. *Cancer* 104: 380-387

96. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al., (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 380: 499-505
97. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, et al., (2012) Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 61: 179-192
98. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al., (2003) Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37: 997-1005
99. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al., (2006) Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC infectious diseases* 6: 35
100. Micozzi A, Cartoni C, Monaco M, et al., (1996) High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 4: 294-297
101. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, et al., (1986) The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 57: 603-609
102. Bavaro MF, (2002) Neutropenic enterocolitis. *Current gastroenterology reports* 4: 297-301

103. Gorschluter M, Marklein G, Hofling K, et al., (2002) Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *British journal of haematology* 117: 351-358
104. Kirkpatrick ID, Greenberg HM, (2003) Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 226: 668-674
105. Gomez L, Martino R, Rolston KV, (1998) Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 27: 695-699
106. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al., (2001) Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 19: 756-761
107. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, et al., (2014) Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 146: 257-266
108. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al., (2011) Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Critical care medicine* 39: 2232-2239
109. Schnell D, Timsit JF, Darmon M, et al., (2014) Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive care medicine* 40: 582-591
110. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al., (2013) Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *The Lancet Oncology* 14: 219-227

111. Schnell D, Lemiale V, Azoulay E, (2012) Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients: let's agree on several things first. *Critical care* 16: 175
112. Khassawneh BY, White P, Jr., Anaissie EJ, et al., (2002) Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 121: 185-188
113. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al., (2001) Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Critical care medicine* 29: 519-525
114. van Gestel JP, Bierings MB, Dager S, et al., (2014) Outcome of invasive mechanical ventilation after pediatric allogeneic hematopoietic SCT: results from a prospective, multicenter registry. *Bone marrow transplantation* 49: 1287-1292
115. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al., (2015) Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 314: 1711-1719
116. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, et al., (2007) Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive care medicine* 33: 765-772
117. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al., (2014) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *The Cochrane database of systematic reviews* 1: CD003344
118. Legrand M, Max A, Peigne V, et al., (2012) Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care medicine* 40: 43-49
119. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al., (1997) Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41: 1127-1133

120. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al., (2005) Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious diseases* 5: 431-439
121. Paul M, Borok S, Fraser A, et al., (2005) Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003914
122. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al., (2014) De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive care medicine* 40: 41-49
123. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al., (2014) De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care medicine* 40: 32-40
124. Senn L, Basset P, Nahimana I, et al., (2012) Which anatomical sites should be sampled for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by culture or by rapid PCR test? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18: E31-33
125. Wolf J, Curtis N, Worth LJ, et al., (2013) Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *The Pediatric infectious disease journal* 32: 905-910
126. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al., (2008) Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *The Cochrane database of systematic reviews*: CD003189

127. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al., (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 3158-3167
128. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B, (2002) Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 112: 406-411
129. Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al., (2012) Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 10: CD007913
130. Bouchama A, Khan B, Djazmati W, et al., (1999) Hematopoietic colony-stimulating factors for neutropenic patients in the ICU. *Intensive care medicine* 25: 1003-1005
131. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al., (2005) Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 4198-4214
132. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al., (2014) Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 10: CD003039
133. Azoulay E, Darmon M, (2010) Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Critical care* 14: 114
134. Azoulay E, Attalah H, Harf A, et al., (2001) Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest* 120: 1695-1701

135. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, et al., (2002) Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Critical care medicine* 30: 781-786
136. Karlin L, Darmon M, Thiery G, et al., (2005) Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone marrow transplantation* 36: 245-250
137. Rhee CK, Kang JY, Kim YH, et al., (2009) Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. *Critical care* 13: R173
138. Azoulay E, Attalah H, Yang K, et al., (2003) Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury during neutropenia recovery in rats. *Critical care medicine* 31: 157-165
139. Azoulay E, Attalah H, Yang K, et al., (2002) Exacerbation by granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury: implication of neutrophils. *Critical care medicine* 30: 2115-2122
140. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al., (2014) Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 311: 1317-1326
141. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al., (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine* 340: 409-417
142. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al., (2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *The New England journal of medicine* 356: 1609-1619

143. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, et al., (2005) Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. The Cochrane database of systematic reviews: CD005339
144. Cancelas JA, (2015) Granulocyte transfusion: questions remain. Blood 126: 2082-2083

Tableau 1. Recommandations.

I. Admission en réanimation et pronostic

RI-1 - Il ne faut probablement pas tenir compte de la neutropénie pour décider de l'admission en réanimation. L'état général du patient avant la survenue de la complication, ses comorbidités et le projet thérapeutique de la maladie onco-hématologique sont les principaux facteurs à prendre en compte (Accord fort).

RI-2 - Il ne faut probablement pas considérer la neutropénie comme un facteur pronostique chez les patients d'onco-hématologie en réanimation (Accord faible).

RI-3 - Il ne faut probablement pas retarder l'admission en réanimation d'un patient neutropénique si celle-ci est jugée nécessaire (Accord fort).

II. Isolement et prophylaxies

RII-1- Chez les patients ayant une neutropénie attendue profonde ($PNN < 500/mm^3$) et prolongée (> 7 jours), il faut probablement proposer un isolement protecteur à chaque fois que possible (Accord fort).

RII-2- L'isolement protecteur n'est pas un isolement stérile (Accord fort).

RII-3- L'isolement protecteur ne doit jamais retarder la prise en charge en réanimation, être un frein à la surveillance ou limiter l'accès à la chambre en situation d'urgence (Accord fort).

RII-4- Il ne faut probablement pas proposer de prophylaxie antibactérienne au cours des neutropénies en réanimation (Accord fort).

RII-5 - Il faut probablement débiter ou poursuivre une prophylaxie anti-aspergillaire au cours des inductions ou des consolidations intensives de leucémie aiguë myéloblastique, de myélodysplasie ou au cours des consolidations de ces patients lorsque la neutropénie attendue est profonde ($PNN < 500/mm^3$) avec une durée attendue de 15 jours et plus (Accord faible).

RII-6 - Il faut probablement débiter ou poursuivre une prophylaxie anti-aspergillaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients à haut risque d'aspergillose précoce (greffe myéloablative et sujet âgé et/ou maladie hématologique évolutive et/ou greffe de sang placentaire) (Accord faible).

RII-7 - Il faut probablement discuter le bénéfice d'une prophylaxie anti-aspergillaire au cours des aplasies médullaires idiopathiques sévères ($PNN < 500/mm^3$) (Accord faible).

III. Diagnostic des complications respiratoires:

RIII-1 - Il faut considérer toute insuffisance respiratoire aiguë (IRA) chez un patient neutropénique comme une urgence thérapeutique (Accord fort).

RIII-2- Il faut s'efforcer d'obtenir un diagnostic étiologique de l'IRA (Accord fort).

RIII-3- Il faut entreprendre une démarche diagnostique qui repose sur une analyse rigoureuse du terrain, de la profondeur et de la durée de la neutropénie, du type d'immunodépression, des traitements reçus y compris les prophylaxies, du tableau radio-clinique et de son évolution (Accord fort).

RIII-4- Il ne faut probablement pas réaliser tous les examens complémentaires de façon systématique, notamment la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) (Accord fort).

III-5- Il faut probablement réserver la réalisation de biopsies pulmonaires (biopsies trans-bronchiques, biopsies trans-pariétales et biopsies à thorax ouvert) aux échecs

diagnostiques des examens précédents. Elles doivent être discutées au cas par cas, de façon multidisciplinaire (Accord fort).

IV. Prise en charge des complications viscérales

RIV-1 - Le diagnostic d'entéocolite du neutropénique doit probablement être évoqué chez tout patient neutropénique présentant un tableau abdominal fébrile, en particulier si une chimiothérapie avec forte toxicité muqueuse a été administrée (Aracytine par exemple) (Accord fort).

RIV-2 – Chez l'adulte, un bilan étiologique complet comprenant un scanner injecté doit probablement être réalisé (Accord fort). Chez l'enfant, il faut probablement réaliser une échographie en première intention (accord fort).

RIV-3 - Il ne faut probablement pas réaliser de coloscopie si la suspicion clinique d'ECN est forte (Avis d'expert, Accord fort).

RIV-4 - La prise en charge des entéocolites du neutropénique doit inclure une antibiothérapie à large spectre ainsi qu'un suivi multidisciplinaire précoce avec avis chirurgical (Accord fort).

RIV-5 - La neutropénie ou la thrombopénie ne doivent pas retarder la prise en charge chirurgicale en cas de perforation digestive (Accord fort).

RIV-6 - Il ne faut probablement pas que la neutropénie modifie la prise en charge ventilatoire de l'IRA du patient d'onco-hématologie (Accord fort).

RIV-7 - Il ne faut probablement pas retarder l'instauration d'une ventilation mécanique invasive en cas d'IRA hypoxémique au seul titre de la neutropénie ou de la maladie onco-hématologique (Accord faible).

RIV-8 - Il ne faut probablement pas modifier les indications d'épuration extra-rénale au seul titre de la neutropénie (Accord fort).

V. Traitements anti-infectieux: antibiothérapie et contrôle de la source

RIV-1 - Il faut probablement proposer une bithérapie antibiotique incluant un aminoglycoside chez le patient neutropénique admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique (Avis d'expert, accord faible).

RV-2 - Il faut probablement proposer un traitement probabiliste incluant un glycopeptide chez les patients neutropéniques de réanimation dans les situations suivantes:

V-2-a – suspicion d'infection de voie d'abord vasculaire (Accord fort).

V-2-b - porte d'entrée cutanée ou cellulite (Accord fort).

V-2-c - sepsis sévère ou choc septique (Accord faible).

V-2-d - antibiothérapie probabiliste présentant un spectre insuffisant sur les germes à gram positifs (ceftazidime par exemple) (Accord faible).

V-2-e - mucite grade III ou IV (Accord faible).

*V-2-f - colonisation à *Staphylococcus aureus* Méricilline-Résistant (Accord faible).*

RV-3 - En cas de traitement probabiliste incluant un glycopeptide, ce dernier doit probablement être arrêté :

- après 72 heures en l'absence d'infection documentée à SARM, entérocoque résistant à l'ampicilline ou streptocoque résistant aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord faible).

- en cas de documentation microbiologique positive à germe sensible (Cocci Gram positif ou autre) aux bêtalactamines (Avis d'expert, accord fort).

RV-4 - Une désescalade des antibiotiques doit probablement être proposée :

- lorsque la documentation microbiologique le permet (Avis d'expert, accord fort).

- En l'absence de documentation et en l'absence d'aggravation clinique, en diminuant le spectre de la bêtalactamine (Avis d'expert, accord faible).

RV-5- En cas de choc septique chez un patient neutropénique, et en l'absence d'autre foyer infectieux, il faut probablement retirer immédiatement le cathéter (Accord fort).

VI. Prise en charge hématologique

RVI-1 - Il faut probablement poursuivre un traitement prophylactique par facteurs de croissance de type G-CSF chez les patients neutropéniques ou bénéficiant d'une chimiothérapie avec toxicité médullaire attendue (Accord faible).

RVI-2 - Il faut probablement interrompre un traitement par G-CSF lors d'une dégradation respiratoire pendant la sortie d'aplasie ou dans les jours précédant celle-ci et chez les patients neutropéniques à haut risque de dégradation respiratoire en sortie d'aplasie (infection ou autre atteinte respiratoire préexistante) (Accord fort).

RVI-3 - En réanimation, il faut probablement réaliser les transfusions de globules rouges pour anémie euvolémique chez les patients neutropéniques selon une stratégie restrictive visant à maintenir un taux d'hémoglobine > 7 g/dL (Accord fort).

RVI-4 - Il ne faut probablement pas proposer des transfusions de granulocytes en traitement adjuvant des infections sévères (Accord fort).
