



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 178/19

**NEUTROPENIE FEBRILE POST CHIMIOThERAPIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'HEMOPATHIE MALIGNE :
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, PARACLINIQUE ET THERAPEUTIQUE.
(A propos de 67 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/10/2019

PAR

Mlle. HANDA SAMIRA

Née le 22 juillet 1993 à Tanger

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémopathie maligne – Chimiothérapie – Neutropénie – Fièvre – Antibiothérapie – Prévention

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
Mme. BERRADY RHIZLANE.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
Mme. KHAMMAR ZINEB.....	JUGES
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. MAHMOUD MUSTAPHA.....	
Professeur de Microbiologie - Virologie	
M. EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

PLAN :

Introduction.....	13
I. Généralités.....	14
II. Rappel physiologique à-propos de la structure et les fonctions des polynucléaires neutrophiles :.....	15
A. La granulopoïèse et le pool neutrophile :	15
B. Description de la lignée granuleuse :	16
C. La myelopoïèse.	20
D. Propriétés des polynucléaires neutrophiles :	21
E. Fonctions du polynucléaire neutrophile.....	22
F. Etiologie et conséquence du déficit en polynucléaire neutrophile :	24
III. Définitions	25
IV. Etiologies des infections lors des Neutropénies fébriles	25
V. La prophylaxie : bonne pratique :	26
1. Antibiothérapie prophylactique.....	26
2. Antiviral prophylactique	27
3. Antifongique prophylactique	28
4. Utilisation des facteurs de croissance	29
5. Mises à jour vaccinales	31
VI. Prise en charge adéquate de la neutropénie fébrile	32
1. Identifications des groupes à risque	32
2. Prise en charge hospitalière.....	34
a. L'examen clinique.....	34
b. Les examens paracliniques.....	35
c. Traitement antibiotique de 1 ^{er} intention	37
d. Traitement antiviral.....	42
e. Traitement curatif par G-CSF	42

VII.	Suivi et évolution.....	43
1.	Adaptation de l'antibiothérapie et sa durée.....	43
2.	Indication de retrait de la voie veineuse centrale	44
3.	Traitement antifongique.....	44
VIII.	Conduite à tenir devant la persistance de la fièvre	45
	Matériel et méthodes :	48
I.	Type d'étude.....	49
II.	Critères d'inclusion	49
III.	Critères d'exclusion	49
IV.	Objectifs :	49
V.	Méthodes :.....	50
	Résultats :	51
	Etude descriptive :	52
I.	Caractéristiques générales de la population étudiée :	52
A.	L 'âge :.....	52
B.	Le sexe :.....	52
C.	Le statut familial :	53
D.	L'origine géographique :	54
E.	La couverture sociale :	54
II.	Antécédents :	55
1.	Comorbidités :	55
2.	Antécédent de neutropénie fébrile :	56
III.	Facteurs induisant la neutropénie fébrile :.....	57
1.	L'hémopathie sous-jacente :	57
2.	Caractéristiques des traitements chimio thérapeutiques reçus :.....	59
3.	Lieu de traitement:	60

4. Prophylaxie par facteur de croissance:	61
5. Traitement antibactérien et antiviral prophylactique :.....	61
6. Mesures d'hygiène et d'isolement :	62
7. Délai entre dernière cure et neutropénie fébrile :	63
IV. Présentation clinique :	63
1. La fièvre	63
2. Signes cliniques.....	63
V. Les examens paracliniques :	64
1. NFS :	64
2. CRP initiale:.....	65
3. Pro calcitonine:.....	65
4. Hémoculture :	66
5. Radiographie thoracique :.....	66
6. ECBU :	67
7. ECBC :	67
8. Sérologie aspergillaire :	68
9. Ecouvillonnage :	68
10. Parasitologie et virologie des selles :	68
VI. Prise en charge thérapeutique.....	68
A. Immédiate :	68
1. Symptomatique :	68
2. Curative :	68
B. Réévaluation :	71
1. Après 48 heures :	71
2. Au 5eme jour :	74
3. Au 10eme jour :	75

4. Après 10ème jour :	76
5. Durée de la neutropénie :	76
VII. Evolution	77
1. Guérison :	77
2. Décès :	77
3. Transfert vers autre service :	79
Etude analytique	80
I. Etude survivants versus décès	80
II. Etude PNN > 500 élément/mm ³ versus PNN < 500 élément/mm ³	83
Discussion	86
I. Discussion concernant la population étudiée	87
A. Epidémiologie :	87
B. Age :	88
C. Pathologie sous-jacente :	89
II. Etiologies de la fièvre	90
III. Evaluation de l'épisode fébrile	92
A. Signes cliniques et foyers infectieux :	92
B. Evaluation paraclinique :	94
1. Hémogramme :	94
2. Hémoculture :	95
3. Marqueurs biologiques de l'infection :	97
4. Imagerie :	98
IV. La Stratégie thérapeutique	99
A. Traitement curatif :	99
1. Délai d'introduction de l'antibiothérapie :	99
2. Choix de la molécule :	100

B. Traitement préventif :.....	103
V. L'évolution	103
A. Durée de neutropénie :.....	103
B. Décès :.....	104
Conclusion	105
Résumé	108
Bibliographie	115
Annexes	130

LISTE DES ABREVIATIONS :

Ag-Ac	: Antigène- Anticorps
AMOX/CLAV	: Amoxicilline-Acide clavulanique
ASCO	: American society of clinical oncology
ATB	: Antibiotique
BGN	: Bacille à gram négatif
BLSE	: Bétalactamase à spectre étendu
BMR	: Bactérie Multi Résistante
BPCO	: Broncho-Pneumopathie Obstructive
C3G	: Céphalosporine de 3eme Génération
CFC	: Colony Forming Cell
CFU	: Colony forming Unit
CFU-GEMM	: Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Mégacaryocyte
CGP	: Cocci à gram positif
Cipro	: Ciprofloxacin
CMV	: Cyto-Megalo-Virus
CRP	: C-Reactive Protein
E.Coli	: Escherichia Coli
ECBC	: Examen cyto-Bactériologique des Crachats
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	: Européen Society for Médical Oncology
FCD	: Fièvre cliniquement documentée

FMD	: Fièvre microbiologiquement documentée
FOI	: Fièvre d'origine inconnue
G-CSF	: Granulocyte colony stimulating factor
HSV	: Herpès Simplex Virus
IDSA	: Infectious Disease Society of America
IV	: Intra-veineux
LAL	: leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie Aigue Myéloïde
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
LNH	: Lymphome Non Hodgkinien
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MM	: Myélome Multiple
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération formule sanguine
NPF	: Neutropénie Fébrile
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P.aeruginosa	: Pseudomonas Aeruginosa
PCT	: Pro Calcitonine
PEC	: Prise En Charge
PNN	: Polynucléaire neutrophile
S.aureus	: Staphylocoque Aureus
SARM	: Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
T°	: Température

TDM : Tomodensitométrie

VHB : Virus de l'hépatite B

VVC : Voie veineuse centrale

VZV : Virus de zona et varicelle

LISTE DES TABLEAUX :

<i>Tableau 1: Formule d'ARNETH.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau 2: Score MASCC [53]</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 3: Répartition des comorbidités des patients admis pour NPF</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 4: Les différents protocoles de chimiothérapie ayant reçu par les patients neutropéniques</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 5: Répartition des cas de NPF en fonction du grade OMS pour PNN ...</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 6: Répartition des cas de NPF en fonction du taux de la CRP initiale ..</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 7: Germes identifiés par hémoculture</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 8: Germes identifiés par ECBU</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 9: Germes identifiés par ECBC</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 10: Les molécules d'antibiothérapie administrées en 1^{ere} ligne</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 11: Les différents changements d'antibiothérapie réalisés en 2^{eme} ligne</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 12: Les différents changements d'antibiothérapie réalisés en 3^{eme} ligne.</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 13: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17)</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 14: Comparaison des caractéristiques oncologiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 15: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).....</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 16: Comparaison des caractéristiques biologiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).....</i>	<i>81</i>

<i>Tableau 17: Comparaison de données thérapeutiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 18: Comparaison de la durée de la NPF entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 19: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17)</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 20: Comparaison des caractéristiques oncologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17)</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 21: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 22: Comparaison des caractéristiques biologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 23: Comparaison de données thérapeutiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 24: Comparaison de la durée de la NPF entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 25: Comparaison de décès entre le groupe A'(n=50) et B'(n=17).....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 26: Fréquence de survenue des épisodes de NPF dans les différentes séries d'études.....</i>	<i>88</i>
<i>Tableau 27: Répartition de l'âge dans les séries.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 28: Etiologies de la fièvre dans les séries.....</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 29: Fréquence des foyers cliniques selon les études.</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 30: Grade OMS pour PNN.</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 31: Distribution des pathogènes selon le type dans les séries.</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 32: Durée de la NPF dans les séries.</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 33: Taux de décès au niveaux des registres nationaux des états unis.</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 34: Taux de décès au cours des autres séries</i>	<i>104</i>

LISTE DES FIGURES :

Figure 1:: Myeloblaste granuleux vue en microscopie optique [8].	16
Figure 2: Le promyélocyte vu en microscopie optique [8]	17
Figure 3: Le myélocyte neutrophile vu en microscopie optique [8] :	18
Figure 4: Métamyélocyte neutrophile vus en microscopie optique [8].	18
Figure 5: Le polynucléaire neutrophile vu en microscopie optique [9].	19
Figure 6: Schéma récapitulatif de la myélopoïèse .	21
Figure 7: Algorithme pour décision d'initier une prophylaxie primaire par G-CSF	30
Figure 8: Choix de l'antibiothérapie initiale	41
Figure 9: CAT devant la persistance de la fièvre	47
Figure 10: Répartition des cas de NPF en fonction de l'année d'hospitalisation	52
Figure 12: Répartition des cas de NPF en fonction du sexe.	53
Figure 13: Répartition des cas de NPF en fonction du statut familial.	53
Figure 14: Répartition des cas de NPF selon l'origine géographique.	54
Figure 15: Répartition des cas de NPF selon la couverture sociale	55
Figure 16: Répartition des épisodes antérieurs de neutropénie fébrile.	56
Figure 17: Répartition des cas de NPF selon le type de l'hémopathie	57
Figure 18: Répartition des hémopathies aiguës chez les cas de NPF.	58
Figure 19: Répartition des hémopathies chroniques chez les cas de NPF	59
Figure 20: Répartition des cas de NPF en fonction du lieu de traitement	61
Figure 21: Répartition des cas de NPF en fonction de la durée de celle-ci.	76
Figure 22: Répartition des cas de NPF en fonction de l'état clinique.	77
Figure 23: La conduite à tenir pratique de l'utilisation de l'antibiothérapie empirique de 1 ^{ère} ligne	102

INTRODUCTION

I. Généralités

D'importants progrès ont pu être accomplis au cours des dernières décennies dans le pronostic des patients atteints de pathologies hématologiques. L'utilisation de molécules de chimiothérapie de plus en plus nombreuses, le développement de thérapies ciblées, la combinaison de ces deux leviers, l'intensification des traitements, le recours à la thérapie cellulaire, ont été au centre de ces avancées. Cependant, l'amélioration de la morbidité et de la mortalité des patients est également liée à un élément crucial de leur prise en charge : la gestion des complications infectieuses qu'ils sont tout particulièrement susceptibles de présenter, qu'elles soient bactériennes, fongiques ou virales, et que cette susceptibilité soit due à la maladie elle-même ou au traitement de celle-ci [1].

L'incidence des cancers est en augmentation régulière, en partie en raison du vieillissement de la population et des changements des modes de vie. Au Maroc, en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancers était estimé à 52 783 pour l'ensemble de la population, soit 25 288 hommes et 27 495 femmes, le lymphome non hodgkinien se situe à la 5ème place avec une incidence de 2 250 nouveau cas soit un pourcentage de 4,3% des cancer totaux, la leucémie vient à la 11ème place avec une incidence de 1 254 nouveau cas /an (2,4%) suivi par le myélome multiple à la 22ème place par 475 nouveau cas en 2018 (0,9%) [2].

Les traitements systémiques cytotoxiques ont une place majeure dans la prise en charge des cancers. Ces molécules agissent par divers mécanismes biologiques cytotoxiques sur les cellules à renouvellement rapide, dont les cellules tumorales mais également les cellules du compartiment ostéomédullaire responsables de l'hématopoïèse. Les précurseurs des lignées leucocytaires sont particulièrement sensibles à la chimiothérapie, ce qui explique la fréquence des neutropénies après chimiothérapie. La neutropénie fébrile chimio-induite est une urgence très fréquemment rencontrée en oncohématologie, puisqu'elle survient chez environ 13 % des patients traités pour une tumeur solide [3], et 70 % des patients traités pour une hémopathie maligne [4].

II. Rappel physiologique à-propos de la structure et les fonctions des polynucléaires neutrophiles (PNN) :

A. La granulopoïèse et le pool neutrophile :

Les polynucléaires comme les autres cellules sanguines sont formées dans la moelle osseuse [5]. La lignée granulo-monocytaire donne naissance à la lignée granuleuse d'une part, et à la lignée monocytaire d'autre part. La granulopoïèse neutrophile représente 70% de l'hématopoïèse médullaire, et les polynucléaires sanguins représentent 40 à 50% des leucocytes sanguins selon l'âge. On en déduit donc que la lignée neutrophile est majoritaire dans l'organisme expliquant ainsi l'importance de son rôle notamment dans la lutte anti-infectieuse. La durée de la granulopoïèse est de 10 jours en moyenne [5].

La moelle fabrique donc $20 \text{ à } 30 \times 10^9$ PNN/jour en moyenne. La réserve médullaire est ainsi considérable, environ 95% du pool. Dans le sang, les PNN ne sont pas toujours en circulation, ils sont répartis en secteurs à peu près égaux : le secteur circulant et le secteur marginal où les polynucléaires sont collés aux parois vasculaires, et qui passent immédiatement vers la circulation ou les tissus en fonction des besoins. Le nombre de PNN circulants peut augmenter rapidement en réponse à une infection par mobilisation du secteur marginal ou par l'expulsion rapide de neutrophiles du secteur de réserve médullaire. L'administration de glucocorticoïdes provoque un effet similaire et limite également la diapédèse des neutrophiles en dehors des vaisseaux.

Les PNN ne restent en circulation que 6 à 7 heures, leur passage dans les tissus est irréversible et leur durée de vie dépend des conditions locales, en l'absence de toute cellule d'inflammation ou d'infection, ils persistent 2 à 3 jours dans les tissus. En cas d'infection les cytokines qu'ils libèrent engendrent un flux supplémentaire de PNN [6,7].

B. Description de la lignée granuleuse :

1– Hémoblaste granuleux :

Il s'agit d'un blaste sans critère de distinction particulier mais qui porte des antigènes myéloïdes sur sa membrane et de la peroxydase dans son cytoplasme, mais il ne possède pas de granulations visibles, cette cellule fait environ 18 à 20 μ . Le noyau a une chromatine très fine avec un nucléole, le cytoplasme est hyperbasophile et sans grain [7 ,8].

2– Le myéloblaste :

C'est une cellule de 15 à 20 μ de diamètre à noyau arrondi parfois indenté par le centrosome (figure N°1) [6]. La structure chromatinienne est très fine, les nucléoles souvent nombreux, le cytoplasme bleu clair et renferme des granules azurophiles.

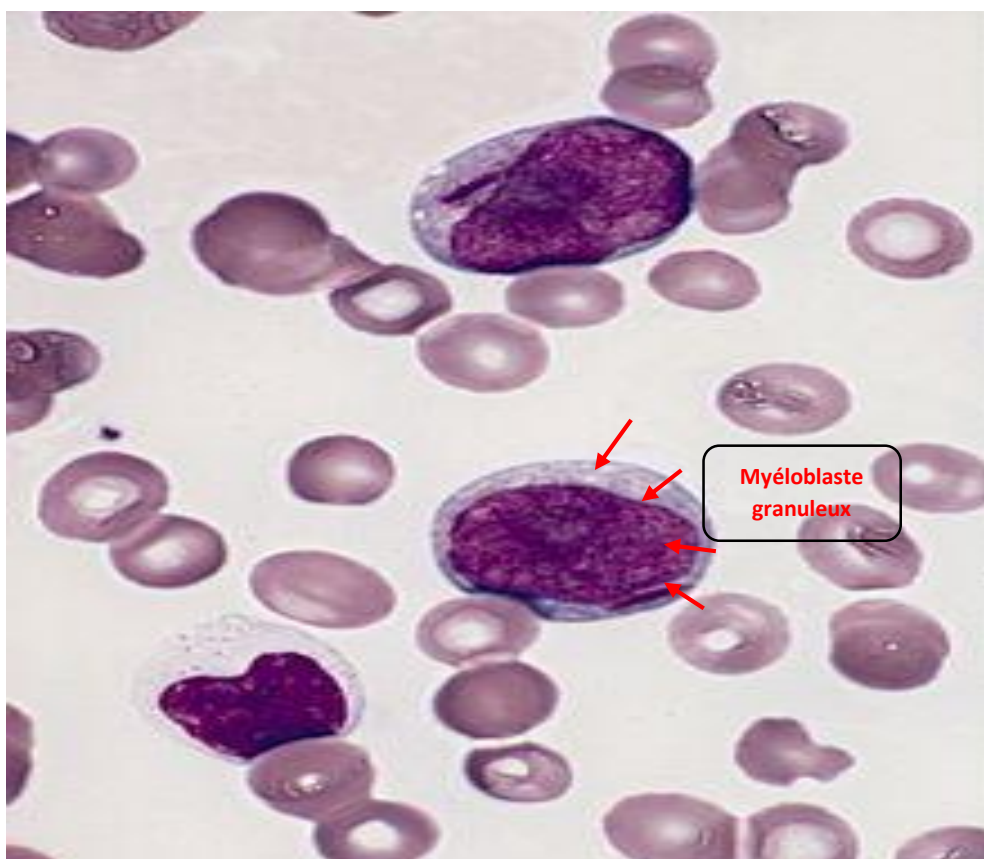


Figure 1: Myéloblaste granuleux vue en microscopie optique [8].

3- Le promyélocyte :

Cette cellule de 15 à 20 μ possède un noyau ovalaire avec une petite concavité, la chromatine se condense par endroits, le cytoplasme est faiblement mais nettement basophile, les granulations azurophiles sont variées dans leur taille, leur forme, et leurs granulations. C'est la plus grosse cellule granuleuse médullaire, les antigènes myéloïdes sont présents [5,7] (figure N°2).

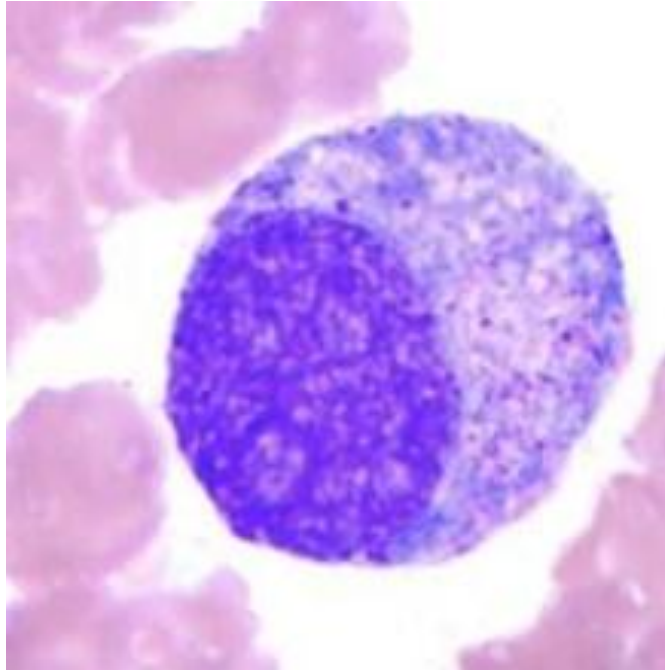


Figure 2: Le promyélocyte vu en microscopie optique [8].

4- Le myélocyte neutrophile :

C'est une cellule arrondie ou ovalaire, dont le cytoplasme, au fur et à mesure de la maturation vire de la basophilie à l'acidophilie légère. Les granulations spécifiques apparaissent d'abord autour du centrosome (figure N°3) [8].

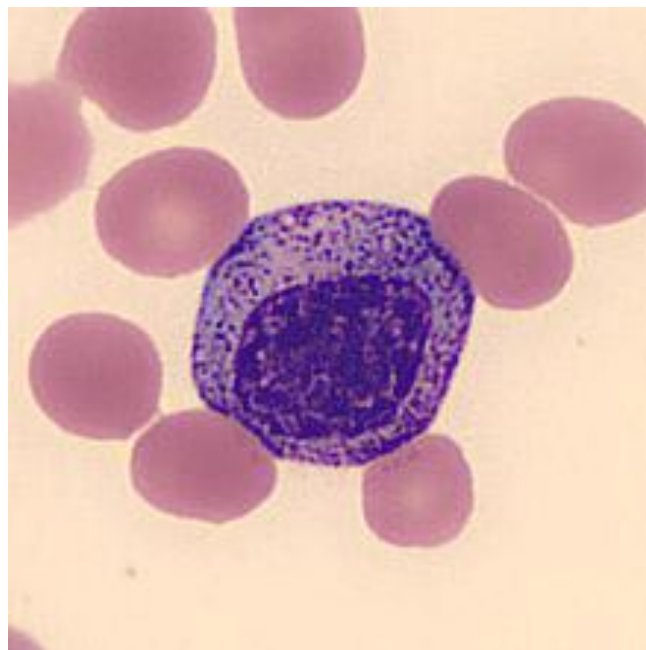


Figure 3: Le myélocyte neutrophile vu en microscopie optique [8].

5- Le métamyélocyte :

La taille de la cellule continue à se réduire, la forme du noyau continue sa segmentation en forme de fer à cheval, la chromatine se condense d'avantage, le cytoplasme est hyalin, les granulations sont colorées en beige-marron ou lilas (figure N°4) [7-8].



Figure 4: Métamyélocyte neutrophile vus en microscopie optique [8].

6– Le polynucléaire neutrophile :

Il s'agit de la cellule terminale de la lignée, sa taille est de 12 à 14 μ avec un rapport nucléo-cytoplasmique de 30% [9,10], son noyau est multilobé (2 à 5 lobes), de minces petits ponts de chromatine relient les lobes entre eux, la chromatine rose violacée prend la forme de mottes denses bien limitées sans nucléole. Chez la femme 1/10 des PNN présente une masse de chromatine rattachée au noyau par un filament, il s'agit de l'appendice nucléaire lié au sexe (figure N° 5) [6,9].

Le nombre de lobes augmente au cours de la vie du PNN, le pourcentage de PNN possédant 1,2, 3, 4 ou 5 lobes est exprimé par la formule d'ARNETH (tableau N° 1) [6]. Les carences en vitamine B12 dévient la formule vers la droite, et les PNN peuvent avoir plus de 5 lobes, les processus infectieux la dévient vers la gauche et la majorité des cellules ont 1 à 2 lobes [6].

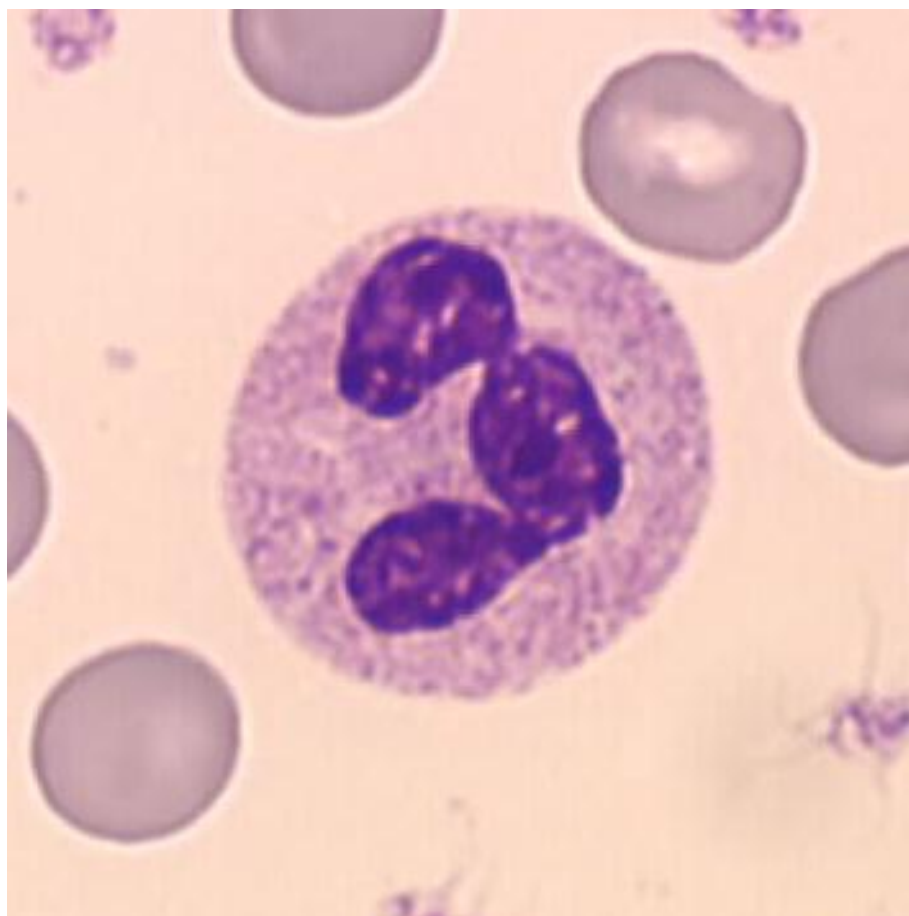


Figure 5: Le polynucléaire neutrophile vu en microscopie optique [9].

Tableau 1: Formule d'ARNETH.

Formule d'ARNETH normale				
Nombre de lobes	2	3	4	5
Pourcentage de polynucléaires	34	50	14	2

C. La myélopoïèse :

La myélopoïèse est l'ensemble des processus de prolifération et de différenciation qui permettent d'aboutir à l'obtention des cellules hématopoïétiques matures à l'exception des lymphocytes. Ces processus nécessitent une régulation fine de l'expression de facteurs de transcription majeurs, faisant intervenir des cytokines spécifiques de l'engagement dans chaque lignage ou communes pour la prolifération des cellules.

La différenciation myéloïde est bien caractérisée car elle ne nécessite pas l'utilisation d'un stroma et ainsi peut être facilement étudiée in vitro grâce au CFC assay. Lors de ce test, les progéniteurs sont capables de former des colonies (Colony Forming Unit : CFU) de morphologie particulière suivant le lignage. Les cellules les plus progénitrices forment les CFU-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Mégacaryocyte (CFU-GEMM) qui sont des colonies mixtes multipotentes correspondant au progéniteur commun myéloïde. Au fur et à mesure de la différenciation, ces cellules perdent leur multipotence et s'orientent vers un type cellulaire défini. Ainsi, les CFU-GEMM se différencient en CFU-Erythrocyte (CFU-E), CFU-Mégacaryocyte (CFU-MK) et CFU-Granulocyte Monocyte (CFU-GM) à l'origine des CFU-Granulocyte (CFU-G) et CFU-Monocyte (CFU-M). Ces différents progéniteurs unipotents se différencient en précurseurs par des étapes de maturation successives faisant intervenir un réseau de facteurs de transcription et de facteurs solubles.

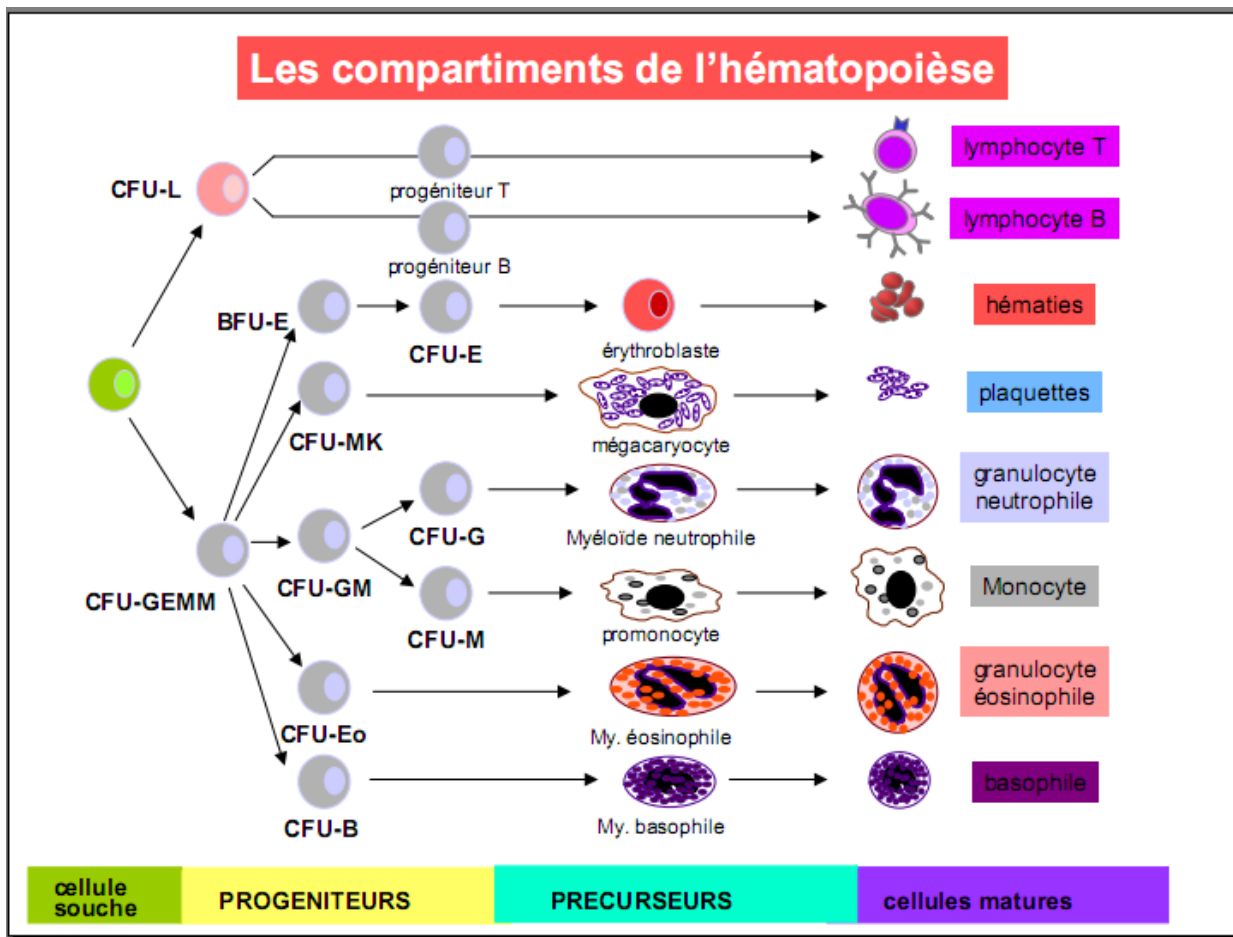


Figure 6: Schéma récapitulatif de la myélopoïese [8].

D. Propriétés des polynucléaires neutrophiles :

1-Plasticité :

Cette cellule extrêmement déformable peut franchir des orifices de 3μ de diamètre pouvant ainsi traverser l'endothélium vasculaire en s'amincissant dans les espaces intercellulaires [7].

2-Adhésivité :

Cette propriété lui permet d'adhérer aux parois vasculaires, celle-ci n'est possible qu'en présence de plasma, Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Sur un support, grâce à cette propriété les PNN étalent leur cytoplasme en un large voile mince circulaire autour du renflement central du noyau. Les PNN peuvent également former des agrégats [9].

3–Mobilité :

Les PNN se déplacent en émettant des pseudopodes dont les extrémités adhèrent à un support. La rétraction des pseudopodes entraîne le noyau, le cytoplasme et détache la cellule de la zone postérieure d'appui à 37°C, ils parcourent 20 à 40µ par minute. Ces mouvements dépendent des micro-fibrilles et des microtubules, l'ATP fournissant l'énergie cellulaire nécessaire à ceci [9].

4–Chimiotactisme :

Ce phénomène correspond à l'orientation des déplacements d'une cellule mobile induits par certaines substances. Les leucotaxines, fragments activés du complément (C3, C5), les filtrats bactériens, les produits de nécrose cellulaire et produits de dégradation de la fibrine sont directement chimiotactiques, alors que les substances leucotaxinogènes, lysosome des PNN, complexe Ag–Ac, protéases et endotoxines n'ont d'activité chimiotactique qu'après activation du complément [9].

E. Fonctions du polynucléaire neutrophile :

1–Phagocytose :

L'opsonisation : Les opsonines sont des protéines qui se fixent sur les germes et favorisent la phagocytose. Elles comprennent des immunoglobulines (surtout les IgG) qui fixent la particule au PNN, le complément et un tétra peptide la tuftsine sécrétée par la rate et transportée par les immunoglobulines [11].

Pour phagocyter un élément, le PNN dirige deux pseudopodes qui entourent la particule et fusionnent, la particule est détruite si elle est sensible aux enzymes des granulations. Pendant cette opération les neutrophiles restent immobiles, l'énergie nécessaire est fournie par l'ATP [12].

2–Bactéricidie :

La phagocytose produit des modifications métaboliques qui vont rapidement concourir à la destruction des organismes ingérés par une explosion métabolique se manifestant par une consommation d'oxygène intervenant 30 à 60 secondes après le contact de l'agent activateur avec la membrane du PNN, les systèmes antimicrobiens sont de deux types : la bactéricidie oxygène-dépendante, réponse oxydative avec production de composés oxygénés toxiques (ions superoxydes, H_2O_2) et activité myéloperoxydase; et la bactéricidie oxygène- indépendante avec en particulier l'activité des lysosomes.

La fonction principale du PNN est donc une fonction de défense de l'organisme contre les bactéries, les levures, les particules inertes, les cellules altérées ou étrangères, et les substances pathologiques [9].

3–Polynucléaire neutrophile et inflammation :

Les protéines sécrétées par les PNN entraînent une vasodilatation et augmentent la perméabilité capillaire. Ces phénomènes sont favorisés par l'histamine qu'ils libèrent. En outre, elles provoquent la dégranulation mastocytaire et un afflux secondaire d'autres PNN, et la libération de pyrogènes et d'enzymes responsables des lésions vasculaires et tissulaires en présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes Antigène-anticorps [9].

4–Polynucléaire neutrophile et lymphocyte T :

La phagocytose d'un micro-organisme par les PNN active fortement le métabolisme cellulaire et permet de préparer les peptides antigéniques spécifiques grâce au système endosomal des neutrophiles [12]. Ainsi le peptide progressivement apprêté va être transporté jusqu'aux molécules du CMH-2, le PNN va migrer vers les ganglions lymphatiques afin de présenter le peptide antigénique aux lymphocytes T naïfs et permettre ainsi une réponse immunitaire acquise spécifique [13,14]. Le PNN peut aussi, par l'intermédiaire de chimiokines spécifiques ou certains facteurs,

faciliter le recrutement local et l'activation de cellules dendritiques et de lymphocytes T, permettant ainsi une réponse immunitaire complète et adaptée [15,16].

F. Etiologies et conséquences du déficit en PNN :

La neutropénie est définie biologiquement par une diminution du nombre de PNN dans le sang sous le seuil de 1 800 élément par mm³.

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause :

- **Excès de migration** : il s'agit de fausse neutropénie car les PNN sont collés à la face des vaisseaux mais leurs fonctionnalités ne sont pas altérées. Le risque infectieux n'est donc pas du tout altéré.
- **Excès de destruction des PNN** : cette situation est très rare et correspond le plus souvent à la présence d'un autoanticorps dirigé contre les PNN (ex : certaines maladies auto-immunes).
- **Manque de production** : situation plus fréquentes, les causes en sont multiples (carences en vitamine B12 ou acide folique, envahissement de la moelle osseuse par un cancer, pathologie primitive de la moelle, destruction des précurseurs médullaires des PNN par médicaments ou des toxiques...).

La conséquence d'une neutropénie est une augmentation du risque d'infection bactérienne, d'autant plus grande que la neutropénie est prolongée et qu'elle est profonde. Une neutropénie entre 500 et 1 500 élément/mm³ expose à un risque modéré tandis qu'un taux de PNN inférieur à 500 élément/mm³ expose un risque infectieux bactérien majeur.

Les infections des patients neutropéniques ont pour caractéristiques de ne souvent se manifester que par de la fièvre. En effet, la neutropénie ne permet pas d'avoir une réaction normale avec production de pus si bien que les signes d'infection d'organe sont souvent absents.

III. Définitions :

La neutropénie fébrile (NPF) est définie selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) par l'association de deux critères :

➔ Une fièvre, définie comme une élévation de la température corporelle supérieure ou égale à 38,3 °C ou une température corporelle mesurée supérieure ou égale à 38 °C à deux reprises et à au moins une heure d'intervalle [17].

➔ Une neutropénie, c'est-à-dire un nombre absolu de PNN inférieur ou égal à 500 élément/mm³, ou inférieur à 1000 élément/mm³ avec diminution prévisible à 500 élément/mm³ ou moins dans les 48 heures.

Comme beaucoup de définitions, celle-ci s'avère limitée. D'une part, elle paraît trop exclusive puisqu'elle ne prend pas en compte les patients septiques non fébriles, la fièvre n'étant que l'un des éléments du sepsis ne reflétant pas forcément la sévérité [18,19].

IV. Etiologies des infections lors des neutropénies fébriles :

Une identification microbiologique est seulement possible dans 30 à 35% des épisodes de fièvre chez les patients neutropéniques [20].

Les portes d'entrée classiquement décrites sont :

- le tube digestif dans son ensemble, incluant la cavité buccale et les arcades dentaires, jusqu'à l'anus ;
- les tissus mous et la peau, notamment par la présence de dispositifs de perfusion implantables ;
- les voies respiratoires ;
- le tractus urinaire.

La flore retrouvée est volontiers communautaire ; ainsi, les germes les plus fréquemment retrouvés sont ceux des patients non immunodéprimés. Cependant, la présence de matériel invasif et la rupture des barrières naturelles prédisposent à ce

que des germes de la flore commensale se comportent en pathogènes opportunistes. De plus, l'épidémiologie des agents infectieux varie avec le temps, les modifications de la population cible, la pression antibiotique, l'évolution des techniques et des pratiques [21].

Les bactéries restent les pathogènes les plus souvent identifiés au cours des NPF. Les tendances actuelles à l'échelle européenne voient une augmentation en proportion des infections aux bacilles Gram négatif (BGN) (45 % des infections documentées), notamment des entérobactéries (30 %). Les souches multirésistantes représentent une part non négligeable des germes mis en cause [22]: 15 à 24 % de souches productrices des bêtalactamases de spectre élargi, 5 à 14 % de BGN résistants aux aminosides et 5 à 14 % de *Pseudomonas Aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (11,1 % en France [23]). Le *Pseudomonas* reste dans l'ensemble minoritaire (5 à 10 %), mais sa morbidité et sa mortalité sont plus élevées que celles des autres pathogènes, ce qui le met au centre des préoccupations dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste en cas de tableau clinique grave [1].

De plus, les agents pathogènes peuvent être non bactériens. Dans la majorité des situations, une hypothèse virale ou fongique ne doit pas être évoquée. Cependant, les infections à Cytomégalovirus, *Candida* et *Aspergillus* ne sont pas exceptionnelles, et doivent être évoquées si le patient ne répond pas à une antibiothérapie bien menée, en présence de signes cliniques ou iconographiques évocateurs, ou si l'un de ces pathogènes est retrouvé [21].

V. La prophylaxie : bonne pratique

1. Antibiothérapie prophylactique :

Depuis les années 1980, plusieurs études ont montré que la fréquence des épisodes fébriles et des infections peut être réduite par l'utilisation d'antibiotiques pendant la période de neutropénie, alors que le patient est apyrétique [24, 25].

L'utilisation d'antibiotiques pendant la phase de neutropénie, dans le but de réduire les épisodes infectieux et fébriles pourrait être séduisante, mais cette pratique, présente des risques de toxicité, d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, et est associée à une augmentation des infections fongiques [24,26, 27].

Les premières études concernent l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, mais sa toxicité hématologique a été incriminée dans l'allongement de la durée de la neutropénie, et son risque allergique non négligeable. Sa seule recommandation actuelle est la prévention de l'infection à *Pneumocystis Carinii* dans la population à risque de développer cette infection. [28, 29].

Les quinolones ont ensuite été proposées comme alternative, parce qu'elles présentent de nombreux avantages : Spectre large sur les BGN, risque allergique faible et absence de prolongation de la période de neutropénie. Les inconvénients sont : absence de couverture large des Gram positif et surtout risque d'émergence de souches résistantes. Les premières études étaient encourageantes, et montraient une diminution de la mortalité, et des épisodes fébriles et des bactériémies. Mais une méta analyse récente, ne retrouve pas de baisse statistiquement significative de mortalité [30, 31].

Actuellement, l'antibioprophylaxie de routine en cas de neutropénie n'est pas recommandée [24]. La prophylaxie antifongique, par fluconazole, est réservée aux patients candidats à l'allogreffe de moelle [26].

2. Antiviral prophylactique :

La prophylaxie des virus de l'herpès avec un agent actif sur le virus de l'Herpes simple (HSV), tel que l'aciclovir, devrait être proposée à tous les receveurs d'autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques séropositifs au HSV [34] et aux patients atteints de leucémie aiguë en cours de traitement d'induction ou de réinduction [32,35].

La dose recommandée de l'aciclovir à titre prophylactique contre le HSV chez les adultes pesant plus de 40 kg équivaut à environ 2 000 mg / jour par voie orale, administrée à raison de 400 mg cinq fois par jour ou 800 mg deux fois par jour ou 250 mg /m² par voie intraveineuse (IV), ou valaciclovir, 500 mg par voie orale deux fois par jour.

En ce qui concerne le Cytomégalo virus (CMV), une prophylaxie systématique n'est pas recommandée, bien que le dépistage régulier avec la réaction en chaîne de la polymérase ou l'antigène pp65 jusqu'à 2 mois après la fin du traitement pourrait être bénéfique chez les patients à risque élevé d'infection par le CMV.

La varicelle peut avoir une évolution clinique grave chez les patients recevant une chimiothérapie antinéoplasique. Ainsi, l'administration intraveineuse des immunoglobulines anti-virus varicelle-zona (VZV) entre 72 et 96 heures d'exposition ou par manque le valaciclovir 1g trois fois par jour représente le traitement prophylactique recommandé.

En ce qui concerne le virus de l'hépatite B (VHB), la prophylaxie par la lamuvidine(100mg/j) est recommandée chez les patients qui ont une hépatite B chronique inactive qui reçoivent une chimiothérapie intensive [36].

3. Antifongique prophylactique :

La prophylaxie contre l'infection à Candida est recommandée chez les patients à haut risque d'infection invasive, tels que les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou ceux qui subissent une chimiothérapie intensive par induction d'une leucémie aiguë. Le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la micafungine et la caspofungine sont des alternatives acceptables [37].

Une prophylaxie contre les infections invasives à Aspergillus par le posaconazole doit être envisagée chez les patients de plus de 13 ans qui subissent une chimiothérapie intensive contre la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome

myélodysplasique chez qui le risque d'aspergillose invasive sans prophylaxie est important [38].

4. Utilisation des facteurs de croissance :

L'administration des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) s'est avérée efficace pour réduire l'incidence de neutropénie induite par la chimiothérapie, la durée d'hospitalisation, le délai de rétablissement de la fièvre et / ou l'utilisation d'antibiotiques chez les patients recevant une chimiothérapie standard et intensive [39,40].

Le G-CSF est également utilisé pour maintenir l'intensité de la dose de chimiothérapie, ce qui a été associé à une survie améliorée et à une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'hémopathies malignes, [42,43] particulièrement le lymphome non hodgkinien (LNH) [43].

Des recommandations concernant l'utilisation du G-CSF étaient définies dans les lignes directrices établies par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Les mises à jour les plus récentes ont été publiées en 2016 pour ESMO [44], en 2010 pour EORTC,[45] en 2015 pour ASCO,[46] et en 2016 pour NCCN [46,47]. Les sociétés savantes recommandent toutes une prophylaxie par G-CSF dans laquelle le risque de NPF dû au protocole de chimiothérapie est de 20%, ainsi que chez les patients à risque intermédiaire (10% à 20%) présentant des facteurs de risque supplémentaires (principalement l'âge de 65 ans, le stade avancé de la maladie, le ou les épisodes antérieurs de NPF, le faible indice de performance et les comorbidités).

Depuis la dernière mise à jour de l'EORTC, de nombreux agents anticancéreux et de nouvelles combinaisons de chimiothérapies ont été mis au point et intégrés à la pratique clinique courante, notamment en hématologie, et le risque que ces agents soient associés à la NPF n'est pas toujours connu [48].

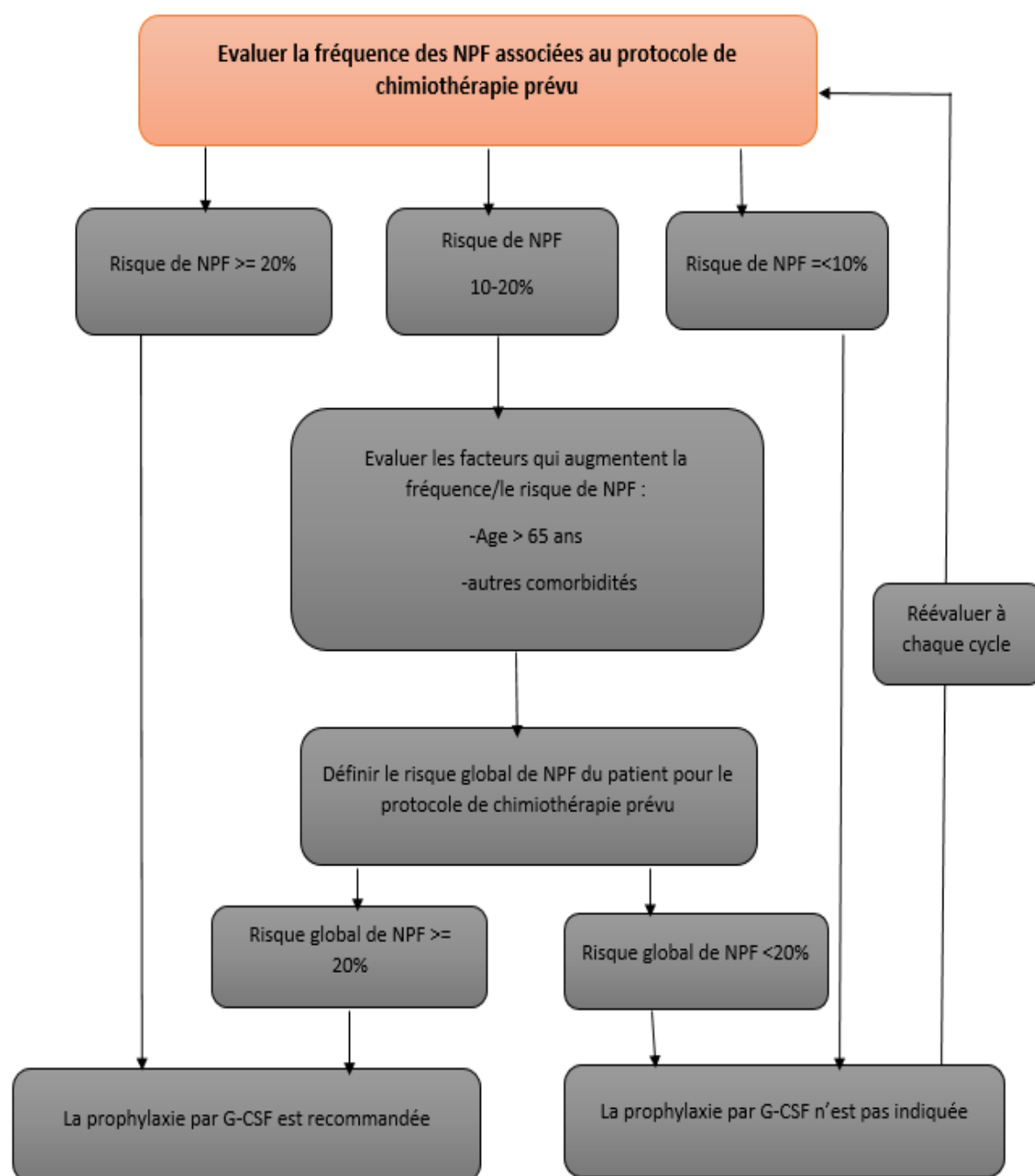
→ Algorithme des recommandations de l'ESMO en 2016 :

Figure 7: Algorithme pour initier une prophylaxie primaire par G-CSF.

5. Mises à jour vaccinales

Le haut conseil de la santé publique a émis en 2012 un rapport [49] concernant notamment la vaccination des patients traités par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.

Il est recommandé de mettre à jour si possible les vaccinations avant de débiter la chimiothérapie (cette dernière entraînant une déplétion lymphocytaire pendant la durée du traitement et les mois suivants).

Les vaccins recommandés sont les vaccins du calendrier vaccinal et les vaccins contre la grippe et le pneumocoque.

Les mises à jour vaccinales recommandées concernant les vaccins inactivés sont les suivantes :

Le pneumocoque (vaccination fortement recommandée) : en cours de chimiothérapie.

La grippe saisonnière (vaccin injectable) : une injection annuelle (à défaut pendant la période épidémique) pendant ou après la chimiothérapie. La réponse immunitaire est par ailleurs meilleure lorsque la vaccination est réalisée entre deux cures de chimiothérapie plutôt qu'au cours de la cure elle-même [50].

Ces deux vaccinations peuvent être réalisées en même temps.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués pendant la chimiothérapie et jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt de cette dernière.

Il est par ailleurs également recommandé la mise à jour des vaccinations de l'entourage proche des patients [20].

VI. Prise en charge adéquate de la neutropénie fébrile :

1. Identifications des groupes à risque :

L'évaluation du risque de développer une infection sévère ou des complications (défaillances viscérales), est une étape importante, car elle permet de déterminer la prise en charge optimale. Le but étant de distinguer les patients à faible risque qui pourront bénéficier, d'un traitement ambulatoire [27, 51, 52].

Classiquement, les éléments de risque faible sont :

- Chimiothérapie pour tumeurs solides,
- Durée de neutropénie prévue <7j,
- Absence de signes de gravité,
- Etat général conservé,
- Absence de comorbidités,
- Absence de mucite,
- Profondeur de la neutropénie,
- Et origine indéterminée de la fièvre.

Plusieurs facteurs de risques ont été définis, et plusieurs équipes ont proposé des scores pouvant être utilisés facilement et reproductibles. Le premier est la classification de Talcott, qui a individualisé 4 groupes [27]:

- *Groupe 1* : patients déjà hospitalisés ;
- *Groupe 2* : patients non hospitalisés mais présentant d'emblée une comorbidité : instabilité hémodynamique, hémorragie, insuffisance respiratoire, troubles neurologiques, etc. ;
- *Groupe 3* : patients non hospitalisés dont l'affection sous-jacente n'est pas contrôlée ;
- *Groupe 4* : patients non hospitalisés sans comorbidité et dont l'affection sous-jacente est contrôlée.

Les groupes 1, 2 et 3 correspondent à des groupes à haut risque avec 33 % de complications secondaires et 10 % de mortalité, le groupe 4 correspondant à un

groupe à bas risque avec 5 % de complications secondaires et aucun décès. Cette classification manque de sensibilité (environ 30%) [27].

Plus récemment, le score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) a été établi et validé pour identifier les patients à faible risque. Pour une valeur du score > 20 , la valeur prédictive positive est de 91%, la spécificité de 68% et la sensibilité de 71% (Tableau 2) [53].

Le NCCN, dans ses guidelines recommande son utilisation.

Tableau 2: Score MASCC [53].

Caractéristiques	Cotation
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence d'hypotension	5
Absence de BPCO	4
Tumeur solide	4
Hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au diagnostic de NF	3
Age < 60 ans	2
Score ≥ 21 : Risque faible	
Score < 21 : Risque élevé	

L'inconvénient de l'ensemble de ces scores c'est qu'ils ne prennent pas en compte plusieurs facteurs de risques : type d'infection (Pulmonaire, cutanée ...), profondeur et durée de la neutropénie, présence ou non de mucite, dysfonction ou

défaillance viscérale, critères socio-économiques (Isolement, accès aux soins, environnement ...). Ceci expliquerait qu'en France, ce score soit peu utilisé [27].

L'IDSA retient comme faibles facteurs de risque de développer une infection sévère [26] :

- Sortie de neutropénie attendue < 10 jours ;
- Signes de sortie d'aplasie ;
- Absence de signes physiques ;
- PNN > 100 élément/mm³ ;
- Monocytes > 100 élément/mm³ ;
- Radiographie pulmonaire normale ;
- Fonction rénale et hépatique normale ;
- Durée de la neutropénie < 7jours ;
- Pas d'infection du site de cathéter central ;
- T° < 39 °C (pic fébrile) ;
- Maladie en rémission ;
- Pas de troubles neurologiques ;
- Pas de comorbidité ;
- Pas de douleurs abdominales ;

2. Prise en charge hospitalière :

a. L'examen clinique :

L'examen clinique est évidemment une étape cruciale de la prise en charge (PEC), même si une clinique pauvre en dehors de la fièvre est généralement de règle en cas de NPF. Il doit être répété quotidiennement au cours de la prise en charge.

L'inspection détaillée du tégument et notamment des voies d'abord veineuses ainsi que des muqueuses permet d'évaluer la probabilité d'infection par des cocci à

Gram positif (CGP). Le périnée doit faire l'objet d'une attention particulière, en égard à la gravité des dermohypodermes périnéales dans les situations de neutropénie profonde. On relève également un éventuel syndrome hémorragique à travers la présence de pétéchies et de bulles hémorragiques muqueuses, la thrombopénie susceptible d'être concomitante de la neutropénie et ses conséquences pouvant être aggravées par le syndrome infectieux.

L'auscultation cardiaque s'attache à détecter l'éventuelle apparition ou modification d'un souffle valvulaire pouvant être liée à une endocardite infectieuse, particulièrement en cas de suspicion de présence de CGP. Le moindre doute doit faire poser l'indication d'une échographie cardiaque. L'auscultation pulmonaire recherche un foyer de crépitants ou tout autre argument en faveur d'une origine respiratoire du sepsis, situation fréquente et nécessitant une vigilance particulière dans la PEC.

L'examen digestif permet d'évaluer la probabilité d'infection à entérobactérie. Rappelons l'importance de l'inspection de la muqueuse orale et du périnée. Les touchers pelviens doivent cependant être évités en raison du risque de microtraumatismes pouvant constituer une porte d'entrée infectieuse.

Les signes fonctionnels urinaires sont généralement pauvres chez le patient neutropénique, même en cas d'infection avérée, car la leucocyturie est par définition absente. Un examen par bandelette urinaire peut être informatif par la présence de nitrites et de traces d'hématurie microscopique [1].

b. Les examens paracliniques :

❖ Un bilan biologique standard qui comporte :

- ✓ Numération formule sanguine (NFS) : permet de déterminer La profondeur de La neutropénie, et de détecter une anémie ou une thrombopénie associées. Elle permet de guider la décision d'admission et d'éventuelles transfusions. De fait, il faut prévoir un bilan pré transfusionnel.

- ✓ Fonction rénale : qui sera nécessaire pour le réajustement du traitement ultérieur.
- ✓ Fonction hépatique : dans le but de reconnaître des symptômes occultes de sepsis sévère.
- ✓ La C-Reactive Protein (CRP) : est peu contributive pour le diagnostic mais est utile pour le suivi et l'évolution du patient.
- ✓ Pro calcitonine(PCT) : est un marqueur de l'inflammation ayant une spécificité élevée pour l'infection. Dans le cadre de la neutropénie fébrile, la PCT semble être un très bon marqueur, pour déceler les patients ayant une origine infectieuse de la fièvre. Schuttrumpf et coll. ont montré que la PCT permettait de distinguer entre les fièvres infectieuses et celles secondaires au syndrome paranéoplasique chez les patients ayant une CRP élevée [54].

❖ Des prélèvements microbiologiques :

- ✓ Les hémocultures : il est recommandé de prélever deux flacons d'hémocultures, chaque flacon consistant en un prélèvement effectué sur l'éventuel cathéter central et en une ponction veineuse périphérique simultanée, ainsi Il est nécessaire de réaliser des hémocultures aérobie et anaérobie, et si possible des ensemencements sur milieu de culture fongique, avant même le début de tout traitement antibiotique [1].
- ✓ Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : est systématiquement pratiqué bien que de faible rendement, et même en l'absence de signe fonctionnel urinaire.
- ✓ Radiographie thoracique : à la recherche d'un foyer pulmonaire.

❖ Puis selon l'orientation clinique :

- en cas de diarrhée, la coproculture doit être complétée par la recherche de toxines clostridiales. L'examen parasitologique des selles n'est que très rarement justifié chez le patient d'hématologie et est réservé aux cas de voyages ou séjours en pays endémique.

- devant des symptômes respiratoires comme une toux ou un coryza, un frottis pharyngé est pratiqué pour une recherche de virus respiratoires : influenza, para-influenza, virus respiratoire syncytial, adénovirus et metapneumovirus.
- Une tomodensitométrie pulmonaire en coupes fines sans injection de produit de contraste si la fièvre se prolonge au-delà de 72 heures malgré la prise en charge, notamment chez les patients à haut risque et d'autant plus en cas d'antigénémie aspergillaire [1].

c. Traitement antibiotique de 1^{er} intention :

➤ Patients à haut risque

Chez les patients à haut risque, tels que ceux présentant des symptômes graves, des comorbidités ou une neutropénie estimée de durée prolongée (>7jours) ou profonde (<100 élément/mm³), une hospitalisation est recommandée.

Ces patients doivent être traités empiriquement avec une bêta-lactamine anti-pseudomonale dont le choix est basé sur l'épidémiologie locale et les facteurs de risque individuels pour les BGN résistantes.

La ceftazidime, le céfépime, Le méropénem, l'imipénème-cilastatine et la pipéracilline-tazobactam ont montré une efficacité similaire, bien que ce dernier a prouvé une diminution de la mortalité dans une revue de 44 essais cliniques [56].

Selon une méta-analyse, l'ajout d'un aminoglycoside n'a pas amélioré le résultat alors qu'il a considérablement augmenté les taux d'insuffisance rénale. [57] Par conséquent, la plupart des auteurs recommandent fortement une bêta-lactamine en monothérapie [58,59,60].

Seuls les experts allemands suggèrent, avec un faible niveau de preuve, l'inclusion d'un aminoglycoside dans le traitement empirique initial en cas de troubles graves (sepsis ou choc septique), sur la base des résultats provenant d'une large étude rétrospective [61,62].

Dans les pays où la prévalence de la résistance des BGN est faible l'utilisation d'agents à spectre très large, tels que les carbapénèmes, ne présente aucun avantage par rapport aux céphalosporines et pipéracilline / tazobactam. Cependant, de nombreux centres signalent aujourd'hui des taux élevés des lésions causées par des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE). Par conséquent, le choix de la bêta-lactamine empirique standard devrait prendre en compte la prévalence locale actuelle des souches résistantes, et les carbapénèmes pourraient être le choix le plus approprié dans ces conditions avec un taux élevé de bactéries productrices de BLSE.

En outre, une infection ou une colonisation antérieure avec une bactérie multirésistante Gram-négatif a été associée avec un risque élevé d'infection ultérieure par de le même agent pathogène. Par conséquent, certains patients pourraient même avoir besoin d'une couverture empirique active contre les Entérobactéries ou le *Pseudomonas Aeruginosa* résistants aux carbapénèmes. Compte tenu de la nécessité d'une couverture initiale appropriée des bactéries Gram-négatif résistantes, une stratégie de désescalade a été adoptée (stratégie décrite dans le paragraphe concerné) [59].

➤ Patients à bas risque

Ce sont des patients qu'on peut les traiter en ambulatoire ou à domicile et ce sont identifiés par les scientifiques en se basant sur plusieurs conditions dont :

- Le score de MASCC qui doit être > 21 ;
- Pas de leucémie aigüe ;
- Etat hémodynamique stable ;
- Fonction rénale et hépatique correcte ;
- Pas de signe de pneumonie ou d'infection des tissus mous ;
- Pas de signes neurologiques ;

- Pas de sonde à demeure ;
- Durée de NPF estimée inférieure à 7 jours.

Sur les critères cités ci-dessus s'ajoutent d'autres facteurs obligatoires pour accepter le traitement à domicile ou en consultation externe des patients neutropéniques et fébriles qui sont la présence d'un soignant fiable à la maison, un partenaire stable, accès intraveineux, proximité de l'hôpital et transport adéquat, et des installations nécessaires (téléphone, eau courante, chauffage et réfrigération).

En cas de persistance ou de réapparition de la fièvre après 3 jours de traitement, ou apparition de nouveaux symptômes ou en cas d'impossibilité ou d'intolérance à suivre le traitement par voie orale une hospitalisation sera envisagée.

Le traitement antibiotique oral recommandé est l'association amoxicilline/acide clavulanique (AMOX/CLAV) (1g /8h) et ciprofloxacine (Cipro.) (500mg /12h). Innes et coll. ont comparé 2 protocoles d'antibiothérapie : orale (AMOX/CLAV + Cipro.) versus traitement intraveineux (Pipéracilline + Gentamicine), et ont montré une efficacité comparable avec une durée moyenne d'hospitalisation moindre dans le groupe ayant reçu le traitement per os [63]. Dans une autre étude, Freifield et coll. ont trouvé une efficacité comparable entre cette association per os versus Ceftazidime en IV [65]. Cette efficacité a été aussi confirmée par l'article de Kern et coll., qui comparait l'AMOX/CLAV + Cipro. Versus Ceftriaxone+ amikacine [61].

En cas d'allergie à la pénicilline, la NCCN recommande en 2017 l'utilisation de l'association : Cipro. + Clindamycine [64].

➤ Indications spécifiques pour une antibiothérapie alternative

- En cas de suspicion clinique et/ou radiologique de pneumonie la couverture antibiotique peut être étendue pour traiter les organismes atypiques comme *Legionella* et *Mycoplasma* en ajoutant un macrolide ou une fluoroquinolone [65].

- En cas de présence des facteurs de risques d'infection par *Pneumocystis Jirovecii* tel que l'absence de prophylaxie par sulfaméthoxazole–triméthoprine, la lymphopénie chronique, le traitement par analogues de purines et la corticothérapie prolongée à des fortes doses doit faire instaurer un traitement curatif par sulfaméthoxazole–triméthoprine [33,65].
- En cas de suspicion d'infection aspergillaire une tomodensitométrie (TDM) thoracique doit être réalisée, à la recherche d'éléments caractéristiques tels que des nodules avec des halos ou changement en verre dépoli, cela impliquera un traitement par voriconazole ou amphotéricine B liposomale [65].
- En cas de suspicion de méningite ou encéphalite une ponction lombaire est obligatoire (de préférence avant l'instauration d'un traitement antibiotique) et un traitement par la ceftazidime plus ampicilline ou bien par méropénem est recommandé couvrant ainsi la *Listeria monocytogenes*.

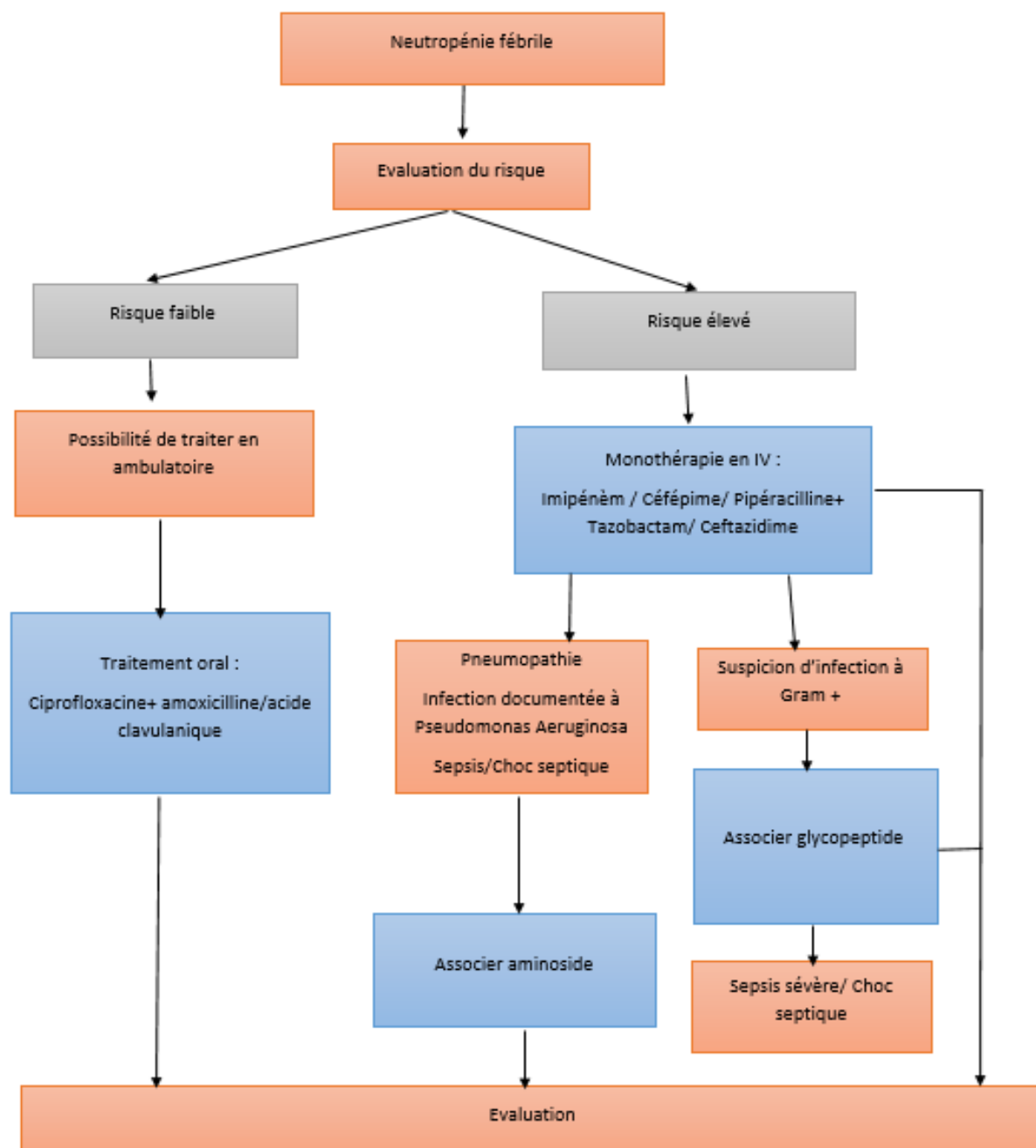


Figure 8: Choix de l'antibiothérapie initiale[26].

d. Traitement antiviral :

En cas de suspicion clinique d'une infection active par HSV ou VZV un traitement empirique par l'aciclovir en IV doit être instauré.

Les patients présentant des troubles respiratoires, notamment une toux et une congestion nasale ou un infiltrat pulmonaire noté sur la radiographie pulmonaire doivent être évalués en examinant des échantillons prélevés sur un écouvillon nasal ou un échantillon de lavage. Ainsi qu'un traitement empirique avec un agent anti-influenza (par exemple, l'oseltamivir et le zanamivir) doit être initié en attendant les résultats des tests [32].

Si le patient présente une encéphalite virale, un traitement par aciclovir en IV à forte dose est recommandé [65].

e. Traitement curatif par G-CSF :

Si le patient se présente au décours de sa chimiothérapie et encore sous G-CSF, il semble légitime de poursuivre ce traitement jusqu'à la sortie de neutropénie, même si la durée excède alors la prescription initiale. À l'inverse, l'utilisation à visée curative chez les patients qui n'ont pas reçu de chimio prophylaxie par les G-CSF est limitée aux cas suivants:

- Présence d'un sepsis ;
- Age > 65 ans ;
- Nombre absolu de neutrophiles < à 100 élément/mm³ ;
- Durée de la neutropénie attendue > à 10 jours ;
- Pneumonie ou autre infection cliniquement documentée ;
- Infection fongique invasive ;
- Hospitalisation au moment de la fièvre ;
- Episode antérieur de neutropénie fébrile.

La dose recommandée est de 5 mcg/kg de Filgrastim ou filgrastim-sndz à poursuivre jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles après le nadir soit rétabli à des niveaux normaux ou proches de la normale par les standards du laboratoire [66].

VII. Suivi et évolution :

1. Adaptation de l'antibiothérapie et sa durée :



Stratégie d'escalade :

Les patients qui ne présentent pas des facteurs de risque de bactérie multirésistante (BMR) peuvent bénéficier de ce qui est défini comme une stratégie d'escalade : une monothérapie est instituée de façon à couvrir les BGN sans recourir aux carbapénèmes : ceftazidime, céfépime ou pipéracilline-tazobactam par exemple. Le spectre n'est élargi que dans un second temps, en cas de dégradation clinique avec selon le cas le remplacement de la bêta-lactamine par un carbapénème, l'adjonction d'un aminoside ou d'une molécule antistaphylococcique couvrant le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).



Stratégie de désescalade :

À l'inverse, les patients présentant un facteur de risque de BMR ou un facteur de risque de complication, ou a fortiori les patients dont le tableau clinique est déjà compliqué (collapsus, défaillance d'organe) relèvent d'une prise en charge à type de désescalade : le traitement de première intention doit couvrir les germes multirésistants, comme les entérobactéries productrices de BLSE et le *Pseudomonas* multirésistant. Il consiste alors en une bithérapie associant une bêta-lactamine active sur le pyocyanique et un aminoside (ou la colistine) ou une monothérapie par un carbapénème, l'une comme l'autre de ces options pouvant se compléter d'un antistaphylococcique couvrant le SARM ou de métronidazole en cas de symptômes digestifs [1].



Durée du traitement :

Si le nombre des PNN est ≥ 500 élément/ mm^3 , le patient est asymptomatique après 48 heures d'apyrexie et les hémocultures sont négatives, les antibactériens peuvent être interrompus.

Si le nombre des PNN est ≤ 500 élément/ mm^3 , le patient n'a souffert d'aucune complication et est apyrétique depuis 5 à 7 jours ; les antibactériens peuvent être arrêtés, sauf dans certains cas à haut risque tel que la leucémie aiguë ou à la suite d'une forte dose de chimiothérapie, les antibiotiques doivent être poursuivis pendant 10 jours au maximum, ou jusqu'à ce que le nombre des PNN soit ≥ 500 élément/ mm^3 [65].

2. Indication de retrait de la voie veineuse centrale :

Le retrait de la VVC est recommandé en cas de :

- Infection causé par *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, des champignons ou mycobactéries en plus de traitement antimicrobien systémique pendant au moins 14 jours.
- Infection en tunnel ou au port, infection de la poche, thrombose septique, endocardite, septicémie avec instabilité hémodynamique ou infection sanguine persistante malgré plus de 72 heures de traitement avec des antibiotiques appropriés [32].

3. Traitement antifongique :

Le traitement antifongique empirique est indiqué chez les patients à haut risque avec une neutropénie profonde (< 100 élément/ mm^3) et prolongée (> 10 jours) en cas de fièvre persistante associé à une détérioration clinique malgré un traitement antibiotique adapté avec des signes cliniques ou radiologiques d'infection fongique [32,33,65].

VIII. Conduite à tenir devant la persistance de la fièvre :

Chez les patients dont l'origine infectieuse de la fièvre n'est pas prouvée, la persistance de la fièvre peut suggérer [26, 51]:

- Une origine non infectieuse de la fièvre et notamment une origine thromboembolique ;
- Une infection à germe résistant au traitement instauré ;
- Une concentration insuffisante d'antibiotique au niveau plasmatique ou tissulaire ;
- Une réponse lente aux antibiotiques ;
- La présence d'une seconde infection ;
- Une fièvre médicamenteuse ;
- Une infection d'un site avasculaire : Abscesses ...

Il faudra faire une réévaluation clinique à la recherche d'un point d'appel infectieux, et les signes de tolérance clinique, et refaire les prélèvements bactériologiques, biologiques, voire le dosage des antibiotiques si possible, et faire un bilan radiologique : radiographie du thorax, échographie abdominale et tomodensitométrie à la recherche de sinusite, pneumopathie, ou d'un foyer abdominal [27].

A l'issue de cette réévaluation plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

- Le patient est stable, et le bilan ne révèle rien de plus, l'antibiothérapie initiale sera poursuivie, et l'arrêt de la vancomycine et des aminosides peut être envisagé.
- Si aggravation de l'état du patient (clinique et/ou paraclinique), avec un bilan toujours peu contributif, le traitement sera modifié, avec élargissement du spectre. Si l'indication y est, la vancomycine sera introduite.

- En cas d'aggravation, avec documentation bactériologique, le bilan sera adapté aux résultats biologiques en maintenant un spectre antibiotique large. Enfin, si la fièvre persiste après 7 jours, malgré un traitement antibiotique bien mené (spectre large, dosage bon), si la neutropénie risque de se prolonger, ou si le contexte est une hémopathie maligne, un traitement antimycosique sera démarré, à base d'amphotéricine B.

L'amphotéricine B liposomale, est moins toxique mais bien plus coûteuse. Le fluconazole, pourrait représenter une alternative à l'amphotéricine B, dans les centres où les infections fongiques (notamment souches résistantes) sont rares [67, 68,69].

Si la fièvre persiste mais le sujet est sorti de neutropénie depuis 4 à 5 jours, on envisagera un arrêt des antibiotiques pour faire une fenêtre thérapeutique, afin de permettre une réévaluation de la situation [67, 27,69].

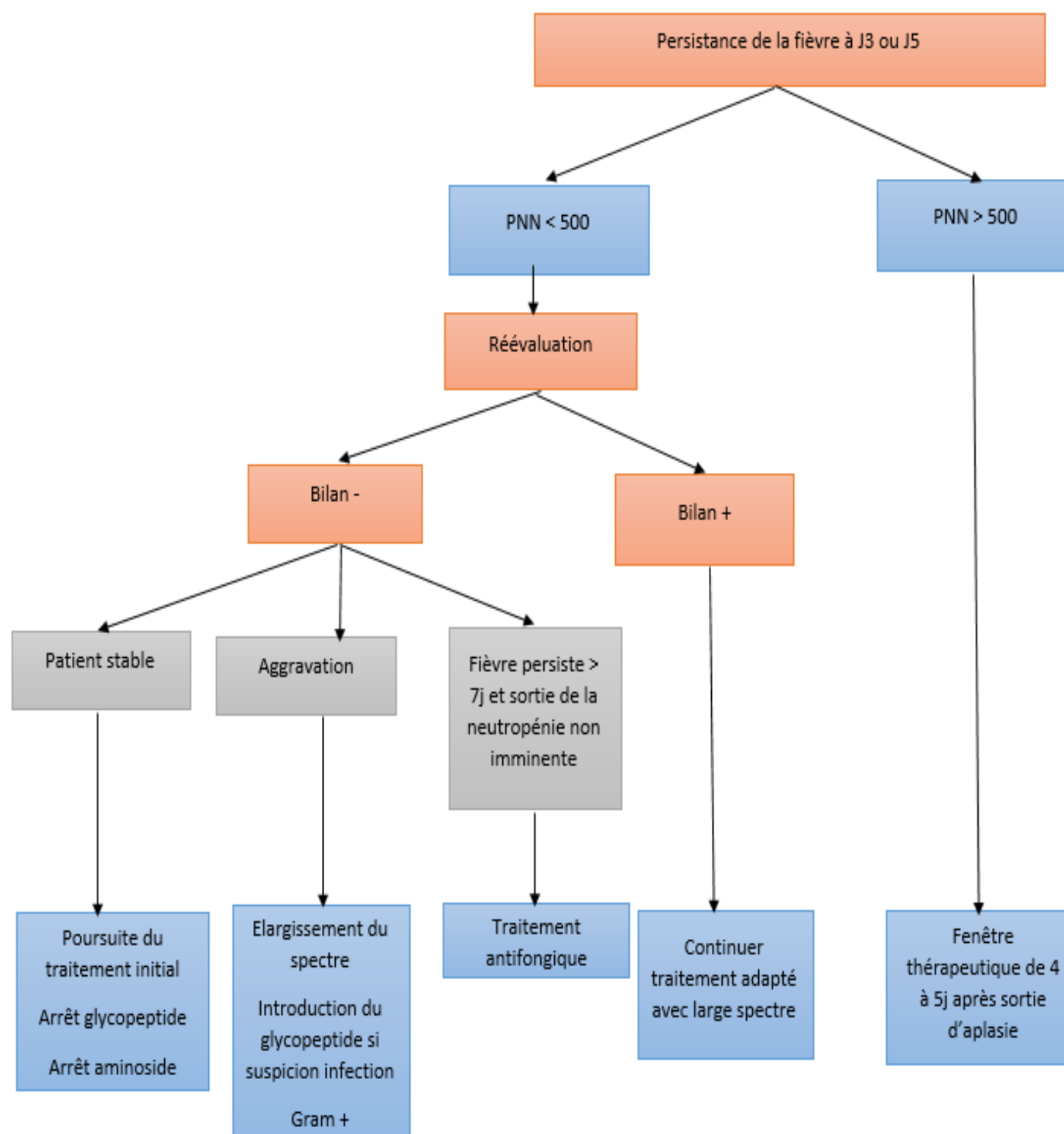


Figure 9: CAT devant la persistance de la fièvre[26].

MATERIEL

ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, descriptive et analytique des épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie, survenant chez des patients adultes, en cours de traitement pour une hémopathie maligne dans le service de médecine interne et onco-hématologie du centre hospitalier et universitaire Hassan II de Fès ; au cours d'une période de deux ans (2017–2018) ; cas diagnostiqués en ambulatoire et en cours d'hospitalisation.

II. Critères d'inclusion :

- Patients adultes, suivis et traités par chimiothérapie dans le service de médecine interne et onco-hématologie du CHU Hassan II à Fès.
- Neutropénie objectivée soit en ambulatoire par un bilan de suivi ou pré-chimio, soit au cours d'hospitalisation par un bilan de surveillance.
- Fièvre ou signes infectieux constatés à domicile par le patient lui-même ou par tout personnel de soins consulté par le patient.

III. Critères d'exclusion :

- Tout dossier avec manque d'information.
- Tout patient perdu de vue au cours de la période d'étude.
- Tout patient transféré à un autre hôpital ou autre service en période d'étude.

IV. Objectifs :

Les objectifs de notre travail sont :

D'élaborer un profil clinique, paraclinique et thérapeutique des patients présentant une neutropénie fébrile post chimiothérapie suivi pour hémopathie maligne au niveau du service de médecine interne et onco-hématologie au CHU Hassan II de Fès.

D'étudier la conformité de leur prise en charge avec les recommandations usuelles internationales.

V. Méthodes :

- Recueil des données en se basant sur une fiche d'exploitation. (Annexe 2)
- Analyse statistique : recueil des données sur tableau Excel 2016 et analyse multivariée selon le logiciel SPSS en collaboration avec le service d'épidémiologie de la faculté de la médecine et la pharmacie de Fès.

RESULTATS

Etude descriptive :

I. Caractéristiques générales de la population étudiée :

Allant de la période entre le 1er janvier 2017 jusqu'à 31 décembre 2018 on a inclus 67 patients hospitalisés pour NPF dont 45 étaient en 2017 avec un pourcentage de 57% et 34 en 2018 avec un pourcentage de 43%.

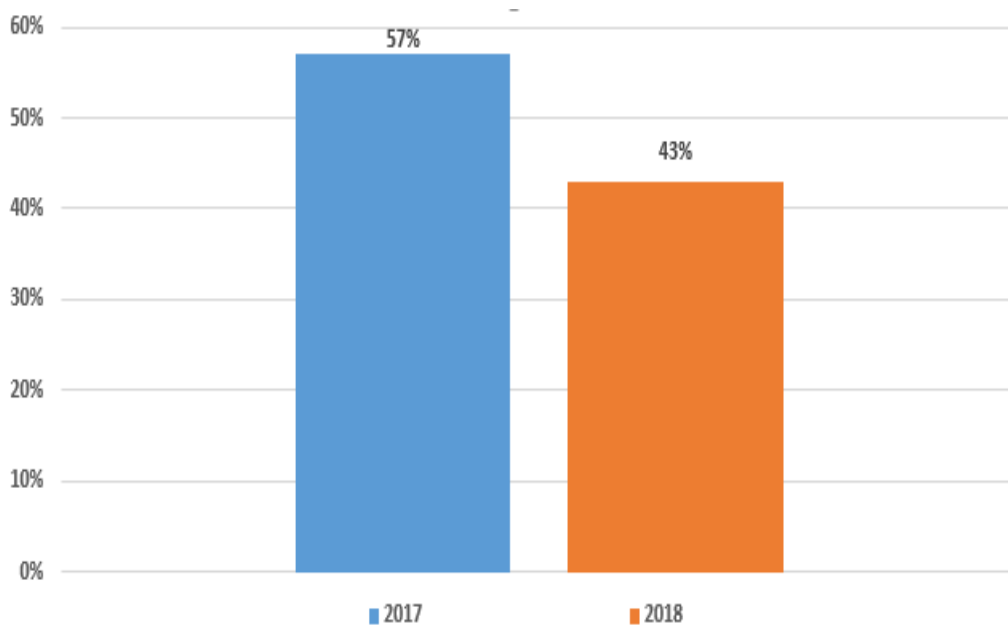


Figure 10: Répartition des cas de NPF en fonction de l'année d'hospitalisation.

A- l'âge :

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 17 ans et 75 ans avec une moyenne de 41,05 ans, un écart type à 17,33 et une médiane de 38 ans.

B- Le sexe :

Chez les patients ayant présenté une neutropénie fébrile, on note que 36 cas sont des femmes avec un pourcentage de 54% et 31 cas sont des hommes, soit un pourcentage de 46%.

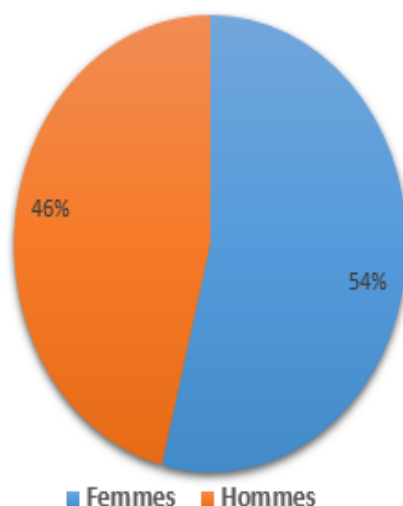


Figure 11: Répartition des cas de NPF en fonction du sexe.

C– Le statut familial

Dans notre série 41 patients sont mariés soit de 61%, les célibataires représentent 25 cas (37%).

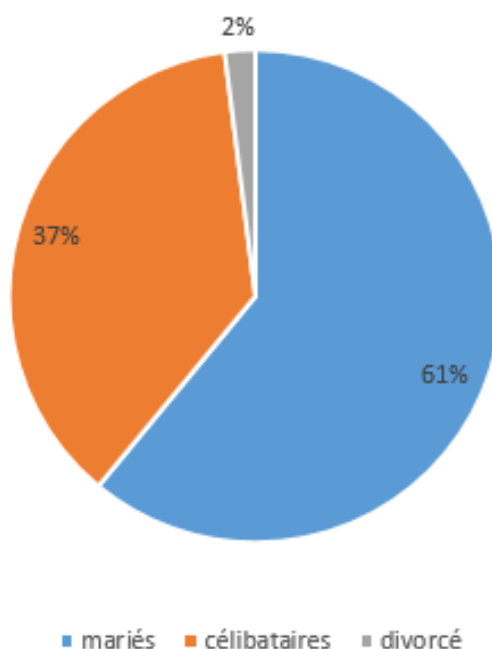


Figure 12: Répartition des cas de NPF en fonction du statut familial.

D– L'origine géographique :

L'origine de nos patients est variable. 16 patients proviennent d'un milieu rural soit 24% des cas, et 51 patients proviennent du milieu urbain soit 76% des cas.

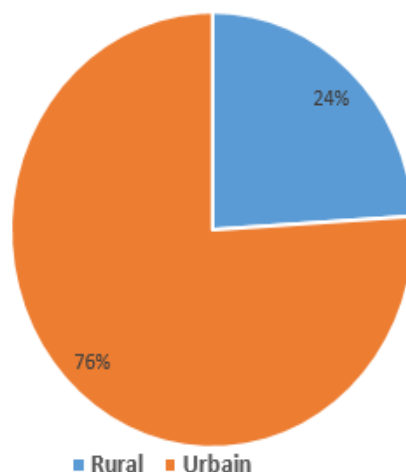


Figure 13: Répartition des cas de NPF selon l'origine géographique.

E– La couverture sociale :

Chez nos patients on a noté qu'ils ont tous une couverture sociale dont :

- RAMED chez 57 cas soit 84% ;
- CNSS chez 3 cas soit 5% ;
- CNOPS chez 5 cas soit 8% ;
- Assurance privée chez 2 cas soit 3%.

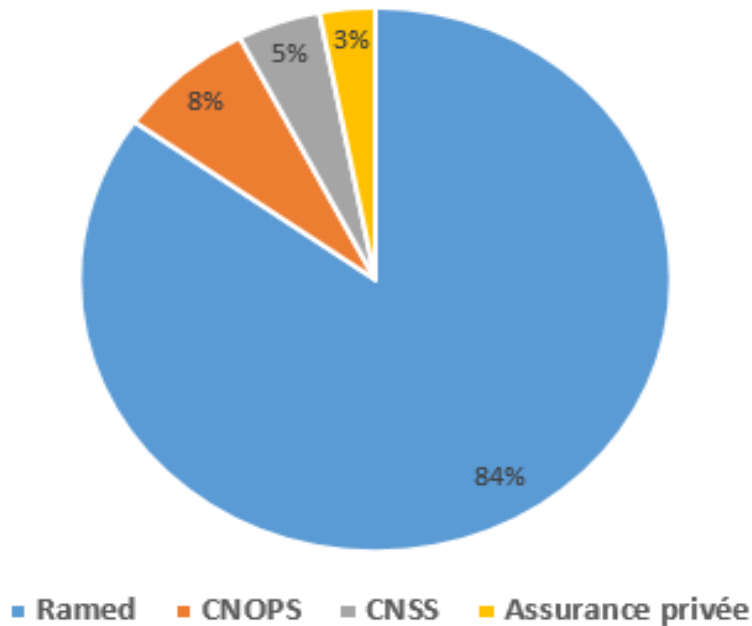


Figure 14: Répartition des cas de NPF selon la couverture sociale.

II. Antécédents :

1. Comorbidités :

- Diabète : 4 de nos patients avaient un diabète type II soit un pourcentage de 6% ,3 parmi eux sont sous insulinothérapie et les 2 autres sont sous anti diabétiques oraux.
- Insuffisance rénale : on a noté un seul cas soit un pourcentage de 1,5%.
- Insuffisance hépatique : chez un seul cas soit 1,5%.
- Insuffisance cardiaque : on a noté la présence de 2 cas d'insuffisance cardiaque soit 3%.
- Tuberculose : 4 de nos patients soit 6% avaient une tuberculose pulmonaire dans leur ATCD déclaré guéri.
- Hypertension artérielle : 4 cas présentant une HTA bien équilibré sous traitement anti hypertenseur soit 6%.

- g. BPCO : parmi nos patients il existait un patient qui présente un BPCO sous traitement mal équilibré soit 1,5%.
- h. Kyste hydatique du foie : il y avait une seule patiente qui présente un kyste hydatique du foie.

Tableau 3: Répartition des comorbidités des patients admis pour NPF.

Comorbidité	Nombre de cas	Pourcentage
Diabète	4	6%
Insuffisance rénale	1	1,5%
Insuffisance hépatique	1	1,5%
Insuffisance cardiaque	2	3%
Tuberculose	4	6%
HTA	4	6%
BPCO	1	1,5%
Kyste hydatique du foie	1	1,5%

2. ATCD de NPF :

Dans notre série on note que 50 cas ont présenté un seul épisode qui est l'épisode actuel avec un pourcentage de 74,5%, et 17 cas ont présenté en moins 2 épisodes avant notre étude (25,5%).

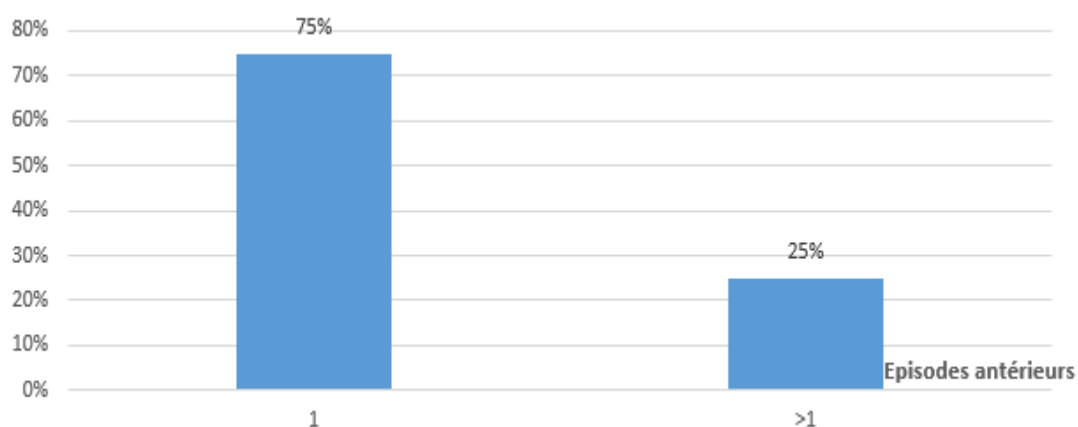


Figure 15: Répartition des épisodes antérieurs de neutropénie fébrile.

III. Facteurs induisant la NPF :

1. L'hémopathie sous-jacente :

Chez les 67 patients ayant présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, la maladie sous-jacente était représentée par les hémopathies aiguës chez 21 cas soit 32%, Tandis que les hémopathies chroniques étaient notées chez 46 cas soit 68% des cas.

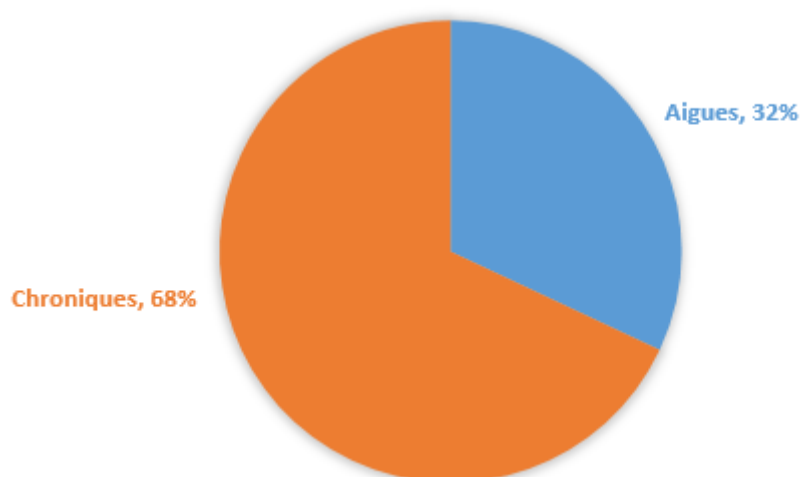


Figure 16: Répartition des cas de NPF selon le type d'hémopathie.

- Pour les hémopathies aiguës, il s'agit de :
 - Leucémie aigüe lymphoïde (LAL) chez 13 patients soit 19% ;
 - Leucémie aigüe myéloïde (LAM) chez un seul cas soit 2% ;
 - Lymphome de Burkitt chez 4 cas soit 6% ;
 - Lymphome lymphoblastique chez 3 cas soit 5%.

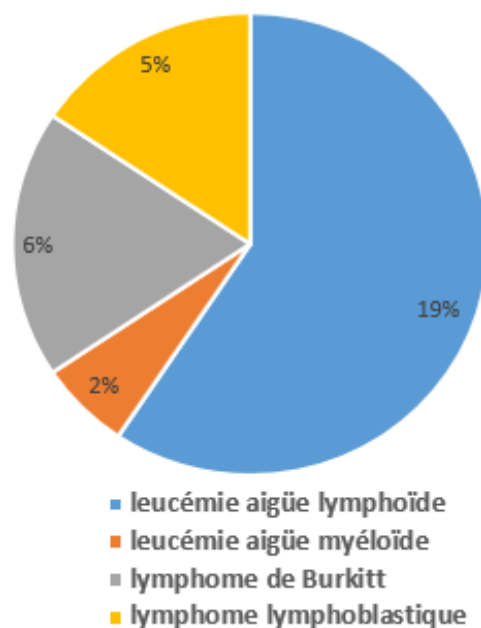


Figure 17: Répartition des hémopathies aiguës chez les cas de NPF.

- Dans les hémopathies chroniques on a :
- LNH chez 17 cas soit 25% ;
 - Maladie de Hodgkin chez 7 cas soit 10% ;
 - Aplasie médullaire chez 8 cas soit 12% ;
 - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez 5 cas soit 7% ;
 - Myélome multiple (MM) chez 4 cas soit 6% ;
 - Syndrome myélodysplasique chez un seul cas soit 2% ;
 - Leucémie myéloïde chronique (LMC) chez 3 cas soit 5% ;
 - Lymphome indolent chez un seul cas soit 2%.

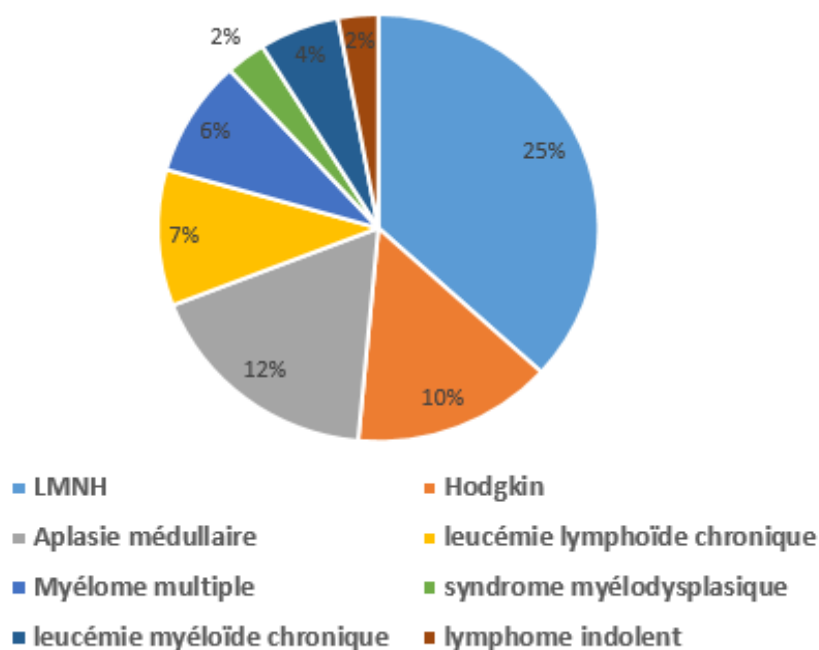


Figure 18: Répartition des hémopathies chroniques chez les cas de NPF.

2.Caractéristiques des traitements chimio thérapeutiques reçus :

Chez 12 cas (18%) l'épisode de NPF ; sujet d'étude ; est survenu après la 1ère cure de leurs protocoles de chimiothérapie.

Cinquante-cinq patients (82%) sont déjà traités par une ou plusieurs lignes(s) de traitement.

Le nombre moyen de cures de chimiothérapie antérieures étant de 5, allant de 1 cure à 12 cures.

Les différents protocoles de chimiothérapie délivrés sont détaillés dans le tableau suivant : (Tableau 4)

Tableau 4: Les différents protocoles de chimiothérapie ayant reçu par les patients neutropéniques.

Protocole de chimiothérapie	Nombre de cas
GRALL 2005/2014	12(18%)
RCHOP/CHOP/CHOEP	10 (15%)
BEACOPP	5 (7,5%)
CAPPIZZI	4 (6%)
ESHAP/RESHAP	7 (10,5%)
RFC	4(6%)
Protocole Burkitt	3 (4,5%)
CDT	3 (4,5%)
DHAOX/RDHAOX	3 (4,5%)
HYDREA	2 (3%)
IMATINIB	2 (3%)
ICE	1(1,5%)
MPT	1(1,5%)
VIDAZA	1(1,5%)
GEMOX	1(1,5%)

Les huit cas restants (11,5%) correspondent à ceux ayant l'aplasie médullaire.

3. Lieu de traitement :

Quarante-six de nos patients ont reçu leur traitement en hospitalisation soit 69% des cas, 19 patients l'ont reçu à l'hôpital de jour (28%) et 2 patients à domicile (3%).

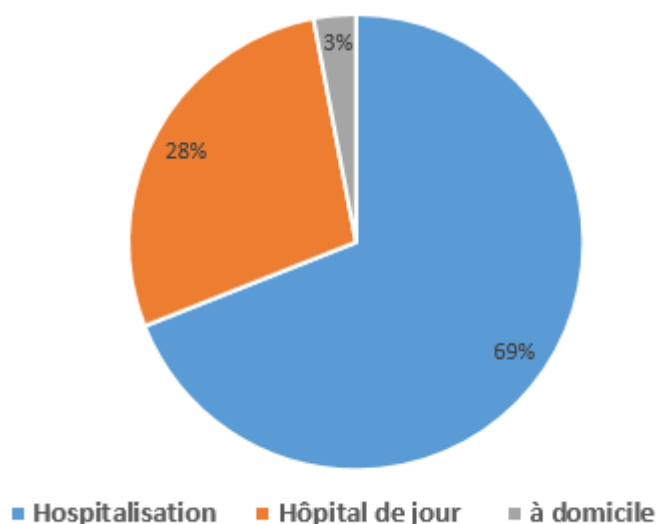


Figure 19: Répartition des cas de NPF en fonction du lieu de traitement.

4. Prophylaxie par facteur de croissance :

Dans notre série 9 cas ont bénéficié d'une prophylaxie primaire soit 13%, et 42 cas (63%) l'ont reçu en prophylaxie secondaire dont 4 patients reçoivent la forme retard par pegfilgrastim.

5. Traitement antibactérien et antiviral prophylactique :

La prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis Jirovecii* par sulfaméthoxazole–triméthoprim est prescrite chez 35 patients (52%) à raison de 3 prises par semaine. Et celle par la ciprofloxacine (500mg/jour) et l'antifongique (fluconazole) est prescrite chez 88% des patients.

Concernant le traitement prophylactique antiviral contre les réactivations de VZV et HSV, 11 patients (16%) ont reçu un traitement prophylactique par aciclovir.

Tableau 5: Répartition des cas de NPF en fonction du traitement prophylactique reçu.

Traitement prophylactique	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Sulfaméthoxazole– triméthoprim	35	52
Ciprofloxacine	59	88
Fluconazole	59	88
Aciclovir	11	16

6. Mesures d'hygiène et d'isolement :

Dès l'admission, le patient neutropénique doit bénéficier de la mise en place d'un isolement protecteur.

Cet isolement est défini par l'ensemble des mesures visant à protéger le patient de toute contamination infectieuse exogène, et consiste en un isolement géographique signalisé et un isolement contact (avec gestion spécifique du matériel, des déchets, et de l'environnement ... comme par exemple le port de masques, gants et surblouses au contact du malade).

Sa prescription et sa levée sont médicales et doivent être tracées dans le dossier. Il existe des mesures additionnelles à cet isolement protecteur si la neutropénie est inférieure à 100 élément/mm³. Les recommandations de cet isolement protecteur selon le guide de la Société Française de l'Hygiène Hospitalière (SF2H) sont détaillées dans l'annexe 4.

Malheureusement ces mesures ne sont pas bien respectées suite à des problèmes de limitations des chambres d'isolement. Par contre des conseils ont été bien expliqués aux patients tels que le port de bavette, l'application de l'eau de javel sur les sanitaires avant et après l'utilisation, ainsi que le lavage des mains et la limitation des visites familiales.

7. Délai entre dernière cure et NPF :

La durée moyenne de survenue de la NPF après chimiothérapie chez nos patients est de 7,31 jours $\pm$ 8,76, la médiane est de 4 jours.

IV. Présentation clinique :

1. La fièvre :

Dans notre série la fièvre est notée chez tous les patients avec des degrés différents :

- une $T > 40^{\circ}\text{C}$ chez 13 cas soit 19%
- $38,5 < T < 40^{\circ}\text{C}$ chez 31 cas soit 46,5%
- $37,5 < T < 38,5^{\circ}\text{C}$ chez 14 cas soit 21%
- $36,5 < T < 37,5^{\circ}\text{C}$ chez 9 cas soit 13,5%

2. Signes cliniques :

Dans notre étude, 16 patients ont présenté une forte suspicion clinique d'infection dont 6 cas sont admis en état de choc avec détérioration de l'état neurologique et 3 cas ont présenté des signes d'infection de la voie veineuse.

Sinon, les autres signes cliniques évoqués à l'examen clinique ne sont pas spécifiques à l'infection et ils sont représentés par :

- Signes cliniques respiratoires :

Il s'agit de la toux chez 4 cas ; 2 cas ont présenté une toux productive et 2 cas une toux sèche, une polypnée est objectivée chez 4 cas.

- Signes cliniques digestifs :

Les symptômes sont représentés essentiellement par des diarrhées chez 5 cas, des douleurs abdominales et des vomissements chez 5 cas.

- Signes cliniques Cutanéomuqueux :

Il s'agissait de la mucite chez 8 cas.

- Signes cliniques urinaires :

Chez 5 cas, il s'agissait des signes d'irritation vésicales avec des brûlures mictionnelles et dysurie.

Chez 20 cas aucun signe clinique n'a été décelé. .

V. Les examens paracliniques :

1. NFS :

Toutes les neutropénies sont objectivées sur une NFS. La valeur de l'hémoglobine varie entre 1,6 g/dl à 12,1 g/dl, celui des plaquettes variait entre 1000 et 213000 élément/mm³, et celui des globules blancs entre 50 et 6000 élément/mm³, avec :

Un chiffre de PNN qui varie entre 0 et 1000 élément/mm³.

➔ Grade OMS des PNN ($\times 10^3$ élément/mm³) :

Grade 4: $PNN < 0,5$ chez 50 cas (74,5%) ;

Grade 3: $0,9 < PNN \leq 0,5$ chez 16 cas (24%) ;

Grade 2: $1,4 < PNN \leq 1$ chez 1 seul cas (1,5%).

Tableau 6: Répartition des cas de NPF en fonction du grade OMS pour PNN.

<i>Grade OMS pour PNN</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Grade 1</i>	0	0
<i>Grade 2</i>	1	1,5
<i>Grade 3</i>	16	24
<i>Grade 4</i>	50	74,5

2.CRP initiale :

Elle est revenue positive chez 61 cas, variant entre 28 et 441 mg/L :

- chez 44 cas, la CRP est supérieur à 100 mg/L ; soit 66% des cas ;
- chez 17 cas, le taux de CRP est compris entre 28 et 100 mg/L ; soit 25% des cas ;
- et seuls 6 cas ont une CRP inférieur à 20 mg/L ; soit 9% des cas.

Tableau 7: Répartition des cas de NPF en fonction du taux de la CRP initiale.

<i>Taux de CRP (mg /l)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>>à 100</i>	44	66
<i>20<CRP<100</i>	17	25
<i><20</i>	6	9

3.Pro calcitonine :

Est réalisé chez 15 cas soit 22% des cas ; revenue supérieure à 2 µg/l chez 3 cas, inférieur à 2µg/l chez 10 cas et négative chez 2 cas.

4. Hémoculture :

Les hémocultures sont réalisées à chaque pic fébrile chez 59 cas. Elles sont revenues négatives chez 70% des cas. Chez seulement 12 cas les hémocultures sont revenues positives soit (18% des cas). Les germes retrouvés sont :

- *Klebsiella pneumoniae* chez 2 cas ;
- *Staphylococcus aureus* chez 3 cas ;
- *Escherichia Coli* (E. Coli) chez 5 cas ;
- *Pseudomonas Aeruginosa* chez 1 seul cas ;
- *Candida krusei* chez un seul cas.

Tableau 8: Germes identifiés par hémoculture.

<i>Germe identifié</i>	<i>Nombre de cas</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Escherichia Coli</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1
<i>Candida krusei</i>	1

5. Radiographie thoracique :

Elle est demandée à chaque épisode fébrile dans le cadre du bilan infectieux. Dans notre étude 16 cas fébriles sont attribués à une infection respiratoire suspectée sur des signes radiologiques.

Les anomalies radiologiques objectivées sont classées selon s'ils s'agissaient d'un foyer alvéolaire localisé, diffus ou d'un épanchement pleural :

- Un foyer alvéolaire localisé est retrouvé chez 6 cas : il s'agit d'un foyer parenchymateux du lobe inférieur droit et d'un foyer parenchymateux du lobe moyen. Un foyer sur une caverne antérieure est retrouvé chez un seul cas.

- Une Pneumopathie interstitielle chez 3 cas.

6. ECBU :

Il est réalisé chez 57 cas soit 85% des patients. Une infection urinaire est objectivée chez 13 patients soit 19, 5% des cas. Alors que 44 prélèvements d'ECBU sont revenus stériles.

Les différents germes isolés sont représentés dans le tableau ci-dessous :
(Tableau 9)

Tableau 9: Germes identifiés par ECBU.

Germe isolé	Nombre de cas
<i>Escherichia Coli</i>	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1

7. Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) :

Est réalisé chez 15 cas soit 22,5%, revenu positif chez 6 cas soit 9% des cas.

Le tableau suivant montre les différents germes isolés : (Tableau 10)

Tableau 10: Germes identifiés par ECBC.

Germe isolé	Nombre de cas
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	2
<i>Candida Albicans</i>	2
<i>Pneumocystis Jirovecii</i>	2

8.Sérologie aspergillaire :

Est réalisée chez 24 cas soit 36% des patients, revenu positive chez 1 seul cas.

9.Ecouvillonnage :

Est réalisé chez 4 cas, revenu positif à *Pseudomonas Aeruginosa* chez un seul cas.

10. Parasitologie et virologie des selles :

Sont demandées à chaque fois que le patient présente une diarrhée. Ainsi elles sont réalisées chez 18 cas, soit 27% des patients. Elles sont revenues positives à *Clostridium difficile* chez 2 cas (3%).

VI. Prise en charge thérapeutique :

A.Immédiate :

1. Symptomatique :

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique fait de la réhydratation avec ration de base et supplémentation électrolytique en fonction des besoins. Un traitement anti pyrétique par le Paracétamol à chaque pic fébrile a été démarré.

2. Curative :

Après avoir réalisé des prélèvements bactériologiques et sans en attendre les résultats, une antibiothérapie parentérale a été immédiatement entreprise chez tous les patients :

- Céphalosporine de 3eme génération (C3G) chez 45 cas (67%) : en monothérapie chez 16 patients et en association chez 29 patients ;
- Glycopeptide chez 4 cas (6%) : seul chez 2 cas et en association chez 2 cas ;

- Pénicilline chez 5 cas (7,5%) : seul chez un seul cas et en association chez 4 cas ;
- Quinolone chez 10 cas (15%) : seul chez 4 cas et en association chez 6 cas ;
- Carbapénème chez 3 cas (4,5%).

Le tableau ci-dessous résume les différents antibiotiques administrés : (Tableau 11)

Tableau 11: Les molécules d'antibiothérapie administrées en 1^{ère} ligne.

Famille d'antibiotique	Nombre de cas	Pourcentage
<u><i>Pénicillines :</i></u>	5	7,5%
En monothérapie	1	
En association avec :		
Teicoplanine	1	
Aminoside	1	
Nitro-imidazolé	1	
Antiviral	1	
<u><i>C3G :</i></u>	45	67%
En monothérapie	16	
En association avec :		
Glycopeptide	12	
Quinolone	10	
Nitro-imidazolé	7	
Aminoside	6	
Antifongique et antiviral	4	
<u><i>Quinolones</i></u>	10	15%
En monothérapie	4	
En association avec :		
Aminoside	1	
Teicoplanine	1	
Nitro-imidazolé	1	
Antifongique	3	
<u><i>Glycopeptides :</i></u>	4	6%
En monothérapie	2	
En association avec :		
Nitro-imidazolé	1	
Antifongique	1	
<u><i>Carbapénèmes :</i></u>	3	4,5%

B. Réévaluation :

1. Après 48h :

a. Clinique :

Le contrôle à j 2 d'antibiothérapie a montré que :

- 2 patients ont marqué l'apyrexie et la sortie d'aplasie ;
- 63 patients sont encore neutropéniques et fébriles ;
- 2 patients sont décédés.

b. Paraclinique:

Sur le plan paraclinique on note que 49 patients ont toujours un taux de PNN inférieur à 500 élément /mm³ soit un grade OMS de PNN à 4.

Quatorze cas (21%) ont amélioré légèrement leurs PNN avec un grade OMS à 3.

Et seulement 2 cas qui ont marqué une sortie d'aplasie avec un taux de PNN dépassant 1000 élément/mm³.

Du côté marqueur d'infection « CRP » on note que 34 de nos patients (51%) ont une CRP toujours supérieure à 100 mg/l.

Vingt-cinq cas (37,5%) ont la CRP comprise entre 20 et 100 mg/l, et seulement 6 patients qui ont une CRP négative.

c. Antibiothérapie de 2ème ligne:

Au total 37 patients (55%) ont eu un changement du traitement antibiotique empirique pour un traitement de 2ème ligne.

Une escalade thérapeutique est réalisée pour 33 patients :

- 28 patients ont eu un élargissement du spectre Gram-négatif par : carbapénème chez 17 patients, ceftazidime chez 7 patients, ajout d'une quinolone chez 4 patients.
- 5 patients (7,4%) ont eu un élargissement du spectre Gram-positif :
- 1 patient par ajout de la vancomycine.

- 4 patients par ajout d'un aminoglycoside.
- 2 patients (3%) par ajout d'un antifongique.

Une désescalade thérapeutique est réalisée pour 2 patients en raison avec une amélioration clinique.

Les différents changements antimicrobiens lors de l'escalade et la désescalade thérapeutique pendant la 2eme ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau suivant : (Tableau 12)

Tableau 12: Les différents changements d'antibiothérapie réalisés en 2^{ème} ligne.

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre de cas
2 ^{ème} ligne	Escalade thérapeutique :	33 (49%)
	<u>Elargissement de la couverture Gram négatif :</u>	28(42%)
	Changement pour Carbapénème	17
	Traitement antérieur :	
	Ceftriaxone	2
	Ceftriaxone+ lévofloxacine	5
	Ceftriaxone+ aminoside	2
	Ceftriaxone+ Nitro-imidazolé	2
	Ceftriaxone+ antifongique	1
	Lévofloxacine	1
	Teicoplanine	2
	Ceftazidime	2
	Changement pour Ceftazidime :	7
	Traitement antérieur :	
	Ceftriaxone	1
	Ceftriaxone+ lévofloxacine	2
	Ceftriaxone+ aminoside	1
	Ceftriaxone+ Nitro-imidazolé	1
	Ceftriaxone+ aciclovir	2
	Ajout de quinolone :	4
	Traitement antérieur	
	Ceftriaxone	2
	Tazocilline	2
	<u>Elargissement de la couverture Gram-positif :</u>	5(7,5%)
	Ajout de Vancomycine	1
	Ajout d'aminoglycoside	4
	<u>Désescalade thérapeutique :</u>	2(3%)
	<u>Changement pour pénicilline :</u>	1
	Traitement antérieur : Ceftriaxone	
	<u>Changement pour Ceftriaxone :</u>	1
	Traitement antérieur : Carbapénème	

2. Au 5^{ème} jours:

a. Clinique:

Après 5 jours d'antibiothérapie on note que 13 patients (20%) ont marqué la guérison totale alors que 44 patients sont toujours en neutropénie fébrile, on note aussi à ce stade le décès de 6 autres patients.

b. Paraclinique:

La sortie d'aplasie est marquée chez 15 patients (22%), alors que 44 patients (66%) sont toujours neutropéniques ; 25 parmi eux ont un grade OMS pour PNN à 4.

On a noté que 20 patients (30%) ont toujours une CRP supérieure à 100 mg/l.

c. Antibiothérapie de 3^{ème} ligne :

Nous avons identifié 11 cas soit 16,4% des patients qui ont bénéficié d'un changement du traitement antibiotique empirique pour un traitement de 3^{ème} ligne.

Sept patients ont eu une escalade thérapeutique avec élargissement du spectre Gram-négatif par changement vers carbapénème.

La désescalade thérapeutique est jugée nécessaire chez 4 patients.

Les différents changements antimicrobiens de 3^{ème} ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau suivant. (Tableau 13)

Tableau 13: Les différents changements d'antibiothérapie réalisés en 3^{ème} ligne.

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre de cas
3 ^{ème} ligne	<u>Escalade thérapeutique :</u>	7(10,5%)
	<u>Changement pour Carbapénème</u>	
	Traitement antérieur :	
	Ceftriaxone	5
	Lévofoxacine	2
	<u>Désescalade thérapeutique :</u>	4(6%)
	<u>Changement pour sulfaméthoxazole-triméthoprim</u>	
	Traitement antérieur :	
	Carbapénème	2
	Ceftriaxone+ lévofoxacine	1
	<u>Changement pour Ceftazidime :</u>	1
	Traitement antérieur : Carbapénème	

3. Au 10^{ème} jours :

a. Clinique :

Au total 24 patients (36%) ont marqué l'apyrexie à ce stade, alors que seulement 16 patients (24%) qui ont gardé encore des signes d'infection.

b. Paraclinique :

Au 10^{ème} jours d'antibiothérapie seulement 14 patients (21%) qui sont toujours en aplasie avec un taux de PNN inférieur à 500 élément /mm³, et 2 patients ont un stade OMS pour PNN à 3.

Le taux de CRP était encore supérieur à 100 mg/l chez 12 patients (18%), compris entre 20 et 100 mg/l chez 4 patients alors que 39 patients ont une CRP négative.

4. Après 10^{ème} jours :

Après 10 jours d'évolution on note la guérison totale de 7 patients et le décès de 5 patients.

Les autres patients sont toujours soit en aplasie ou présentent des signes d'infection active.

5. Durée de la neutropénie :

Dans notre série, la durée moyenne de la neutropénie est de 9,25 jours $\pm$ 6,79, avec une médiane de 8 jours, et des extrêmes allant de 2 à 40 jours. Les épisodes sont répartis selon la durée totale de la neutropénie. On a considéré que l'épisode est de courte durée quand la durée ne dépasse pas 7 jours, et de longue durée quand la neutropénie dure plus de 7 jours. Ainsi on a obtenu :

- 32 épisodes sont de courte durée dont 11 cas sont décédés et 1 cas est transféré vers un autre service ;
- 35 épisodes sont de longue durée dont 6 cas sont décédés et 3 cas sont transférés vers un autre service.

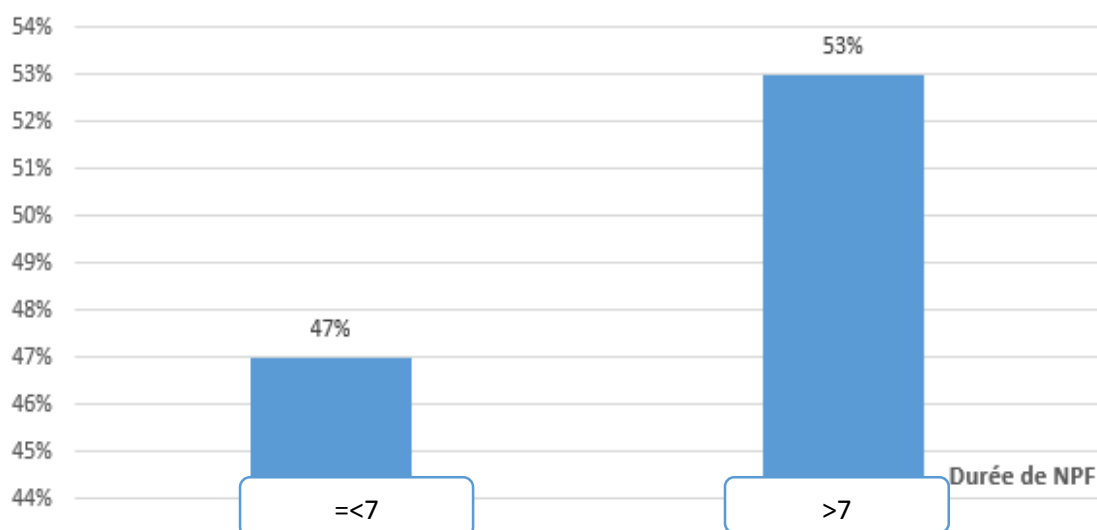


Figure 20: Répartition des cas de NPF en fonction de la durée de celle-ci.

VII. Evolution :

1– Guérison :

L'évolution est favorable chez 46 cas de neutropénies fébriles soit 69%.

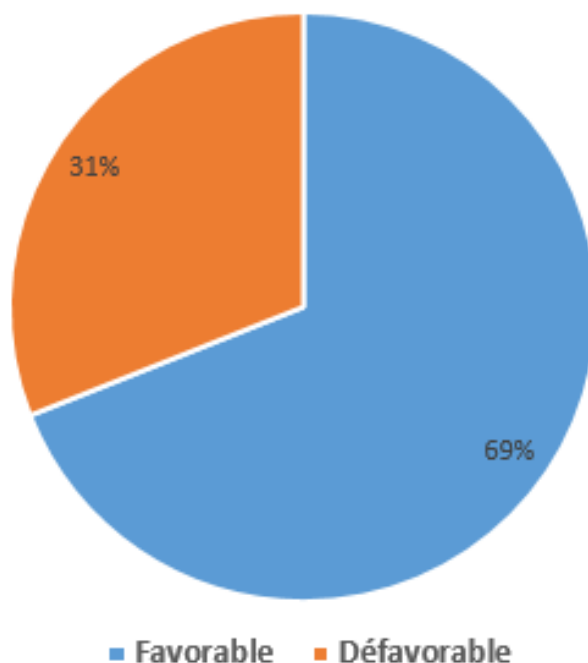


Figure 21: Répartition des cas de NPF en fonction de l'état clinique.

2– Décès :

Dix-sept patients sont décédés lors de leur hospitalisation soit 25%.

La moyenne d'âge des patients décédés est de 44,58 ans+/-19,31, la médiane est de 37 ans avec des extrêmes d'âge de 17 à 75 ans.

Cinq d'entre eux ont présenté des comorbidités :

- Deux diabétiques ;
- Un seul patient ayant un BPCO mal équilibré ;
- Un patient ayant une hypertension artérielle ;
- Et un autre avec insuffisance hépatique.

Cinq patients sont suivis pour hémopathie aigue : 4 pour LAL et un seul cas suivi pour lymphome lymphoblastique.

Douze patients sont suivis pour hémopathie chronique : 3 cas de LNH, 4 cas de MM, 2 cas de la maladie de hodgkin, 2 cas d'aplasie médullaire et un seul cas de LMC.

Six patients ont un antécédent préalable de neutropénie fébrile.

Il s'agit de la première ligne de traitement chimiothérapeutique pour 4 cas de décès, la 2eme pour 10 cas et la 3eme pour 3 cas.

Trois patients ont bénéficié d'une prophylaxie primaire par GCS-F et 8 patients l'ont reçu en prophylaxie secondaire alors que 6 patients ne l'ont pas reçu.

Le décès est survenu après une moyenne de 8 jours+/- 6,14 d'hospitalisation avec des extrêmes allant de 2 à 20 jours.

Les causes de décès sont comme suivies :

➤ Décès après 48 heures :

Deux cas après 48 heures d'hospitalisation. Un de ces patients est admis avec des signes de crise d'insuffisance respiratoire aigüe suite à un BPCO, l'autre est admis dans un tableau de sepsis sévère, et sont décédés par choc septique.

➤ Décès entre 3eme et 5eme jours :

Six cas entre le 3eme et 5eme jour. 4 cas ont développé un choc septique, un patient est décédé suite à un syndrome hémorragique massif et un autre suite à un coma et détérioration de son état neurologique.

➤ Décès après la 2eme semaine :

Neuf cas de décès sont survenus après la 2eme semaine d'hospitalisation, 4 cas suite à un choc septique malgré une antibiothérapie adaptée, 2 cas suite à un syndrome hémorragique, 2 cas suite à un accident vasculaire cérébral et détérioration de l'état neurologique, et un seul cas suite à une insuffisance hépatique sévère et coma profond.

3- Transfert vers autre service :

Quatre patients soit (6%) sont transférés vers un autre service, dont 2 cas à la réanimation chirurgicale pour prise en charge adéquate de leur état critique et les deux autres patients sont transférés aux urgences : unité de réanimation (salle de déchoquage) pour prise en charge de leurs états de choc.

Etude analytique :

Nous avons réalisé une étude analytique comparant dans un 1er temps les données du Groupe A (patients survivants, $n = 50$) et du Groupe B (patients décédés, $n = 17$), et dans un 2eme temps ceux des groupes A' (patients avec $\text{PNN} > 500$ élément/ mm^3 , $n=50$) et B' (patients avec $\text{PNN} < 500$ élément/ mm^3 , $n=17$).

I. Etude survivants versus décès :

1.Caractéristiques épidémiologiques :

Tableau 14: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les Groupes A ($n = 50$) et B ($n = 17$).

Caractéristiques	A	B	<i>p</i>
Age	39,86(70-17)	44,58(75-17)	0,27
Sexe : F	27	9	0,43
M	23	8	

2.Caractéristiques oncologiques :

Tableau 15: Comparaison des caractéristiques oncologiques entre les Groupes A ($n = 50$) et B ($n = 17$).

Caractéristiques	A	B	<i>p</i>
Type d'hémopathie :			
*aigue	16	5	0,11
*chronique	34	12	
Ordre de la cure :			
1 ^{er} cure	10	4	0,82
2eme cure	5	10	
3eme cure ou plus	35	3	
Récidive de la NPF	11	6	0,52
Délai moyen entre cure et NPF	6,91	8,41	0,41

3. Données cliniques :

Tableau 16: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Température :			
>40°C	11	2	0,031
<40°C	39	15	
Grade OMS à l'admission :			
OMS 4	0	4	0,032
OMS 3	5	2	
OMS 2	20	12	
OMS 1	25	0	

4. Données biologiques :

Tableau 17: Comparaison des caractéristiques biologiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).

Caractéristiques	A	B	P
Taux de PNN :			
<500 élément/mm ³	38	12	0,0001
>500 élément/mm ³	12	5	
Taux de plaquettes(élément/mm ³) :			
>20 000	36	6	0,0001
<20 000	14	11	
Taux d'hémoglobine :			
<5 g/dl	5	3	0,03
>5 g/dl	45	14	
CRP > 100 mg/l	29	15	0,0001

5. Données thérapeutiques :

Tableau 18: Comparaison des données thérapeutiques entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Escalade thérapeutique à 48h d'ATB	28	9	0,0001
Traitement par G-CSF	34	11	0,0001

6. Durée de la NPF :

Tableau 19: Comparaison de la durée de la NPF entre les Groupes A (n = 50) et B (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Courte =< 7 jours	21	11	0,0001
Longue > 7 jours	29	6	

➔ En comparant les groupes des survivants versus celui des décès ; ce qui est relié significativement au décès c'est la profondeur de la neutropénie et l'élévation de la CRP de même que la non réponse à la 1^{ère} ligne d'antibiothérapie.

Ce qui explique que le décès dans notre série survient chez des patients très infectés.

II. Etude PNN > 500 élément/mm³ versus PNN < 500 élément/mm³ :

1. Caractéristiques épidémiologiques :

Tableau 20: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	P
Age	40,04(70-17)	44,05(75-17)	0,16
Sexe : F	28	8	0,62
M	22	9	

2. Caractéristiques oncologiques :

Tableau 21: Comparaison des caractéristiques oncologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Type d'hémopathie :			
Aigue	18	3	0,10
Chronique	32	14	
Ordre de la cure :			
1 ^{er} cure	11	4	0,83
2 ^{eme} cure	7	0	
3 ^{eme} cure ou plus	32	13	
Récidive de la NPF	15	2	0,52
Délai moyen entre cure et NPF (jour)	7	8,29	0,41

3. Données cliniques :

Tableau 22: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Température :			
>40°C	11	2	0,014
<40°C	39	15	
Grade OMS à l' admission :			
OMS 4	3	1	0,028
OMS 3	4	3	
OMS 2	17	3	
OMS 1	26	10	

4. Données biologiques :

Tableau 23: Comparaison des caractéristiques biologiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Taux de plaquettes (élément/mm3) :			
>20 000	29	13	0,0001
<20 000	21	4	
Taux d'hémoglobine :			
<5 g/dl	7	3	0,02
>5 g/dl	43	14	
CRP > 100 mg/l	35	10	0,0001

5. Données thérapeutiques :

Tableau 24: Comparaison de données thérapeutiques entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Escalade thérapeutique à 48h d'ATB	26	11	0,0001
Traitement par G-CSF	33	7	0,0001

6. Durée de la NPF :

Tableau 25: Comparaison de la durée de la NPF entre les Groupes A' (n = 50) et B' (n = 17).

Caractéristiques	A	B	p
Courte =< 7 jours	27	6	0,0001
Longue > 7 jours	23	11	

7. Le Décès :

Tableau 26: Comparaison du nombre des décès entre les groupe A'(n=50) et B'(n=17).

Caractéristiques	A	B	p
Décès	12	5	0,0001

→ En analysant les deux groupes PNN > à 500 élément/mm³ versus PNN < à 500 élément/mm³ nous objectivons que c'est relié significativement à l'atteinte des autres lignes hématologiques ainsi que la CRP augmente et c'est un facteur de risque du décès.

DISCUSSION

I. Discussion concernant la population étudiée :

A. Epidémiologie :

Les neutropénies fébriles consécutives à l'administration d'une chimiothérapie constituent la complication la plus sérieuse des traitements cytotoxiques. C'est une urgence médicale thérapeutique en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. Son incidence varie selon le cancer sous-jacent et le régime chimio thérapeutique utilisé, elle se situerait entre 10 et 57% [70]. En effet, la fréquence de la survenue de NPF reste importante selon les résultats obtenus par les différentes séries de patients traités dans les centres spécialisés, que ce soit dans les pays développés, en voie de développement ou le tiers monde.

Deux études françaises; une menée par l'institut Bergonié de Bordeaux en 2009, [71] et l'autre au niveau du CHD Vendée en 2017, [20] ont montré que 234 patients pour la première sur un effectif de 504 et 49 patients pour la deuxième sur un effectif de 65 ont fait au moins un épisode de NPF soit des incidences de 46% et 66% respectivement.

Une étude menée par une équipe tunisienne au CHU Farhat Hached de Sousse en 2008. Incluant 200 épisodes sur un effectif de 128 a montré que 72% des patients ont eu plus de deux épisodes de NPF [72].

Au Maroc une étude menée au CHU de RABAT en 2017. Sur 99 patients a montré que 17,2 % des patients ont déjà présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile chimio induite [73].

Dans notre série on note que 19 cas ont présenté en moins un épisode antérieur de NPF soit 24% des patients. Ces épisodes inauguraux sont, dans tous les cas survenus avant le début de l'étude ; Aucun patient n'a été comptabilisé à deux reprises dans l'échantillon (cette donnée étant totalement fortuite et ne représente pas un critère d'exclusion).

Tableau 27: Fréquence de survenue d'épisodes de NPF dans les différentes séries d'études.

Série	1 seul épisode de NPF	>1 épisode de NPF
Mappoura et al. 2017[20] (CHD Vendée)	34%	66%
Ghannam et al. 2017[72] (CHU Rabat)	82,8%	17,2%
Dutronc et al. 2009[71] (Institut de Bordeaux)	54%	46%
Gharbi et al. 2008[72] (CHU Tunis)	28%	72%
Notre série	76%	24%

B. Age :

Les différences d'âge constatées dans les séries pourraient être assimilées à la variation des méthodes de sélection et de recrutement des patients. Pourtant, l'âge ne paraît pas être un facteur influençant la survenue de la neutropénie fébrile.

Dans notre série l'âge des patients se situe entre 17 ans et 75 ans avec une moyenne de 40,22 ans $\pm$ 17,33 et une médiane de 38 ans.

Au cours de la série française du CHD Vendée la moyenne d'âge était de 62 ans avec une médiane de 65 ans [20].

Dans la série tunisienne l'âge moyen était de 34 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 75 ans [72].

L'étude marocaine du CHU de Rabat en 2017 a montré une moyenne d'âge de 53 ans [73].

Dans une étude publiée en 2017 réalisée au sein du CHU de Brest en 2014 incluant 123 patients exclusivement d'hématologie la médiane était de 58 ans [74].

Tableau 28: Répartition de l'âge dans les séries.

Série	Moyenne	Médiane	Intervalle
Mappoura et al. 2017[20] (CHD Vendée)	62 ans	65 ans	–
Ghannam et al. 2017[72] (CHU Rabat)	53 ans	–	–
Le Clech et al. 2014[74] (CHU Brest)	–	58 ans	–
Gharbi et al. 2008[72] (CHU Tunis)	34 ans	–	6–75
Notre série	40,22 ans	38 ans	17–75

C. Pathologie sous-jacente :

L'incidence et la gravité des neutropénies fébriles s'accroissent lors la prise en charge de pathologies hématologiques, notamment avec le traitement d'une LAL ou d'un lymphome. Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines. La chimiothérapie des tumeurs solides, en revanche, entraîne des neutropénies de courte durée (3–7 jours) et donc ces dernières sont moins susceptibles de favoriser la survenue de l'infection [75].

Dans notre étude on note que la fréquence de survenu d'épisode de NPF chez les malades présentant une hémopathie chronique est un peu élevée (68,5%) par rapport à ceux présentant une hémopathie aiguë (31,5%).

La particularité de notre étude c'est qu'elle concerne que les patients suivis pour hémopathie maligne exclusivement alors que les autres séries ont étudié la NPF chez tous les patients suivis pour cancer que ce soit cancer solide ou hémopathie maligne.

De ce fait la comparaison des résultats de la fréquence de l'hémopathie aiguë ou chronique s'est faite qu'avec la partie concernant les cancers hématologiques des différentes séries de la littérature.

Suite à cela on note qu'au cours de la série française du CHD Vendée, 35 patients d'hématologie sont admis soit 54% de son effectif d'étude, dont 7 patients sont suivis pour une hémopathie maligne aigue ; soit 20% des hémopathies malignes, et 28 patients sont suivis pour une hémopathie chronique ; soit 80% des hémopathies malignes.

L'étude de l'institut Bérignon de Bordeaux a inclus 28% des patients suivi pour tumeur hématologique, ses auteurs ont exclu les cas de leucémie aigüe.

Vingt et un pourcent des patients inclus dans l'étude tunisienne de Gharbi et al sont suivis pour des lymphomes malins non hodgkiniens.

L'étude marocaine menée au CHU de RABAT en 2017 a inclus 52% des patients suivis pour hémopathie maligne sur un effectif d'étude de 99 patients.

II. Etiologies de la fièvre :

Les épisodes de NPF sont classés selon la classification internationale comme suit :

- Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) : Elles correspondent à la présence d'un ou plusieurs micro-organismes accompagnés ou non de foyers infectieux cliniques. Elles sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies/fongémies, et les foyers infectieux périphériques microbiologiquement documentés.
- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) : Elles sont définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation. Ceci peut être dû à diverses raisons telles que l'utilisation d'une prophylaxie antimicrobienne qui peut rendre les cultures négatives, ou une réponse inflammatoire atténuée qui peut entraîner de faibles échantillons et des prélèvements insuffisants (par exemple, expectoration) pour la culture.

- Les fièvres d'origine inexpliquée ou indéterminée (FOI) : Elles correspondent à la présence d'une fièvre récente et isolée, en l'absence de foyer clinique après un examen clinique minutieux et en l'absence de germe isolé après des prélèvements réalisés d'une façon systématique [76, 77].

Dans notre étude la répartition est de 37% de fièvre microbiologiquement documentée, 24% de fièvre cliniquement documentée sans identification microbiologique et 39% de fièvre d'étiologie indéterminée.

Classiquement, dans la littérature, la répartition est de 30% de documentation microbiologique, 10% de fièvre cliniquement documentée et 60% d'étiologie indéterminée [32].

La part d'identification microbiologique dans notre travail est donc similaire aux données de la littérature. Nous disposons en revanche de trois fois plus de fièvre cliniquement documentée.

Ce résultat pourrait être expliqué par un recours hospitalier plus fréquent pour les patients présentant une symptomatologie associée à la fièvre.

Tableau 29: Etiologies de la fièvre dans les séries.

Série	FCD	FMD	FDI
Mappoura et al. 2017[20] (CHD Vendée)	29%	32%	39%
Ghannam et al. 2017[73] (CHU Rabat)	29,5%	21%	49,5%
Masmoudi et al. 2015[77] (CHU Tunis)	34%	17%	49%
Le Clech et al. 2014[74] (CHU Brest)	44%	21%	35%
Gharbi et al. 2008[72] (CHU Tunis)	78%	12%	10%
Notre série	24%	37%	39%

III. Evaluation de l'épisode fébrile :

A. Signes cliniques et foyers infectieux :

L'évaluation clinique du patient neutropénique pose un problème lourd. On admet à l'unanimité que la fièvre est le premier et souvent l'unique symptôme de l'infection en cas de neutropénie. En effet, on lui incrimine l'absence ou l'atypie de signes cliniques focaux de l'infection par le biais de l'immunosuppression qu'elle entraîne et qui réduit la réponse inflammatoire normale vis-à-vis des micro-organismes invasifs. [75] Dans la démarche étiologique, les investigations cliniques, supposées peu rentables, voient leur intérêt diminuer au profit des prélèvements microbiologiques qui constituent la pierre angulaire du diagnostic.

Cet intérêt réduit porté aux résultats de l'examen clinique se traduit dans les études par une variabilité manifeste de la stratégie d'évaluation clinique adoptée par chaque équipe dans son travail. Les plus acharnés se sont focalisés sur l'identification de foyers cliniques à travers une approche syndromique, et ce, malgré la particularité du patient neutropénique, dont l'infection atypique est dite pauci symptomatique, rend cette attitude difficile.

Dans notre série, la fièvre cliniquement documentée est objectivée chez 24% des cas : Les manifestations digestives sont retrouvées chez 37,5% des cas de fièvre cliniquement documentée, légèrement diminuées par rapport à l'étude marocaine de Rabat [72] et sont représentées essentiellement par des diarrhées et des vomissements. Les signes respiratoires sont retrouvés chez 25% des cas de fièvre cliniquement documentée dont deux cas ont présenté un choc septique d'emblée. Les manifestations urinaires ont représenté 25 % des infections cliniquement documentées, les signes cutanés d'infection sont présents chez 12,5% des infections cliniquement documentées. Il semble que nos patients font le double des signes pulmonaires et urinaires par rapport à ceux de l'étude marocaine de Rabat et présentent le même pourcentage en ce qui concerne les signes cutanés.

La répartition et la fréquence des foyers cliniquement documentés varient d'un centre à l'autre, les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant : (Tableau 30)

Tableau 30: Fréquence des foyers cliniques selon les études.

Foyer clinique	Mappoura et al.[20] (CHD Vendée)	Ghannam et al.[73] (CHU Rabat)	Gharbi et al.[72] (CHU Tunis)	Notre étude
Pulmonaire	38%	14,5%	–	25%
Digestif	15%	51%	12%	37,5
Urinaire	15%	14,5%	–	25%
Cutané	18%	12%	5,7%	12,5
ORL	6%	–	47%	–
Autre	6%	4%	–	–

B. Evaluation paraclinique :

1. Hémogramme :

Le diagnostic de neutropénie se pose essentiellement sur l'hémogramme qui permet, en outre d'objectiver la neutropénie et sa profondeur, de préciser si celle-ci est isolée ce qui est plutôt rare, ou s'associe à d'autres éventuelles cytopénies. Plusieurs variables en relation avec la neutropénie ont un impact direct sur le risque de développement d'infection et de sa guérison dont les principaux sont sa profondeur et sa durée [78].

Le nombre de PNN est inversement proportionnel au risque infectieux, donc plus le nombre de PNN est bas, plus le risque infectieux est important et inversement [79].

L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critère de la lignée des PNN.

Tableau 31: Grade OMS pour PNN.

Grade OMS	0	1	2	3	4
Valeur des PNN (10^3 élément/mm ³)	> 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 0,9	0,5 à 0,9	< 0,5

La durée de la neutropénie est indéniablement un paramètre important avec une valeur seuil de 7 jours, une durée de moins de 7 jours définit donc une neutropénie courte alors qu'au-delà de 7 jours on parle de neutropénie prolongée [80].

Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, le risque est donc plus important avec une neutropénie prolongée. On estime (études menées par the National Cancer Institute), que les patients dont le nombre de PNN est inférieur à 1000 élément/mm³ pendant 3 semaines environ vont certainement développer une infection, une fois installée, la durée de la neutropénie influencera considérablement la réponse au traitement [81].

Le risque d'infection est d'environ 12% lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 1000 élément/mm³ durant une semaine, il atteint 28% si le nombre de PNN est inférieur à 100 élément/mm³ et 100% si cette neutropénie persiste plus de quatre semaines [82].

Dans notre série, le taux de PNN à l'admission varie entre 0 et 1000 élément/mm³ et la durée moyenne de la neutropénie est de 9,25 jours avec des extrêmes allant de 2 à 40 jours.

Selon la classification OMS, 74,5% des épisodes neutropéniques sont classés stade 4 (neutropénies sévères) et 24% des épisodes neutropéniques sont classés stade 3 (neutropénies modérées) alors que seule 1,5% des épisodes neutropéniques sont classés stade 2 (neutropénies légère).

La durée totale de la neutropénie est courte chez 47% des cas et longue chez 53% des cas.

2. Hémoculture :

En absence d'autre explication, les cliniciens devraient considérer que la fièvre chez un patient neutropénique est le résultat d'une infection. D'où la nécessité d'une démarche diagnostique initiale optimisée offrant un maximum de chances d'établir un diagnostic clinique et microbiologique qui va orienter le choix thérapeutique et l'évaluation du pronostic [83].

L'IDSA propose dans ses recommandations actualisées en 2018, la réalisation d'au moins 2 prélèvements d'hémocultures à partir de deux sites différents, aussi bien sur du sang périphérique qu'au niveau de la lumière de la VVC. Pourtant, Panel et al reconnaît que certains centres peuvent modifier cette pratique et se limiter à des cultures périphériques étant donné le risque de faux positifs dans les hémocultures prélevées à partir d'une VVC [83].

Dans notre contexte, les hémocultures sont réalisées sur des prélèvements périphériques, et occasionnellement sur la VVC lorsque celle-ci est implantée chez le

malade. Les prélèvements sont effectués sans délai, idéalement à chaque pic fébrile, dès l'admission du patient en unité d'hospitalisation, et sont répétés jusqu'à l'obtention d'une documentation microbiologique ou jusqu'à l'installation de l'apyrexie [84].

Concernant l'identification microbiologique :

La proportion de bactériémies retrouvée est de 16% dans notre étude, les bactéries Gram négatif étant majoritaire (2/3).

Dans la littérature, les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés actuellement sont des BGN.

Par ailleurs, les bactéries Gram négatif sont connues pour être plus fréquemment retrouvées en cas d'hémopathie maligne qu'en cas de tumeur solide.

La proportion de Gram négatif retrouvée dans notre travail reste cohérente avec la notion d'augmentation constante du taux de BGN sur les dernières années ; notamment celle de l'E. Coli, présente dans 45% des identifications bactériémiques de notre travail.

Tableau 32: Distribution des pathogènes selon le type dans les séries.

Série	Bactérie Gram+	Bactérie Gram-	Autre infection
Ghannam et al.2017[73] (CHU Rabat)	46%	54%	–
Gharbi et al.2008[72] (CHU Tunis)	50%	42%	8%
Masmoudi et al.2015[77] (CHU Tunis)	26%	74%	–
Mappoura–Tyran et al.2017[20] (CHD Vendée)	31%	69%	–
Le Clech et al.2014[74] (CHU Brest)	39,2%	60,8%	–
Notre série	15%	70%	15%

3. Marqueurs biologiques de l'infection :

Le diagnostic biologique de certitude de l'infection bactérienne est un enjeu majeur dont l'objectif est de restreindre les prescriptions antibiotiques afin de traiter que les patients infectés ; il en va de l'enjeu écologique et économique des systèmes de santé. Pour cela, la recherche et le développement de marqueurs biologiques de l'infection est un désir non caché du praticien. Parmi les plus utilisés dans le contexte de l'infection bactérienne, la CRP et la PCT. Cependant, dans le cadre de la neutropénie fébrile, aujourd'hui, ni l'une ni l'autre n'a un rôle à jouer compte tenu de la définition de l'entité pathologique. Ainsi, il n'est pas question, de modifier la conduite à tenir et l'urgence thérapeutique devant un épisode de NPF, en termes de certitude de l'infection. La prise en charge cible le risque infectieux majeur du patient neutropénique.

Jimeno et Coll. a étudié la relation entre la valeur de la PCT et la survenue d'un échec de traitement. Il a déterminé que la proportion des patients présentant un taux de PCT supérieur à 0,5 ng/ml était plus importante chez les patients en échec de traitement ; avec une sensibilité de 70 % au seuil de 0,5 ng/ml [85].

De son côté, Persson et Coll. considère qu'il n'y a pas de risque d'aggravation si la PCT reste inférieure à 0,4 ng/ml durant 3 jours de suite. Cette étude a également montré des taux de PCT significativement plus élevés chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer [86].

Dans notre étude, parmi les 13 patients qui ont une PCT positive à l'admission, cinq sont décédés.

Au total, l'étude de la valeur de PCT et sa cinétique au cours de l'évolution du malade, semble avoir un avenir prometteur en termes de pronostic et de prédiction de l'évolution des patients neutropéniques fébriles [73].

D'autre part, la CRP est largement utilisée comme marqueur clinique de l'infection et permet de distinguer généralement entre les infections virales et bactériennes. La CRP a été étudié comme marqueur possible d'inflammation et

d'infection chez des patients cancéreux, bien que différentes études aient démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre la concentration médiane de CRP chez les patients oncologiques infectés et la concentration médiane de CRP chez les patients atteints de cancer [87].

Dans notre étude la CRP était hautement élevée ($>100\text{mg/l}$) chez 44 cas dont 17 sont décédés.

4. Imagerie :

L'imagerie peut être utile pour prédire l'étiologie de certaines infections pulmonaires et, ainsi, peut assurer un traitement adapté [88].

Une étude menée par la société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale (DGHO) en 2015 a montré que les radiographies thoraciques conventionnelles montrent des anomalies chez moins de 2% des patients neutropéniques fébriles sans signes cliniques évoquant une infection des voies respiratoires inférieures, alors que chez les patients avec fièvre persistante ($>48\text{h}$) environ 10% ont des anomalies radiographiques tandis que le scanner thoracique permet de mettre en évidence un foyer infectieux chez environ 50% des patients [89].

De ce fait, il serait peut-être plus utile de réaliser en première intention un scanner thoracique en ciblant mieux les patients qui nécessitaient une telle imagerie [90].

Cependant la réalisation de la radiographie thoracique fait partie du bilan standard de la majorité des centres à l'heure actuelle.

IV. La Stratégie thérapeutique :

A.Traitement curatif :

1. Délai d'introduction de l'antibiothérapie :

La chronologie des événements dans la prise en charge des NPF est un élément fondamental du pronostic [91]. En effet, il a été démontré que le délai d'installation de la NPF et/ou le délai d'apparition de la fièvre (ou des symptômes associés faisant évoqué le diagnostic) par rapport à la date d'administration de la chimiothérapie est déterminant sur l'état à l'admission et le devenir des patients. De plus, le délai entre le moment d'installation de la NPF et le moment de prise en charge effective (symbolisé par l'administration des antibiotiques), influe également le pronostic [91].

De rare, études se sont intéressées au « Time to antibiotic administration » et à son impact sur la mortalité des patients en neutropénie fébrile et non pas été en mesure de préciser le délai optimal maximal d'administration de l'antibiothérapie dans ce contexte. Regis et Coll, [92] (2014) dans une cohorte prospective (307 cas, 169 patients) évaluant l'impact du délai d'administration de l'antibiothérapie chez des patients cancéreux admis pour une NPF post chimiothérapie, ont mis en évidence dans une régression logistique suivant le modèle de Cox, que ce délai était un facteur indépendant de mortalité à 28 jours (HR : 1,18 ; ic95% : 1,101,26]. Ils ont défini d'après leur série, que tout retard d'une heure, augmentait le risque de mortalité de 18 %.

De plus, l'administration de l'antibiotique dans un délai de 30 min, réduisait le taux de mortalité de 18,1 % à 3,0 % (log Rank $p = 0,0002$). A l'image de ces résultats, de nombreux centres d'oncologie préconisent pour une administration de l'antibiothérapie dans un délai obligatoirement inférieur à 60 min [93, 94].

Dans notre étude, nous n'avons pas été en mesure de déterminer la chronologie de ces différents événements. En effet, bien que les patients sous chimiothérapie, reçoivent une éducation, en matière de surveillance et de signes

d'alerte (fièvre et symptômes), afin de se présenter à l'hôpital pour le diagnostic, cette mesure n'a jamais été évaluée en termes d'observance ni en termes d'impact. Elle reste cependant, le meilleur moyen, à ce jour, et dans notre contexte, de faire, rapidement diagnostiquer les cas de NPF.

2. Choix de la molécule :

La composition de la thérapie antibactérienne empirique initiale pour la neutropénie fébrile représente probablement la question la plus importante du traitement, en raison de l'augmentation mondiale des infections dues aux bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Il est logique de supposer que les traitements suggérés ne peuvent pas convenir à toutes les situations et à tous les hôpitaux, mais des essais cliniques et des recommandations sont nécessaires pour réduire la diffusion des pathogènes résistants et améliorer la gestion de ces infections [95].

De ce fait, il est recommandé de diviser les patients dès leur admission en groupe à bas risque et autre à haut risque :

- Les patients sans comorbidités, ayant un risque de complication bas selon le MASCC score, non atteints d'une leucémie aigüe, qui sont hémodynamiquement stables avec une fonction rénale et hépatique stables, sans signes de pneumonie ou d'infection des tissus mous ni de symptomatologie neurologique, qui ne sont pas porteurs d'une sonde à demeure et chez lesquels la durée de la neutropénie estimée est inférieure à 7 jours, peuvent être traités par un traitement antibiotique oral en ambulatoire.
- Les patients présentant à l'admission un risque de complication élevé, soit défini par le MASCC score, soit jugé par le médecin en charge, doivent être hospitalisés pour recevoir un traitement antibiotique à large spectre [32, 96, 97, 98, 99].

En dehors du MASCC score, il existe également d'autres facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation du patient ; une neutropénie estimée de durée prolongée (> 7 jours) et profonde ($\text{PNN} < 100 \text{ élément/mm}^3$), la présence de comorbidités, l'âge avancé du patient (> 60 ans), l'hypotension, la présence de signes de pneumonie, l'apparition d'une douleur abdominale nouvelle, la présence de signes de mucite, des signes d'insuffisance hépatique ou rénale ou la présence de symptômes neurologiques. Ces patients doivent également bénéficier d'une prise en charge hospitalière [32].

Le schéma suivant résume la conduite à tenir pratique de l'utilisation de l'antibiothérapie empirique de 1^{ère} ligne selon Freifeld et al : [32]

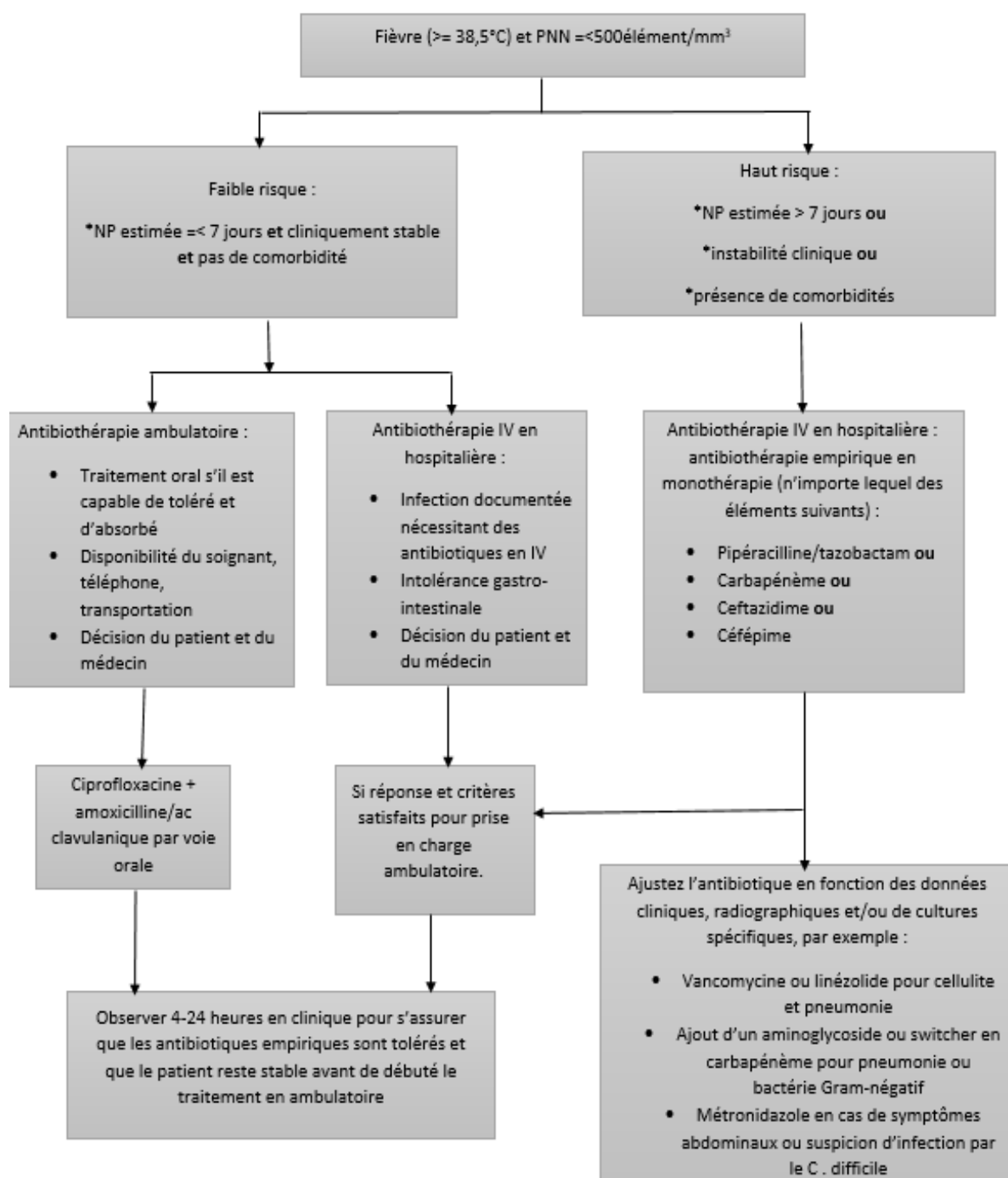


Figure 22: La conduite à tenir pratique de l'utilisation de l'antibiothérapie empirique de 1^{ère} ligne [32].

B. Traitement préventif :

Les infections bactériennes chez les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive sont à l'origine de complications, entraînent des hospitalisations supplémentaires, épuisent des ressources majeures, et causent des retards et des réductions de dose dans les schémas chimio thérapeutiques.

Cullen et al, à l'issue d'un essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle contre placebo visant à déterminer l'efficacité d'une stratégie empirique, offrant une prophylaxie de sept jours par la lévofloxacine pendant la période de neutropénie anticipée ont découvert que cette attitude a significativement réduit l'incidence des infections cliniquement documentées et des hospitalisations conséquentes, avec moins d'effets indésirables [100].

V. L'évolution :

A. Durée de neutropénie fébrile :

La durée moyenne de NPF dans notre série est de 9,25 jours, légèrement diminuée par rapport au résultat de l'étude du CHU de Brest qui est de l'ordre de 16 jours, alors qu'au cours de l'étude de Gharbi, ses auteurs ont trouvé que la durée de la neutropénie est de 5,45 jours ; ceci peut être dû à l'hétérogénéité de leur population qui contient des patients d'oncologie et d'hématologie.

Tableau 33: Durée de la NPF dans les séries.

Série	Le Clech et al.2014[74] (CHU Brest)	Gharbi et al.2008[72] (CHU Tunis)	Notre série
Durée(jour)	16	5,45	9,25

B. Décès :

Concernant le taux de mortalité de notre étude (25%), il est hautement élevé que les taux rapportés dans la littérature, ceux-ci variant de 7 à 10% [101, 102, 103].

Tableau 34: Taux de décès au niveau des registres nationaux des états unis.

Série	Institut national des cancer[101]	115 centres américains de cancer[102]	Base de données Humedica[103]
Taux de décès	6,8%	9,5%	8,1%

Tableau 35: Taux de décès au cours des autres séries.

Série	Mappoura et al.[20] (CHD Vendée)	Gharbi et al.[72] (CHU Tunis)	L Clech et al.[74] (CHU Brest)	Ghannam et al.[73] (CHU Rabat)	Notre série
Taux de décès	15%	7%	10%	13%	25%

Parmi ces patients décédés, 32% ont déjà présenté un épisode de NPF, rejoignant la notion d'augmentation du risque de décès lors des épisodes répétés de NPF [104].

Il est démontré dans la littérature que plus les patients présentent des comorbidités, plus le taux de mortalité augmente [102]. Ainsi 41% de nos décès présentent des comorbidités.

La majorité (58%) d'entre eux ont bien reçu une prophylaxie par G-CSF, ce qui rejoint les données de la littérature qui montrent que l'usage de G-CSF n'impacte pas directement la survie des patients [102].

CONCLUSION

La neutropénie fébrile post-chimiothérapie est une des complications les plus fréquentes et potentiellement grave de la maladie cancéreuse qui peut induire une mortalité précoce.

L'examen clinique bien que généralement jugé pauvre et restreint à la recherche de la fièvre et des signes de sepsis, a permis d'identifier des foyers infectieux et de diriger la réalisation d'examens complémentaires dans certains cas.

Sa prise en charge démarre par l'identification des facteurs de risque de survenue afin de mettre en œuvre tous les moyens de prévention à notre disposition.

Malgré le faible effectif de notre étude, nos résultats permettent d'identifier plusieurs leviers simples d'amélioration, qui, s'ils sont mis en place, concourront à une meilleure qualité globale de la prise en charge des patients neutropéniques fébriles.

Il paraît donc nécessaire de :

- Evaluer l'antibioprophylaxie et la 1^{ère} ligne d'antibiothérapie dans le but d'écrire des recommandations claires et adaptées aux habitudes et à l'écologie du service ainsi d'établir un référentiel local de la prise en charge.
- Corriger nos insuffisances d'hygiène et instaurer des formations régulières du personnel paramédical.
- Contrôler l'écologie de l'unité oncohématologie du service et de créer un volet destiné à l'isolement protecteur des patients en collaboration avec le CLIN (comité de lutte contre les infections nosocomiales).
- Améliorer la qualité de l'information délivrée au patient lui-même, lui permettant d'être le premier acteur de sa prise en charge, en focalisant l'information sur la nécessité d'exécuter dès l'apparition de la fièvre les ordonnances de biologie et d'antibiothérapie remises en cas de fièvre et de consulter le médecin traitant le jour même ou à défaut toute structure de soin

la plus accessible. Cette information devant être répétée tout au long du suivi onco-hématologique (guide patient traduit en arabe).

- Améliorer la formation et les connaissances des soignants aux urgences sur la prise en charge du patient neutropénique fébrile post-chimiothérapie, par la diffusion d'un protocole de prise en charge actualisé, mettant l'accent sur :
 - L'isolement du patient aux urgences.
 - L'identification des signes de gravité et la recherche de la présence d'une voie veineuse centrale.
 - La réalisation conforme du bilan biologique standard et notamment des hémocultures différentielles.
 - La mise en place d'une antibiothérapie rapide et adaptée aux signes de gravité et à la hauteur du risque de complications.
 - L'installation d'un système d'appel entre l'urgentiste et le médecin spécialiste pour éventuel transfert au service.

RESUME

Résumé :

La neutropénie fébrile chimio-induite est une complication sévère des traitements anticancéreux.

Elle fait l'objet de recommandations visant aussi bien la prise en charge thérapeutique que préventive.

L'objectif de cette étude de cohorte rétrospective est l'élaboration d'un profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique des patients présentant une neutropénie fébrile post-chimiothérapie et suivis pour hémopathie maligne au niveau du service de médecine interne et onco-hématologie au CHU Hassan II de Fès, et d'étudier la conformité de leur prise en charge avec les recommandations internationales usuelles.

Le protocole de l'étude a inclus tous les patients admis au service dès le diagnostic positif. Les données épidémiologiques, oncologiques et thérapeutiques ont été recueillies rétrospectivement.

Par une analyse univariée, les variables recueillies ont été comparées : en 1er temps entre le groupe des patients survivants et ceux décédés, et en 2eme temps entre des patients avec des $PNN > 500$ élément/ mm^3 et ceux avec des $PNN < 500$ élément/ mm^3 .

Soixante-sept patients sont inclus, l'âge moyen était de 41,05 ans, avec une prédominance féminine notée à 54%. Les hémopathies chroniques furent les plus représentées (68%) dominées par les LNH (25,2%). 17 patients avaient un antécédent d'épisode de NPF antérieur.

Le délai moyen de survenue de neutropénie était de 7,31jours $\pm$ 8,76. La fièvre a été microbiologiquement documentée chez 37% des cas. Sur les prélèvements bactériologiques, les bactéries Gram positif ont été retrouvées chez 15% des cas, les bactéries Gram négatif chez 70% des cas et les levures chez 15%des cas. La répartition

des bactéries par genre sur tous les prélèvements microbiologiques a montré une nette prédominance du genre *E. Coli* rencontré chez 45% des cas. La documentation clinique a été acquise chez 24% des cas, les foyers infectieux les plus fréquents étaient digestifs (37,5%) suivi de ceux pulmonaires et urinaires avec un taux de 25% pour chacun. Le traitement consistait en une antibiothérapie probabiliste comportant soit une monothérapie ou bien une bithérapie. L'escalade thérapeutique et le changement d'antibiotique ont été jugés nécessaires pour 55% des cas et ont été orientés par les résultats des prélèvements microbiologiques, l'existence d'un foyer clinique et la persistance de la fièvre. L'évolution a été favorable chez 69% des cas et la neutropénie a été >7 jours chez 53% des cas.

La durée moyenne de neutropénie fébrile était de 9,25jours +/-6,79 jours. Le décès a été noté chez 25% des cas, et des facteurs prédictifs de sa survenue ont été établis.

Notre étude statistique a prouvé que les paramètres suivants : la température >40°C, le grade OMS élevé, le taux d'hémoglobine <5g/dl, le taux de plaquette < 20000 élément/mm³, le taux de CRP > 100 mg/l, l'escalade thérapeutique à 48 heures de traitement et le traitement par facteurs de croissance sont directement liés au décès.

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge du cancer, et en dépit de l'attention particulière qu'on lui consacre dans notre pays, la survenue de la neutropénie fébrile post-chimio thérapie reste un évènement redoutable particulièrement en cas d'hémopathie maligne. Le recours à des thérapeutiques multiples et intenses est efficace ; mais peut, aussi, engendrer la « sélection des résistances ». Ainsi, la mise en place de mesures préventives basées sur l'évaluation du risque de complications s'avère capitale.

Abstract:

Chemically induced febrile neutropenia is a serious complication of anticancer treatments.

It is the subject of recommendations for both therapeutic and preventive management.

The objective of this retrospective cohort study is the elaboration of an epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic profile of patients presenting febrile neutropenia post-chemotherapy and followed for hematological malignancy at the level of the department of internal medicine at CHU Hassan II. Fez, and to study the conformity of their care with the usual international recommendations.

The study protocol included all patients admitted to the service as soon as the diagnosis was positive. Epidemiological, cancerous and therapeutic data were collected retrospectively.

By univariate analysis, the variables collected were compared: firstly between the group of surviving patients and those who died, and secondly between patients with $PNN > 500$ and those with $PNN < 500$.

67 patients are included, the average age was 41.05 years, with a female predominance of 54%. Chronic hemopathies were the most represented (68%) dominated by NHL (25.2%). 17 patients had a history of previous MFN episode.

The mean time to onset of neutropenia was 7.31 days $\pm$ 8.76. Fever was microbiologically documented in 37% of cases. On bacteriological samples, gram-positive bacteria were found in 15% of cases, gram-negative bacteria in 70% of cases and yeasts in 15% of cases. The distribution of bacteria by genus on all microbiological samples showed a clear predominance of the *E. coli* genus encountered in 45% of cases. The clinical documentation was acquired in 24% of cases, the most frequent infectious foci were digestive (37.5%) followed by those pulmonary and urinary with a

rate of 25% for each. Treatment consisted of probabilistic antibiotic therapy with either monotherapy or dual therapy. Therapeutic escalation and antibiotic switching were considered necessary in 55% of cases and were guided by the results of microbiological sampling, the existence of a clinical focus and the persistence of fever. The evolution was favorable in 69% of the cases and the neutropenia was > 7 days in 53% of the cases.

The mean duration of febrile neutropenia was 9.25 days $\pm$ 6.79 days. Death was noted in 25% of cases, and predictors of its occurrence were established.

Our statistical study has proved that the following parameters: temperature > 40 ° C, WHO grade high, hemoglobin level <5g / dl, platelet count <20000 elements / mm³, CRP level > 100 mg / l, therapeutic escalation at 48 hours of treatment and treatment with growth factors are directly related to death.

Despite the progress made in the field of cancer care, and despite the special attention devoted to it in our country, the occurrence of febrile neutropenia post-chemo therapy remains a daunting event particularly in case of cancer. malignant hemopathy. The use of multiple and intense therapies is effective; but can also engender the "selection of resistances". Thus, the implementation of preventive measures based on the assessment of the risk of complications is crucial.

ملخص :

قلة العدلات الحموية المستحثة كيميائيا هي مضاعفات خطيرة للعلاجات المضادة للسرطان.

إنه موضوع توصيات لكل من الإدارة العلاجية والوقائية

الهدف من هذه الدراسة الأتراب بأثر رجعي هو وضع لمحة وبائية ، سريرية ، مخبرية وعلاجية للمرضى الذين يعانون من قلة العدلات الحموية بعد العلاج الكيميائي وتتبع للأورام الخبيثة في الدم على مستوى قسم الطب الباطني بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، ودراسة مدى توافقهم مع التوصيات الدولية المعتادة.

تضمن بروتوكول الدراسة جميع المرضى الذين تم قبولهم في الخدمة حالما كان التشخيص إيجابيا. تم جمع البيانات الوبائية والأورام والعلاجية بأثر رجعي.

من خلال التحليل أحادي المتغير ، تمت مقارنة المتغيرات التي تم جمعها: المرة الأولى بين مجموعة المرضى الباقين على قيد الحياة والذين ماتوا ، وثانياً بين المرضى الذين يعانون من العدلات متعدد النوى < 500 عنصر / مم 3 وتلك التي تحتوي على العدلات متعدد النوى > 500 عنصر / مم 3 .

تم تضمين سبعة وستين مريضا ، وكان متوسط العمر 41.05 سنة ، مع غلبة الإناث من 54 ٪. كانت أمراض الدم المزمنة الأكثر تمثيلا (68 ٪) التي تهيمن عليها ليمفوما اللاهودجكين (25.2 ٪). وكان 17 مريضا لديهم تاريخ من سابقة الدولة الأولى بالرعاية.

المتوسط لبدء العدلات كان 7.31 يوم +/- 8.76. تم توثيق الحمى في علم الأحياء الدقيقة في 37 ٪ من الحالات. في العينات البكتريولوجية ، تم العثور على البكتيريا إيجابية الجرام في 15 ٪ من الحالات ، والبكتيريا سالبة الجرام في 70 ٪ من الحالات والخمائر في 15 ٪ من الحالات. أظهر توزيع البكتيريا حسب الجنس على جميع العينات الميكروبيولوجية غلبة واضحة لجنس E. coli الذي تمت مواجهته في 45 ٪ من الحالات.

تم الحصول على الوثائق السريرية في 24 ٪ من الحالات ، وكانت بؤر العدوية الأكثر شيوعا في الجهاز الهضمي (37.5 ٪) تليها تلك الرئوية والبولية بمعدل 25 ٪ لكل منهما. وتألف العلاج من العلاج بالمضادات الحيوية الاحتمالية إما مع العلاج أحادي أو العلاج المزدوج اعتُبر التصعيد العلاجي والتبديل بالمضادات الحيوية ضروريين بالنسبة إلى 55 ٪ من الحالات ، وتم الاسترشاد بنتائج أخذ العينات الميكروبيولوجية ، ووجود تركيز سريري واستمرار الحمى. كان التطور إيجابيا في 69 ٪ من الحالات وكان قلة العدلات < 7 أيام في 53 ٪ من الحالات.

وكان متوسط مدة العدلات الحموية 9.25 أيام +/- 6.79 أيام. لوحظت الوفاة في 25 ٪ من الحالات ، وتنبأت بحدوثها.

لقد أثبتت دراستنا الإحصائية أن المعلمات التالية: درجة الحرارة < 40 درجة مئوية ، درجة منظمة الصحة العالمية عالية ،

مستوى الهيموجلوبين < 15g ، عدد الصفائح الدموية < 20000 عنصر / مم 3 ، مستوى CRP < 100 مجم / ل ،

التصعيد العلاجي في 48 ساعة من العلاج والعلاج مع عوامل النمو ترتبط ارتباطا مباشرا بالموت. على الرغم من التقدم المحرز في مجال رعاية مرضى السرطان ، وعلى الرغم من الاهتمام الخاص المكرس في بلدنا ، لا يزال حدوث قلة العدلات الحمائية بعد العلاج الكيميائي حدثاً هائلاً وخاصة في حالة السرطان. اعتلال الخبائث. استخدام علاجات متعددة ومكثفة فعال ؛ ولكن يمكن أيضا أن يولد "اختيار المقاومة". وبالتالي ، فإن تنفيذ تدابير وقائية على أساس تقييم خطر حدوث مضاعفات أمر بالغ الأهمية.

BIBLIOGRAPHIE:

- 1_ Ledoux M P, Herbrecht R. Infections en Hematologie. Neutropénies fébriles et infections bactériennes. EMC–Hématologie. 2017 Aout ; 13–500–A–10
- 2_ WHO, international agency for research on cancer, The Global Cancer Observatory– may 2019
- 3_ Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353: 988–98
- 4_ Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353: 977–87
- 5_ Gasquen J., Le polynucléaire, université de Rennes, cours de DCEM3 hématologie, 2009
- 6_ Berthou C., Conduite à tenir devant une neutropénie Fédération leucémie–espoir, 2006
- 7_ Newburger PE, Disorders on neutrophil (number and function), ASH educational program 2006, 1041–10
- 8_ Bruno Varet Réanimation hématologique: les infections bactériennes Le livre de l'interne hématologie, chapitre 10, 1998, 388–395. Médecine–Sciences 1997. Flammarion
- 9_ Grange MJ., Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes Journal d'hématologie 2009, EMC
- 10_ Berlin T. et Al, Congenital acquired neutropenia ASH education program 2004, 63–79
- 11_ Benjamin Cummings The innate immune response
www.l.bakersfieldcollege.edu/images/phago.jpg

- 12_ Ishikawa F, Miyazaki S., New biodefense strategies by neutrophils Arch immunol the ex (warsz) 2005, 53:226–233
- 13_ Sandilands GP, Ahmed Z, Perry N et al, Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation immunology 2005, 114:354–368
- 14_ Chakravarti A., Allaey S., Poubelle P., Neutrophile et immunité : est-ce inné ou acquis ? MS. Médecine sciences 2007, vol 23, n°10, p 862–867 (article de 6 pages avec 40 références)
- 15_ Bennouna S, Denkers EY, Microbial antigen triggers rapid mobilization of TNF α to the surface of mouse neutrophils transforming them into inducers of high level dendritic cell, TNF α production. J immunol 2005 174; 4845–4851
- 16_ Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ, Human neutrophil defensins selectively Journal of Leukocyte Biology. 2000; 68: 9–14
- 17_ Moussaid Y, Bertaux M, Chargari C, Helissey C, Le Moulec S, Errihani H, et al. Fever And cancer: components of diagnosis for optimal management. Rev Med Interne 2013; 34: 545–52.
- 18_ Bone RC, Sepsis. The sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. Ann Intern Med 1991; 114: 332–3.
- 19_ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions For sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College Of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644–55
- 20_ M. Mappoura, C. Tyran. Modalités de prise en charge des patients adultes admis à l'hôpital pour neutropénie fébrile dans les suites de chimiothérapie réalisée dans le service d'onco-hématologie du CHD-Vendée. Thèse pour DES en médecine générale université de Nantes, France. 2017 Octobre 03.

- 21_Y.-E. Claessens, E. Trabattoni, S. André, H. Clément, C. Andréotti. Neutropénie fébrile et urgences. EMC – Médecine d'urgence.2013 Mars. 25-080-B-10.
- 22_ Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect 2014;68:321-31
- 23_ Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques(ONERBA) : Rapport d'activité 2015/Annual Report. www.onerba.org
- 24_National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. 2017
- 25_ Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. Curr Opin Hematol. 2009 Jan;16(1):48-52.
- 26_ Marti FM, Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34: 730—51
- 27_ Even C, Taillade L, Spano JP, Vignot S. Febrile neutropenia in adult patients with solid tumours: a review of literature toward a rational and optimal management. Bull Cancer. 2010 May;97(5):547-57.
- 28 _ De Jongh CA, Wade JC, Finley RS, Joshi JH, Aisner J, Wiernik PH, Schimpff SC. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus placebo: a doubleblind comparison of infection prophylaxis in patients with small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol. 1983 May;1(5):302-7.
- 29_ Wilson JM, Guiney DG. Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia: isolation of resistant plasmids from strains of Enterobacteriaceae causing bacteremia. N Engl J Med. 1982 Jan 7;306(1):16-20.

- 30_ Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):979–95. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2006 May 2;144(9):704.
- 31_ Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 ; 27 : 53–63.
- 32_ Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52: e56–e93.
- 33_ Elio Castagnola, Małgorzata Mikulska, and Claudio Viscoli. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. Part IV: Special Problems
- 34_ Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpessimplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981; 305:63–7.
- 35_ Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99:773–6.
- 36 . Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009;27:3849–3854
- 37_ Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515–21.
- 38_ Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36–43.

- 39 Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs* 2002; 62:65–78.
- 40_ Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11:404.
- 41_ Bosly A, Bron D, Van HA, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008; 87:277–83.
- 42_ Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 2475–84.
- 43_ Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77:221–40.
- 44_ Crawford J, Caserta C, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21:v248–51.
- 45_ Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011; 47:8–32.
- 46_ Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33:3199–212.

- 47_ Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors Version 1.2016. NCCN Guidelines: Myeloid Growth Factors v1.2016, Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf. Published March 15, 2016. Accessed: May 11, 2016.
- 48_ Gandhi Laurent Damaj, Omar Benbrahim, Maya Hacini, Inna Voronina, Khaled Benabed,5 Ravaka–Fatoma Soumoudronga, Isabelle Gasnereau, Corinne Haioun, Philippe Solal–Céligny8. ZOHé: A Prospective Study of the Use of Biosimilar Filgrastim Zarzio in Clinical Practice in Patients Treated With Chemotherapy for Lymphoid Malignancies. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017 June. e (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.05.002>
- 49_ Haut conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris : Haut conseil de la Santé Public ; 2014 Novembre.available from : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdemaire?clefr=504>
- 50_Orthbals DW, Liebhaber H, Presant CA, Van Ambourg AL, Lee JY. Influeza Immunization of adult patient with malignant diseases. Ann Intern Med. 1977 Nov; 87(5):552_7
- 51_ Kannangara S. Management of fébrile neutropenia. Commun Oncol. 2006 ; 3 :585–591
- 52_ Kern WV. Risk assessment and treatment of low–risk patients with fébrile neutropenia. Clinical Infections Diseases. 2006 ;42 :533–540
- 53_ Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low–risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):3038–51

- 54_ Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 15;43(4):468–73. Epub 2006 Jul 6.
- 55_(43)Flowers CR, seidenfeld J, bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of clinical Oncology Clinical practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794_810.
- 56_Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007; 35:421–7.
- 57_Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:119–26
- 58_Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8.
- 59_Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas Aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 2005; 11:254–9.
- 60_No authors listed. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995; 44:1–13.

- 61_Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:312–8
- 62_Ligova A, Matuska M, Mrazkova P, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea—problem of oncological patient? [in German]. *Klin Onkol* 2009; 22:108–16.
- 63_Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):43–9
- 64_Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):305–11
- 65_J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro & J. Herrstedt on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016.
- 66_NCCN Guidelines version 2–2018 myeloid growth factors.
- 67_Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. *Réanimation*, 2003. 12 (3) : 235–47
- 68_OMS, WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979 : 16–7
- 69_National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factor. April 19, 2010

- 70_ VISCOLI C., CASTAGNOLA E., Treatment of febrile neutropenia: what is new ?, Curr. Opin. Infect. Dis., 2002, 15, 377– 382.
- 71_ H. Dutronc a,*, M. Billhot a, M. Dupona, H. Eghbali b, C. Donamaria b, F.-A. Dauchya, J. Reiffers: Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux Médecine et maladies infectieuses 2009,39 : 388–393
- 72_ O. Gharbi , S. Ben Hadj Hassen , N. Kaabia , S. Limam , M. Hadj Amor , L. Ben Fatma , A. Landolsi , M. Hochlef , A. Letaief , J. Boukadida , S. Ben Ahmed Les neutropénies fébriles chimio induites apropos de 200 épisodes :profile clinique microbiologique et thérapeutique, 2007 Pathologie Biologie 56 (2008) 154–157
- 73_ Ghannam A. Facteurs pronostiques des neutropénies fébriles chimio–induites. Thèse de doctorat en médecine, Rabat ; 2017 ; N°329.
- 74_ Lenaig Le Clech, Ma Couturier, JC Ianotto, C Nicol, R Le Calloch, S Dos Santos, P Hutin, D Tande, C Berthou, G Guillermin, JP Talarmin. Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP). Hématologie, vol. 22, supplément 1, mars 2016
- 75_ Mohib S. Les neutropénies fébriles chimio–induites chez l'enfant: profil clinique, microbiologique, thérapeutique et évolutif (A propos de 86 épisodes). Thèse de doctorat en médecine, Fès ; 2013 ; N°125.
- 76_ Nesher L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. Infection 2014;42(1):5-13.
- 77_ Masmoudi S, Khanfir A, Maalej-Mezghan S, Hammami A, Frikha M. Chemotherapy–induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. Tunis Med 2015;93(4):217-22.

- 78_ Le Carrer L, Saulpic J, Dubrel M, Serinet MO, Pacquement H, Raimondo G, et al. Mise en place de recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des neutropénies fébriles chez les enfants atteints de cancer : expérience du RIFHOP. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique* 2014;2(3):132-40.
- 79_ Al Omar S, Nazer L, Alkayed K. A prospective study of febrile neutropenia in pediatric cancer patients in Jordan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(8):614-7.
- 80_ Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk J Pediatr* 2016;58(1):47-53.
- 81_ Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):623-9.
- 82_ Gilles bouvenot: In : pathologie médicale publiée par Elsevier Masson, 1994, page 405
- 83_ RAY COQUARD I., BORG C., BACHELOT T., FAYETTE J., ZUFFEREY L., GUASTALLA JP, GHESQUIERE H., BLAY JY, SEBBAN C., MAREC-BERARD P., Prognostic factors for febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 501–506.
- 84_ Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B et al. : Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes inférieures à 500 PN et prolongées (sup ou égales à 7j) : recommandations de la commission d'évaluation du collège français des hématologistes. *Nouv rev Fr hémato* 1994; 36: 289–291 (116)
- 85_ Kalkwarf kl., Gutz DP : Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia: *Pediatr dent* 1981;3: 89–195
- 86_ Picazo JJ Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrobial Agents* 2005 ; 265 : S120–2.

- 87_ Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1443-53.
- 88_ SALHI S. Profil Microbiologique Des Neutropénies Febriles Dans Le Service D'hémo-oncologie Pédiatrique. Thèse de doctorat en médecine, Marrakech ; 2018 ; N°177.
- 89_ Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : Experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:62833
- 90_ Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;100:2462-9
- 91_ Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36:365-71
- 92_ Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M, Italian Network for Supportive Care in Oncology (NCSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol* 2016;39(3):174-80.
- 93_ Sodhi KS, Khandelwal N, Saxena AK, Bhatia A, Bansal D, Trehan A, et al. Rapid lung MRI – paradigm shift in evaluation of febrile neutropenia in children with leukemia: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2016;57(1):70-5.
- 94_ Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015 Jan 1;26(1):21-33

- 95_Oude Nijhuis CSM, Gietema JA, Vellenga E, Daenen SMGJ, De Bont ESJM, Kamps WA, et al. Routine radiography does not have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 2003 Nov 1;39(17):2495–8.
- 96_ Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med*. 34 : 1589–1596
- 97_Rolston KV. 2005. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin. Infect. Dis*. 40(suppl 4):S246_S252
- 98_Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med*. 41:580_637
- 99_Regis G. Rosa, Luciano Z. Goldani Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia Antimicrobial Agents and Chemotherapy July 2014 Volume 58 Number 7 p. 3799–3803
- 100_ McCavit TL, Winick N. 2012. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: a survey of pediatric oncology centers. *Pediatr. Blood Cancer* 58:303_305
- 101_Amado VM, Vilela GP, Queiroz A, Jr, Amaral AC. 2011. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: a pilot study. *J. Crit. Care*. 26:103.e9_e12
- 102_ Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C. Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18(3):263-78.

- 103_Klastersky J, de Naurois J, Rolson K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27(suppl_5);v111_8
- 104_Marti FM, Cullen MH, Roila F, Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009 May 1;20(suppl_4):iv166–iv169.
- 105_Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines of empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infectious in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826_35.
- 106_Kridel R, Van Delden C, Calandra T, Marchetti O, Antibiothérapie empirique lors de neutropénie fébrile. *Rev Médicale Suisse*. 2008 ;(152) :914_9.
- 107_ Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353(10):988-98
- 108_Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1916_24.
- 109_Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258_66.
- 110_Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2014 Jun;20(3): 190_8.

- 111_Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis. 2005 Jan 15;40(2):239_45.
- 112_Recommandations de la revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière. Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? volume XXIV–N°5– Novembre 2016.

ANNEXES:

Annexe 1: Abréviations des protocoles de chimiothérapie

RCHOP : rituximab cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone

CHOP : cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone

CHOEP : cyclophosphamide doxorubicine vincristine etoposide prednisone

BEACOPP : bleomycine etoposide doxorubicine cyclophosphamide vincristine

ESHAP : etoposide solumedrole aracytarabine platinol

RESHAP: rituximab etoposide solumedrole aracytarabine platinol

RFC: rituximab fludarabine cyclophosphamide

CDT: cyclophosphamide thalidomide dexamethasone

RDHAOX:rituximab

ICE: isophosphamide carboplatine etoposide

MPT: melphalan prednisone thalidomide

GEMOX: gemcitabine oxaliplatine

Annexe 2: Fiche d'exploitation

- IP :

Identité du Patient :

- Nom Et Prénom :
- Age : ● Sexe : M F
- Statut familial : marié(e) divorcé (e) célibataire veuf (e)
- Origine : urbaine rural
- Niveaux socio-économique : bas moyen élevé
- Couverture sociale : Ramed CNSS CNOPS Sans Autres

Diagnostic de la pathologie sous-jacente :

- | | | | |
|---------------------------------|---|------------------------------|----------------------------|
| ●Date du Diagnostic | : | | |
| ●Type de l'hémopathie: * aigue | : | leucémie aigüe myéloïde | leucémie aigüe lymphoïde |
| | | Lymphome lymphoblastique | Lymphome de Burkitt |
| | | Autres : | |
| * Chronique: | | LMNH | Hodgkin |
| | | Leucémie lymphoïde chronique | Lymphome indolent |
| | | Myélome multiple | Syndrome myéloprolifératif |
| | | Syndrome myélodysplasique | Aplasie médullaire |
| | | Autres : | |
| ●Stade de la maladie | : | | |
| ● Protocole thérapeutique | : | | |
| ● Date de début de traitement : | | | |
| ●Nombre de cure déjà reçu | : | | |
| ●Lieu de traitement | : | Hospitalisation | HDJ à domicile |

Antécédents :

- antécédents médicaux : Diabète Insuffisance rénale Insuffisance hépatique
Cardiopathie Autres
- Infections à répétition : OUI NON
- Prise médicamenteuse : OUI NON Si oui lequel :.....
- Nombre totale des épisodes de NPF:

Histoire de la maladie:

- Nom de la dernière cure :

- Date de début de la fièvre :
- date de début de traitement antibiotique :
- prise d'antibioprophylaxie au cours de la dernière cure :
- Traitement préventif par facteur de croissance :
- Délai entre la NPF et la dernière cure :

Mode d'expression clinique :

- Fièvre : T°C
- Signes respiratoires : OUI NON
→ Si oui : Toux, Polypnée, Autres :
- Signes digestifs : OUI NON
→ Si oui : Diarrhées, Vomissements, Douleurs Abdominales, Autres :
- Signes cutanéomuqueux : OUI NON
→ Si oui : Mucite, Lymphangite, Cellulite, Gingivo-stomatite, Autres :
- Point d'entrée du cathéter veineux : Abscess, Autres :
- Signes urinaires : OUI NON
→ Si oui : Dysurie, Hématurie, Pyurie, Brulures mictionnelles, Autres :
- Autre signes cliniques :.....

Examens paracliniques à l'admission :

<u>Bilans</u>	<u>Résultats</u>
Hb	
Leucocytes	
PNN	
Lymphocytes	
Monocytes	
Eosinophiles	
Ecouvillonnage	
ECBU	
ECBC	
Sérologie aspergillaire	
Radio thorax	
Coproculture	
Parasitologie des selles	
Virologie des selles	

Evaluation de la sévérité de la neutropénie**Grades de l'OMS :**

- ☐ Grade 1 : $1,9 < \text{PNN} \leq 1,5$
- ☐ Grade 2 : $1,4 < \text{PNN} \leq 1$
- ☐ Grade 3 : $0,9 < \text{PNN} \leq 0,5$
- ☐ Grade 4 : $\text{PNN} < 0,5$

PEC thérapeutique :

<u>Familles</u>	<u>Dose (mg/kg/j)</u>	<u>Durée</u>
Pénicilline		
Céphalosporine		
Carbapénème		
Quinolone		
Glycopeptide		
Aminoside		
Nitro-imidazolé		
Antifongique		
Anti-viral		
Facteurs de croissance		
Autres		

1^{er} Contrôle après 48 heures :

- Date :
- Clinique : -fièvre : OUI NON
- Signes infectieux : OUI NON
- Paraclinique :

<u>Bilan</u>	<u>Valeur</u>
Hb	
Leucocytes	
PNN	
Lymphocytes	
<u>Plaquettes</u>	
CRP	
Pro calcitonine	

- Amélioration :: OUI NON
- Si pas d'amélioration switcher l'antibiotique :

Contrôle après à J5 :

- Date :
- Clinique : -fièvre : OUI NON
- Signes infectieux : OUI NON
- Paraclinique :

<u>Bilan</u>	<u>Valeur</u>
Hb	
Leucocytes	
PNN	
Lymphocytes	
Plaquettes	
CRP	
Pro calcitonine	

- Amélioration :: OUI NON
- Si pas d'amélioration switcher l'antibiotique :

Contrôle à J 10 :

- Date :
- Clinique : -fièvre : OUI NON
- Signes infectieux : OUI NON
- Paraclinique :

<u>Bilan</u>	<u>Valeur</u>
Hb	
Leucocytes	
PNN	
Lymphocytes	
Plaquettes	
CRP	
Pro calcitonine	

Evolution :

Guérison Transfert Décès

Durée de la neutropénie fébrile :.....

Annexe 3 :Performans statut*Tableau 2 : Performance status*

Performance status	
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50% du temps d'éveil
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps d'éveil
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise
5	Décédé

Annexe 4 : Recommandations de la Société Française de l'Hygiène Hospitalière. [112]

R3 En période de travaux dans un service ou à proximité d'un service hébergeant des patients à risque, il est fortement recommandé de se référer aux recommandations du guide travaux SF2H/SFMM. (A-3)

Traitement d'air

R1 Il est fortement recommandé d'héberger des patients à risque élevé dans un secteur à environnement maîtrisé, dans une chambre individuelle avec traitement d'air. (A-2)

R2 En l'absence d'un secteur à environnement maîtrisé, il est possible d'utiliser un système mobile de traitement d'air pour diminuer la charge fongique environnementale, sans que l'on dispose actuellement d'une preuve formelle sur la diminution d'incidence des aspergilloses invasives. (C-3)

Mesures comportementales et tenue

R4 Il est fortement recommandé de faire porter un masque de protection respiratoire de type FFP2 aux patients à risque élevé lors de leurs déplacements hors secteur à environnement maîtrisé pour la prévention du risque aspergillaire. (A-2)

R5 Il est recommandé que les professionnels de santé et les visiteurs portent systématiquement un masque chirurgical dans chacune des situations suivantes pour prévenir le risque viral (B-3) :

- s'ils présentent des symptômes respiratoires, quel que soit le niveau de risque du patient
- s'ils sont au contact des patients à risque élevé
- dès l'entrée dans une chambre à environnement maîtrisé.

En dehors de ces situations et en dehors des indications du port de masque chirurgical dans le cadre des précautions standard, le port du masque, par les soignants et les visiteurs et pour les patients à risque est recommandé pendant les périodes de circulation des virus respiratoires. (B-3)

R6

6a Dans les secteurs à environnement maîtrisé, il est possible :

- de protéger la tenue professionnelle par une surblouse ou un tablier à usage unique
- de porter une coiffe. (C-3)

Il est fortement recommandé de ne pas :

- porter de gants
- porter de surchaussures. (E-3)

6b En dehors des secteurs à environnement maîtrisé, il est fortement recommandé de ne pas :

- protéger la tenue professionnelle par une surblouse ou un tablier à usage unique
- porter de gants
- porter une coiffe
- porter de surchaussures. (E-2)

R7 Il est fortement recommandé que l'entretien des locaux dans les secteurs à environnement maîtrisé soit réalisé par du personnel formé et respectant les protocoles validés en interne. (A-3)

R8 Il est recommandé d'utiliser une technique de balayage humide pour l'entretien des locaux et des surfaces. (B-3)

Risque environnemental à l'exclusion de l'air

R9 Chez les patients à risque élevé, hospitalisés en secteur bénéficiant ou pas d'une qualité d'air maîtrisée, il est possible de proposer une alimentation à faible risque. (C-2)

R10 Il est recommandé de filtrer (filtration 22 microns) tous les points d'eau utilisés par des patients à risque élevé pour maîtriser le risque infectieux lié à *Legionella pneumophila* et à *Pseudomonas aeruginosa*. (B-2)

R11 Il est recommandé de proposer de l'eau embouteillée aux patients à risque infectieux élevé pour maîtriser les risques infectieux liés à l'ingestion d'eau. (B-3)

R12 Il est recommandé de protéger le linge destiné aux secteurs à environnement protégé et de le stocker dans un environnement sec et régulièrement entretenu. (B-3)

R13 Quel que soit le niveau de risque du patient, il est recommandé de ne pas interdire l'introduction de jouets plastiques, d'ordinateurs et de téléphones portables s'ils sont préalablement nettoyés avec un détergent-désinfectant. (B-3)

R15 Il est recommandé d'hospitaliser les patients à risque élevé et intermédiaire en chambre individuelle. (B-2)

R14 Pour les patients à risque élevé, il est possible d'introduire en quantité limitée des journaux, revues, livres neufs et du papier hygiénique sous emballage dans le secteur, en l'absence de stérilisation. (C-3)

قلة العدلات بعد العلاج الكيميائي عند المرضى الذين يعانون من الأورام الخبيثة الدموية:
الملف الوبائي ، السريري ، النظري والعلاجي .
(بصدد 67 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/10/29

من طرف

الانسة الهندة سميرة

المزداة في 1993/07/22 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ورم دموي خبيث - العلاج الكيميائي - قلة العدلات - الحمى - العلاج بالمضادات الحيوية - الوقاية

اللجنة

السيد البعاج محمد الرئيس

أستاذ في الطب الداخلي

السيدة غزلان براضي المشرف

أستاذة في الطب الداخلي

السيدة زينب خمار أعضاء

أستاذة مبرزة في الطب الداخلي

السيد مصطفى محمود أعضاء

أستاذ في علم الجراثيم فيروولوجيا

السيد عبد الرحيم البعزوي أعضاء

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش