

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	9
INTRODUCTION	10
RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET LA FONCTION DES POLYNUCLEAIRES	
NEUTROPHILE	13
PATIENTS ET METHODES	14
I. Cadre et période de l'étude	14
II. Sélection des patients	15
A. Critères d'inclusion	17
B. Critères d'exclusion	17
III. Méthodes utilisés	80
A. Recueil des données.....	81
B. Saisie et analyse des données.....	81
C. Considérations éthiques	88
RESULTATS	89
I. Caractéristiques épidémiocliniques	40
A. Nombres de patients	40
B. Age.....	40
C. Sexe	41
D. Lieu d'administration de la chimiothérapie	42
E. Etat général avant le début de la chimiothérapie	42
F. Mesures préventives d'une neutropénie après administration de la chimiothérapie.....	42
G. Radiothérapie associée à la chimiothérapie.....	43
H. Lieu de survenue de l'épisode	43
I. Présence d'un envahissement médullaire préalable.....	43

II.	Données de la pathologie cancéreuse	44
A.	Type de cancer.....	44
B.	Stade de cancer.....	45
III.	Données cliniques et bactériologiques.....	46
A.	Le délai de survenue	46
B.	La profondeur de la neutropénie	46
C.	Classification des NF.....	47
D.	Résultats des prélèvements bactériologiques.....	48
IV.	Données thérapeutiques.....	50
A.	Antibiothérapie	50
B.	Facteurs de croissance granulocytaires.....	51
V.	Evolution	51
DISCUSSION		52
I.	Définition de la neutropénie fébrile.....	58
II.	Epidémiologie	56
III.	Facteurs de risque de la NF	58
A.	Pathologie tumorale sous jacente	58
B.	Chimiothérapie	59
C.	Neutropénie	60
D.	Lymphopénie	61
E.	Autres anomalies biologiques	61
F.	Facteurs liés au patient	61
IV.	Origine de l'épisode fébrile	66
A.	Evaluation clinique	66
1.	Interrogatoire	66
2.	Examen clinique	66
a.	Les foyers cliniques.....	66

b. Les manifestations cliniques de gravité	69
B. Evaluation biologique	74
1. Numération formule sanguine.....	76
2. Hémodcultures	78
3. CRP	79
4. Examen cyto bactériologique des urines	79
5. Biochimie	80
C. Evaluation bactériologique.....	80
1. Fièvre cliniquement documentée	82
2. Fièvre microbiologiquement documentée	84
D. Evaluation radiologique	99
V. Stratégie thérapeutique	99
A. Recommandations pour la prise en charge d'une neutropénie fébrile	99
1. Mesure d'isolement.....	99
2. Reconnaissance des états septiques graves	101
3. Critères d'admission en réanimation	101
4. Antibiothérapie chez le neutropénique fébrile	102
a. Antibiothérapie et score MASCC.....	104
b. Résumé de synthèse et suivi	107
5. Facteurs de croissance hématopoïétique	109
B. Evolution ultérieure	109
C. Management infirmier d'un neutropénique fébrile aux urgences	110
CONCLUSION	113
RESUMES.....	115
ANNEXE.....	121
BIBLIOGRAPHIE.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac-Ag :	Anticorps-Antigène
ASCO :	American society of clinical oncology
ATB::	Antibiotique
BGN :	Bacille gram négatif
BGP :	Bacille gram positif
BOM :	Biopsie ostéo-médullaire
BPCO :	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
C3G :	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CGP :	Cocci à gram positif
CMG :	cytomégalovirus
CPMC :	Centre de Pierre et Marie-Curie
CRP :	Protéine C réactive
CT :	Chimiothérapie
E. coli :	Escherichia coli
ECBU :	Examen cyto bactériologique des urines
EORTC :	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO :	Européen Society for Medical Oncology
FCD :	Fièvre cliniquement documentée
FCH :	Facteurs de croissance hématopoïtiques
FMD :	Fièvre microbiologiquement documentée
FOI :	Fièvre d'origine inconnue
FQ :	Fluoroquinolone
G-CSF :	Granulocyte colony-stimulating for

GM-CSF :	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HC :	Hémoculture
HTA :	Hypertension artérielle
IL :	Interleukine
LMNH :	Lymphome malin non hodgkinien
MASCC :	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MO :	Microscope optique
Nadir :	Le nombre le plus bas de neutrophile dans le sang
NF :	Neutropénie Fébrile
NFS :	Numération Formule Sanguine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
P.aeruginosa	:Pseudomonas aeruginosa
PNN :	Polynucléaires neutrophiles
SARM :	Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
SCN :	Staphylocoque à coagulase négative
VVC :	Voie veineuse centrale

Liste des tableaux :

- Tableau 1 : *Myélogramme humain (adulte) réalisé à partir d'une ponction de la moelle au niveau du sternum (Coeur, 1999).*
- Tableau 2 : *formule d'ARNETH*
- Tableau 3 : *aspect cytologique du neutrophile au cours de son développement*
- Tableau 4 : *Principaux constituants des granules du neutrophile (Faurshou et Borregaard, 2003).*
- Tableau 5 : *Répartition des malades neutropéniques selon le sexe*
- Tableau 6 : *Lieu d'administration de la CT*
- Tableau 7 : *Répartition des épisodes selon le lieu de survenue de la neutropénie fébrile*
- Tableau 8 : *Répartition des différents types de cancer solide*
- Tableau 9 : *Répartition des patients selon le stade du cancer*
- Tableau 10 : *Répartition des patients selon le site des métastases*
- Tableau 11 : *Répartition des épisodes en fonction de l'origine de la fièvre.*
- Tableau 12 : *Germes retrouvés chez les patients NF*
- Tableau 13 : *Définition des niveaux croissants de l'infection*
- Tableau 14 : *Fréquence de la NF selon le sexe dans les des différentes séries d'études*
- Tableau 15 : *Exemples de protocoles chimiothérapie fréquemment utilisés* associés chacun à un risque bien déterminé de NF*
- Tableau 16 : *Score MEDS*
- Tableau 17 : *Risque de mortalité en fonction du score MEDS*
- Tableau 18 : *SCORE RISSC.*
- Tableau 19 : *Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues :*
- Tableau 20 : *Critères d'évaluation OMS des toxicités*

Tableau 21 : *Evolution de la documentation de l'infection dans les études du groupe antimicrobien de l'EORTC de 1973 à 1993*

Tableau 22 : *Comparaison de l'origine de la fièvre de notre série et des différentes séries tunisiennes avec celles des séries occidentales*

Tableau 23 : *Foyers infectieux cliniques lors des épisodes de NF*

Tableau 24 : *Evolution des agents bactériens isolés dans les hémocultures selon les études de l'EORTC de 1973 à 1994*

Tableau 25 : *Comparaison de la répartition des agents bactériens isolés dans notre série par rapport à celles de la littérature*

Tableau 26 : *Les quatre groupes de risque croissant de R1 à R4 selon le risque de développer une infection aspergillaire.*

Tableau 27 : *Score MASCC*

Tableau 28 : *Antibiothérapie orale de première intention pour les neutropénies fébriles à « bas risque ».*

Tableau 29 : *Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à « haut risque ».*

Tableau 30 : *Adaptation du traitement dans certaines situations particulières chez les patients à haut risque*

Tableau 31 : *indications de retrait du cathéter central*

Liste des figures :

Figure 1 : *Le développement des cellules sanguines se déroulant dans la moelle osseuse*

Figure 2 : *Caractéristiques morphologiques du développement du neutrophile et de ces précurseurs*

Figure 3 : *le myéloblaste vu en microscope optique*

Figure 4 : *Le promyélocyte vu en microscope optique*

Figure 5 : *1) Myélocytes neutrophiles,*

2) et 3) métamyélocyte neutrophile vus en microscopie optique

Figure 6 : *Polynucléaire neutrophile vu en MO*

Figure 7 : *Déformation du PN*

Figure 8 : *Interaction cellulaire des PN*

Figure 9 : *Traitement de la neutropénie fébrile*

FIGURE 10 : *Evolution et réévaluation des neutropénies fébriles en fonction du score MASCC*

Figure 11 : *Pourcentage de mortalité selon le score MEDS*

Figure 12 : *Traitement de la neutropénie fébrile*

Figure 13 : *Evolution et réévaluation des NF en fonction du score MASCC*

INTRODUCTION

La neutropénie fébrile (NF) est définie par l'association de :

- Un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$ ou dont la diminution à $< 500/\text{mm}^3$ est prévisible dans les 48 heures
- Et une Température orale $> 38,3^\circ\text{C}$, ou $> 38^\circ\text{C}$ à 2 reprises d'1 heure d'intervalle [1,2].

Les NF consécutives à l'administration d'une chimiothérapie constituent la complication la plus sérieuse des traitements cytotoxiques en raison des risques évolutifs rapides, d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité, d'un retard ou réduction de la dose des cytotoxiques et notamment à cause du coût cher de la prise en charge.

La neutropénie est considérée comme de courte durée lorsqu'elle dure moins de sept jours [3], ce qui est le cas notamment durant les chimiothérapies pour les tumeurs solides, et les lymphomes, situation sur laquelle cette thèse sera focalisée.

La neutropénie de longue durée (supérieure à sept jours) se voit essentiellement suite à des chimiothérapies d'induction et de consolidation des leucémies aiguës ou les greffes de cellules souches hématopoïétiques (auto ou allogreffe), et présentent des profils évolutifs différents, en particulier en terme de risque d'infection fongique et qui ne seront pas étudiées dans notre travail [3].

Les complications infectieuses rencontrées à l'occasion de ces épisodes de NF sont essentiellement bactériennes avec un taux de mortalité variant de 0 à 40% dans la littérature [4,5,6].

La NF est une urgence thérapeutique imposant la mise en route d'une antibiothérapie. Cette dernière peut être administrée soit en ambulatoire chez les patients à faible risque de complications avec des conditions socio-économiques favorables permettant un traitement ambulatoire (adhésion du patient, disponibilité

du médecin traitant et d'un infirmier à domicile pouvant assurer un suivi quotidien, rapprochement de l'hôpital ...), soit en hospitalisation pour les patients à haut risque de complications [7-11].

La classification des épisodes de neutropénies fébriles selon les règles actuellement consensuelles établies par la Société américaine des maladies infectieuses et reprise par la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses différencie les suivants :

- **Les NF microbiologiquement documentées**, qui sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies ou fongémies, et les foyers infectieux microbiologiquement documentés ;
- **Les NF cliniquement documentées** définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation (foyer infectieux non accessible, absence de prélèvement effectué ou prélèvement stérile) ;
- **Les NF inexplicables** correspondent à la présence d'une fièvre récente et isolée, sans documentation microbiologique ou sans foyer infectieux clinique [8-10].
C'est dans ce contexte que nous avons souhaité réaliser une étude rétrospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès décrivant la prévalence de la neutropénie fébrile post chimiothérapie, ainsi que sa prise en charge thérapeutique.

RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET LA
FONCTION DES POLYNUCLEAIRES
NEUTROPHILES

I. Granulopoïèse et pool neutrophile :

Les neutrophiles dérivent de la lignée myéloïde. Ces cellules souches de cette lignée donnent naissance aux progénitures des granulocytes et des monocytes/macrophages, étape suivie de la formation du progéniteur direct des polynucléaires.

Leur différenciation est contrôlée par un ensemble de cytokines, de facteurs de croissance et de contacts membranaires qui agissent de façon coordonnée sur leur prolifération et leur maturation (Edwards, 1994).

La répartition de ces diverses cellules dans la moelle osseuse est résumée ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Myélogramme humain (adulte) réalisé à partir d'une ponction de la moelle au niveau du sternum (Cœur, 1999).

Cellule jeune indifférenciée	1 %	Lignée granuleuse composée de	72 %
Lignée granuleuse	72 %	Myéloblaste	1 %
Lignée érythrocytaire	16 %	Promyélocyte	2 %
Lymphocyte	8 %	Myélocyte neutrophile	16 %
Monocyte	2 %	Métamyélocyte neutrophile	16 %
Plasmocyte	1 %	Polynucléaire neutrophile	32 %
Mégacaryocyte	< 1 %	Métamyélocyte éosinophile	2 %
		Polynucléaire éosinophile	2 %

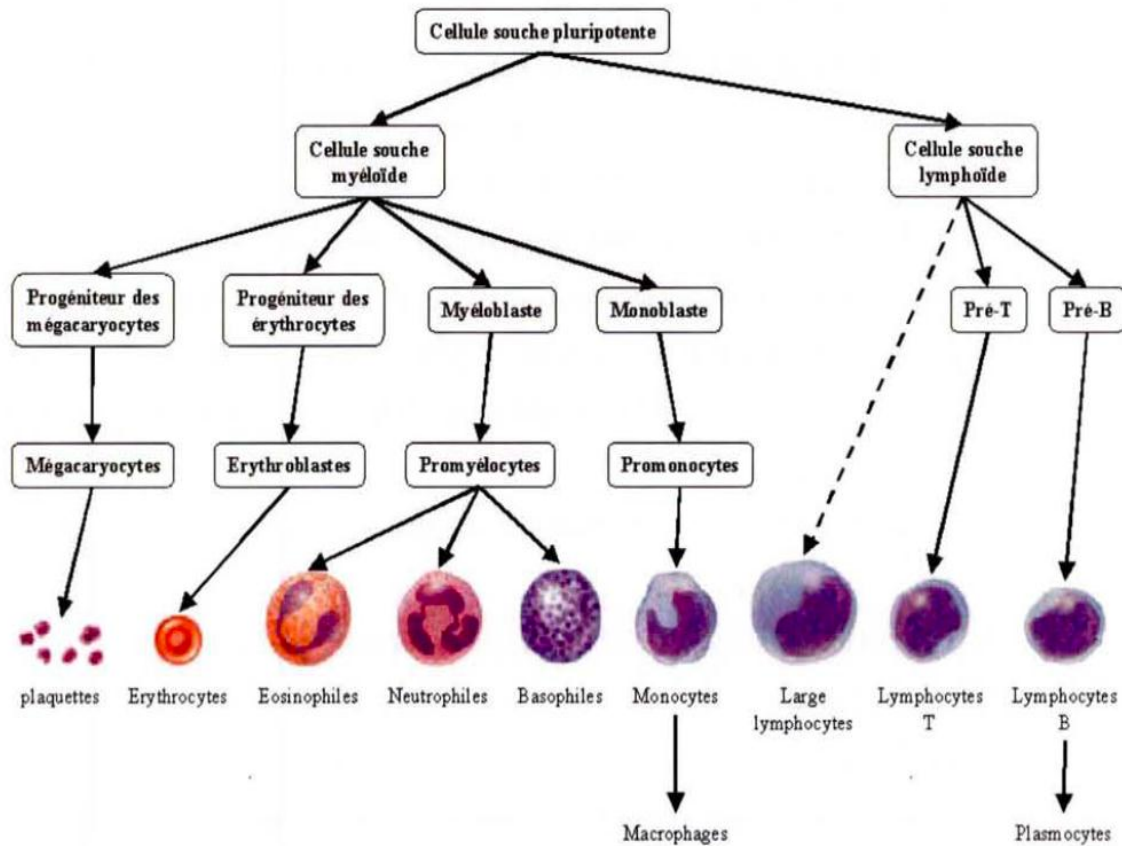


Figure 1 : Le développement des cellules sanguines se déroulant dans la moelle osseuse.

II. Description de la lignée granuleuse :

Dans la lignée myéloïde, les cellules myéloïdes progénitrices CFU-G se transforment en myéloblaste puis en promyélocyte et en myélocyte. Cette phase dite mitotique, qui dure environ 7 jours, est caractérisée par l'apparition successive des granulations azurophiles (ou primaires) puis des granulations spécifiques (ou secondaires) qui définissent le type du polynucléaire. Elle est suivie par une phase non répliquative, dite post-mitotique qui dure environ 6 jours au cours de cette phase, le myélocyte se transforme en métamyélocyte puis en polynucléaire mûr, caractérisé par un noyau polylobé (figure 2). Les polynucléaires mûrs restent de 0 à 5 jours dans la moelle où ils constituent le secteur de réserve médullaire.

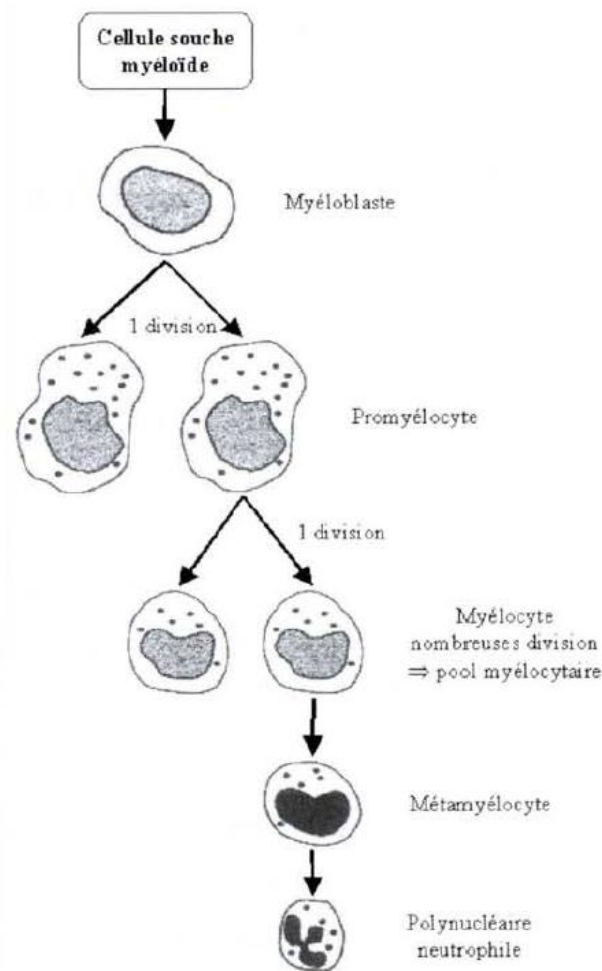


Figure 2 : Caractéristiques morphologiques du développement du neutrophile et de ces précurseurs (Coeur, 1999).

La moelle produit environ $0,85$ à $1,6 \times 10^9$ neutrophiles par kg de poids corporel et par jour dans les circonstances normales (Klebanoff et Clark, 1978). Cette production peut augmenter si des circonstances pathologiques l'exigent, en particulier au cours d'un état infectieux.

Les neutrophiles sanguins se répartissent en deux secteurs à peu près équivalents un secteur circulant, accessible à la numération sanguine, et un secteur marginé (environ 50 % du pool total), adhérant à l'endothélium au niveau des veinules post capillaires.

Sous l'influence de différents stimuli, le neutrophile à l'état de repos dans le sang circulant, adhère à la paroi vasculaire, se glisse entre les cellules endothéliales et migre vers les tissus (Edwards, 1994).

A. Hémoblastome 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 [12,13].

B. Le myéloblaste :

C'est une cellule de 15 à 20 μ de diamètre à noyau arrondi parfois indenté par le centrosome (figure N°3) [14]. La structure chromatinienne est très fine, les nucléoles souvent nombreux, le cytoplasme bleu clair et renferme des granules azurophiles.

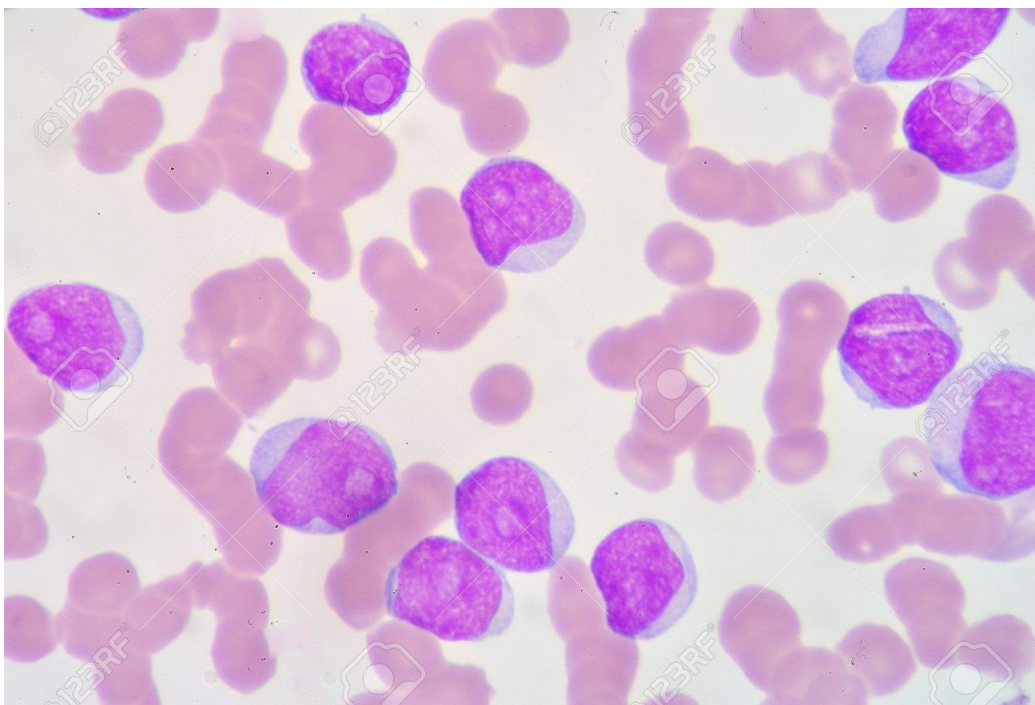


Figure 3 : le myéloblaste vu en microscope optique

C. 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 [13,15] (figure 4) :

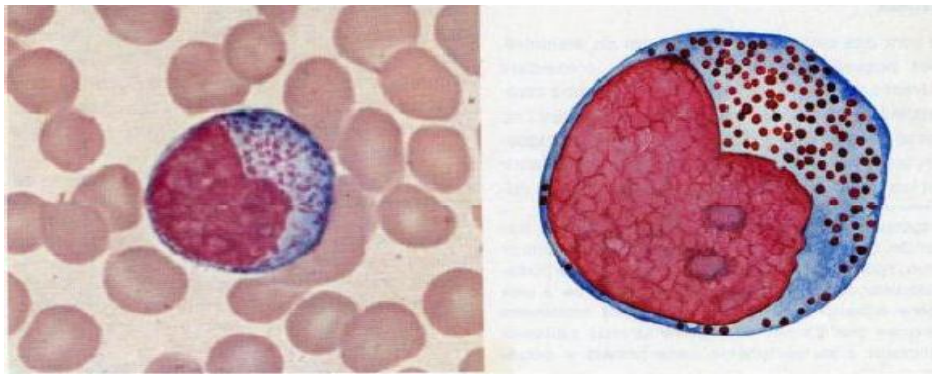


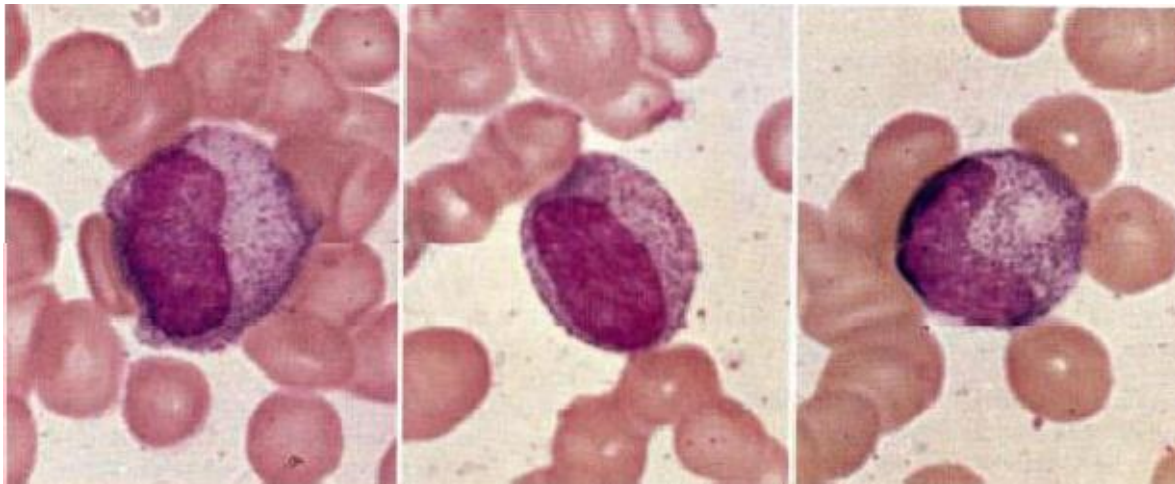
Figure 4 : Le promyélocyte vu en microscope optique

D. 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°5) [12].

E. 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°5) [12-13]



1

2

3

Figure 5: 1) Myélocytes neutrophiles, 2) et 3) Métamyélocyte neutrophile vus en microscopie optique

F. 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% [16,17], 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° 6) [14-16].

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° 3) [14].

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 [14].

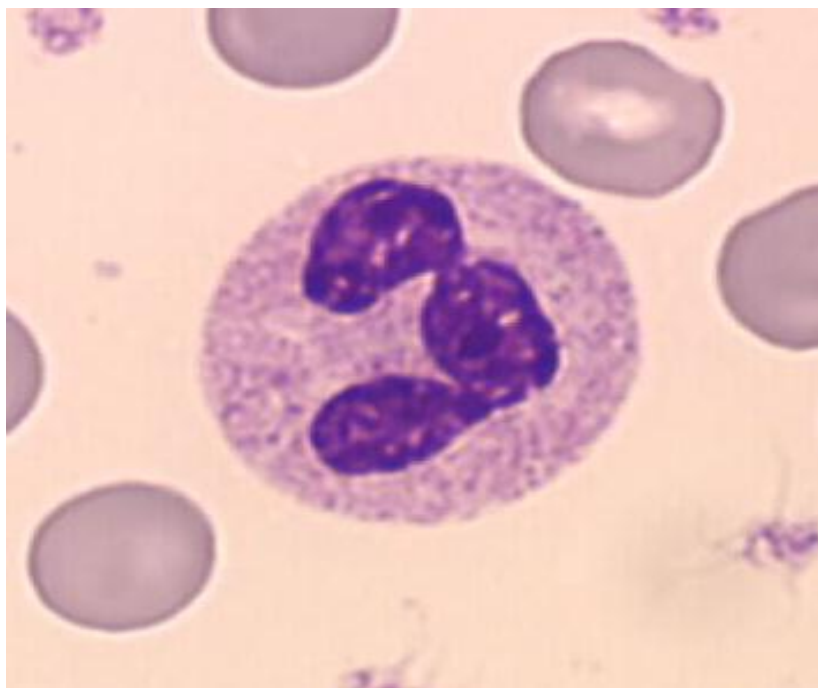


Figure 6 : Polynucléaire neutrophile vu en MO

Tableau 2 : formule d'ARNETH

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

La granulopoïèse neutrophile se traduit par une diminution du diamètre des cellules et du rapport nucléo cytoplasmique (0,8 à 0,4), la condensation de la chromatine (et du noyau), la perte du nucléole et l'apparition des granulations (tableau 3).

Tableau 3: aspect cytologique du neutrophile au cours de son développement

	Myéloblaste	Promyélocyte	Myélocyte	métamyélocyte
<i>taille (µm)</i>	20-25	20-25	15	15
<i>Rapport N/C</i>	0,8	0,6	0,5	0,4
<i>Forme de noyau</i>	Arrondi	Ovale	Ovale	Incurvé
<i>Chromatine</i>	Très fine Rougeâtre	Fine Plus foncée	Condensée Violette	Condensée Violette
<i>Nucléole</i>	2 à 5	±	0	0
<i>Cytoplasme</i>	Bleu ciel	Bleu pale	Incolore	Incolore
<i>Granulation</i>	Rare (rouge)	Nombreuse (rouge et beige)	Nombreuse (beige)	Nombreuse (beige)
<i>RE, ribosome et mitochondrie</i>	+++	+++	++	+

III. Classification des granules de neutrophiles :

Les granules peuvent être classifiés en fonction de leur taille, de leur morphologie ou de leur contenu en protéine. Les travaux de Borregaard considèrent toutefois que la classification des granules est arbitraire (Faurichou et Borregaard, 2003). La formation des granules est continue, depuis les granules primaires jusqu'aux granules tertiaires. Ces divers granules partagent quelques protéines (ex. : lysozyme), tandis que d'autres protéines sont des marqueurs spécifiques d'un sous-ensemble particulier.

Il est maintenant bien établi que la différence principale entre ces différents sous-ensembles granule concerne l'ordre de sécrétion, aussi bien in-vitro qu'in-vivo.

En effet, de nombreux auteurs ont ainsi démontré que les granules primaires étaient mobilisés les derniers, après les granules secondaires ; les granules tertiaires étant sécrétés les premiers. Cette hiérarchie s'applique aussi bien pour des neutrophiles sanguins que pour des neutrophiles provenant d'exsudat de fenêtrée cutanée, stimulés par divers agonistes.

Dans chaque sous-ensemble de granules, un certain nombre de protéines ont pu être identifiées par la microscopie électronique, par fractionnement sous cellulaire ou lors de leur mobilisation en prenant pour hypothèse que deux protéines sécrétées en même temps, étaient localisées dans le même type de granules. Ces granules renferment de nombreuses protéines impliquées dans la lutte contre les micro-organismes et la dégradation de la matrice extracellulaire lors du déplacement des neutrophiles vers le site d'inflammation ou lors du renouvellement de cette matrice (tableau 4).

Tableau 4 : Principaux constituants des granules du neutrophile (Faurichou et Borregaard, 2003).

Granulations azurophiles	Granulations spécifiques	Granulations tertiaires	Vésicules sécrétoires
Membrane (nombreux récepteurs)			
CD63 CD68 Presenilin-1 Stomatine V-type H ⁺ -ATPase	Antigène NB1 CR3 (CD11b/CD18) CD15 CD66 CD67 Cytochrome b ₅₅₈ fMLF-R Fibronectine-R Sous unités prot. Gα Laminine-R Leukolysine Protéine de 19 kDa Protéine de 155 kDa Rap1, Rap2 SCAMP SNAP-23, -25 Stomatine Thrombospondine-R TNF-R uPA-R VAMP-2 Vitronectine-R	CR3 (CD11b/CD18) Cytochrome b ₅₅₈ DAG deacetylating Ez fMLF-R Leukolysine NRAMP-1 SCAMP SNAP-23, -25 uPA-R VAMP-2 V-type H ⁺ -ATPase	CR1 CR3 (CD11b/CD18) CD10 CD13 CD14 CD16 CD15 CD45 C1q-R Cytochrome b ₅₅₈ DAF fMLF-R Leukolysine Phosphatase alcaline VAMP-2 V-type H ⁺ -ATPase
Matrice			
β-glycérophosphatase Acide-mucopolysaccharide α ₁ -antitrypsine α-mannosidase Azurocidine BPI β-glycerophosphatase β-glucuronidase Cathepsines B, D et G Défensines Elastase Lysosyme Myéloperoxydase N-acétyl-β-glucosaminidase Protéinase 3 Sialidase Ubiquitin-protein	β2 microglobuline Collagénase CRISP-3 (SGP-28) Gélatinase h-CAP-18 Histaminase Héparanase Lactoferrine Lysosyme NGAL uPA Sialidase Transcobalamine	Acétyltransférase β2 microglobuline CRISP-3 (SGP-28) Gélatinase Lysosyme	Protéine du plasma

- Les granulations primaires ou azurophiles constituent le tiers des granulations d'un neutrophile (environ 1500 granulations/neutrophile). Ce sont des organites de petite taille (0,5 à 0,8 μ m), de forme allongée qui apparaissent très denses en microscopie électronique.
- Les granulations secondaires ou spécifiques (peroxydase négative) sont des organites sphériques de taille inférieure à celle des granulations azurophiles (environ 0,2 μ m) ou en forme de bâtonnet (0,1 x 1 μ m), apparaissant claires en microscopie électronique.
- Les granulations tertiaires, de petite taille, sont plus hétérogènes que les deux précédentes.
- Les vésicules sécrétoires: Le fait que la α -2-intégrine Mac-1 (α M β 2, CD11b/CD18) soit incorporé à la membrane plasmique sans que l'on observe de sécrétion d'autres protéines granulaires, a permis de mettre en évidence la présence d'un autre sous-type de granules: les vésicules sécrétoires. Les vésicules sécrétoires sont importantes car leur membrane est particulièrement riche en récepteurs. De plus, ces vésicules ne semblent contenir que des molécules d'origine plasmatique telle que l'albumine. L'équipe de Borregaard en a donc conclu que ces vésicules seraient d'origine endocytaire (Faurischou et Borregaard, 2003).

Comme les granules, une fois mobilisées, les vésicules sécrétoires ne sont pas reformées, ni in-vitro ni in-vivo.

IV. Propriétés des polynucléaires neutrophiles :

A. Plasticité :

Cette cellule extrêmement déformable peut franchir des orifices de 3μ de diamètre pouvant ainsi traverser l'endothélium vasculaire en s'immisçant dans les espaces intercellulaires [13].

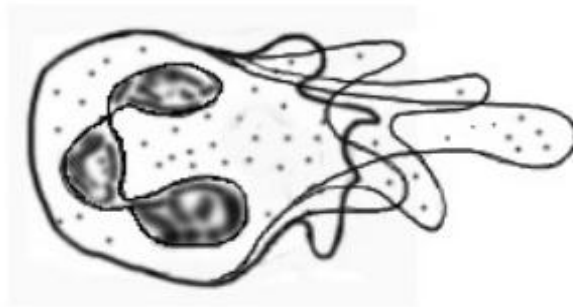


Figure 7: Déformation du PN

B. 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 [16].

C. 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°, ils parcourent 20 à 40 μ par minute. Ces mouvements dépendent des micro-fibrilles et des microtubules, l'ATP fournissant l'énergie cellulaire nécessaire à ceci [16].

D. 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 [16].

V. Fonctions des polynucléaires neutrophiles :

A. Phagocytose :

1. 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 PN, le complément et un tétra peptide la tuftsine sécrétée par la rate et transportée par les immunoglobulines.

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 [18].

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, H₂O₂) 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 [16].

B. 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 de lésions vasculaires et tissulaires en présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes Antigène-anticorps [16].

C. 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 [18]. 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 [19,20].

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 [21,22].

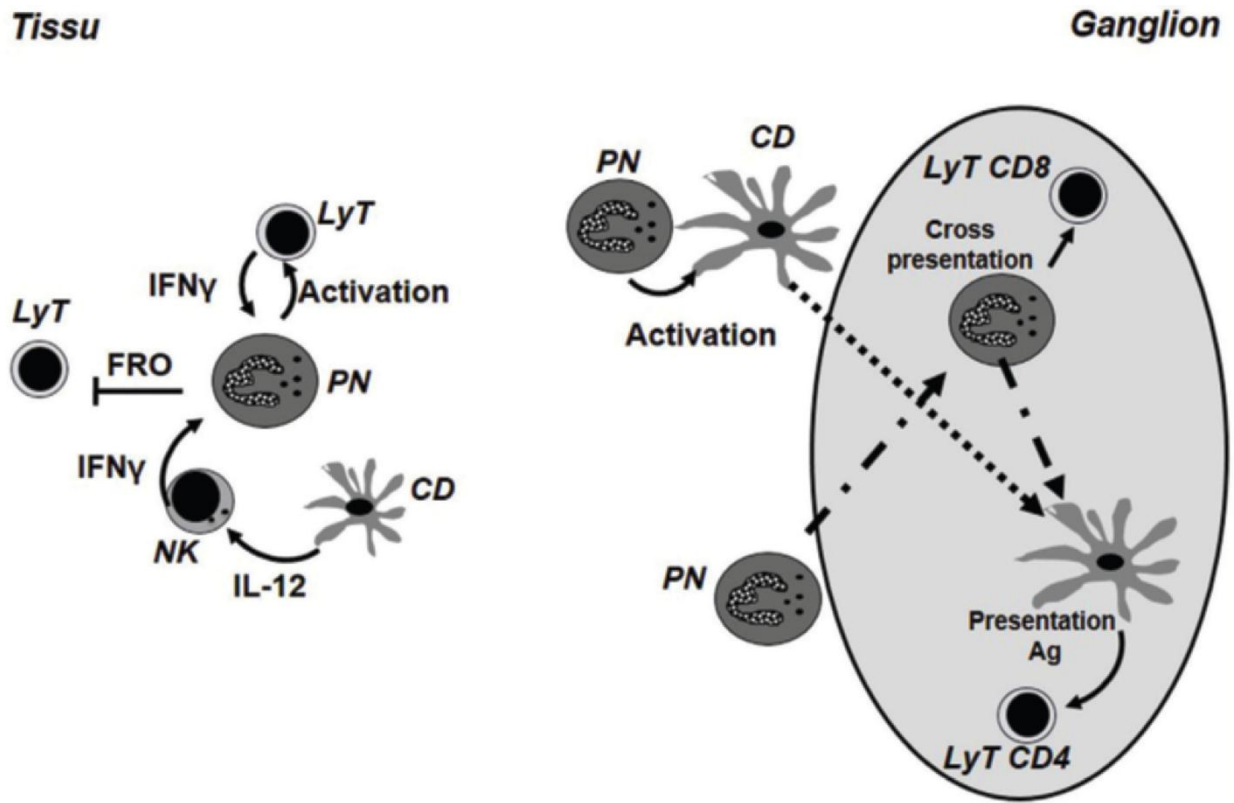


Figure 8 : *Interaction cellulaire des PNN*

MATERIELS ET METHODES

I. Cadre et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude mono-centrique, observationnelle, rétrospective concernant les patients présentant une neutropénie fébrile chimio-induite menée au sein du service d'oncologie médicale à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

C'est une étude étalée sur une période de 2 ans allant du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2016 et portant sur 52 patients (67 épisodes).

II. Sélection des patients :

A. Critères d'inclusion :

- Tous les patients atteints d'un cancer solide confirmés qui présentent une neutropénie fébrile à la suite d'une cure de chimiothérapie (au maximum un mois après).

B. Critères d'exclusion :

- Tous les patients atteints d'un cancer hématologique
- Tous les patients présentant une neutropénie fébrile au-delà d'un mois après l'administration d'une cure de chimiothérapie.
- Les patients ayant terminé leur traitement durant cette période et qui ne viennent que pour des contrôles dans le cadre du suivi oncologique.
- Les patients cancéreux dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable (dossier perdus des archives)

III. Méthodes utilisées :

A. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. Ces données ont été notées dans une fiche d'exploitation préalablement établie permettant de préciser :

- L'identité du patient.
- Les données épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique.
- La pathologie sous jacente.
- Les données anamnestiques :
 - motif de consultation.
 - antécédents personnels.
 - durée d'évolution des signes cliniques avant la consultation.
- Les données cliniques :
 - les signes fonctionnels : respiratoires, digestifs, urinaires, ORL...
 - l'examen clinique
- Les données biologiques : taux de PNN, bilan infectieux, hémoculture, prélèvement bactériologique...
- Le bilan radiologique.
- L'antibiothérapie administrée.
- L'évolution des patients.
- La durée totale d'hospitalisation.

FICHE D'EXPLOITATION :

Les neutropénies fébriles chimio induites on oncologie :

● DATE :

I. Identité du Patient :

● Numéro du dossier :

● Date de naissance :

● Age :

● Sexe : F M

● Niveaux socio-économique

II. Diagnostic de la pathologie sous jacente.

● Date du Diagnostic :

● Traitement reçu :

● Date de début de traitement :

● Lieu de traitement Hospitalier HDJ

III. Antécédents :

● Déficit immunitaire connu : OUI NON

● Infections à répétition : OUI NON

● Traitement immunosuppresseur : OUI NON

Si OUI :

▪ Lequel :

▪ Durée :

IV. Nombre totale des épisodes de neutropénies fébriles :

V. Histoire de la maladie :

- délai entre la NPF et la dernière cure :
- Traitement préventif par facteur de croissance (FCH) :
- Durée d'évolution des signes cliniques avant la consultation :

VI. Mode d'expression clinique :

- Fièvre : T°=
- Signes respiratoires : OUI NON

Si oui :

- Toux
- Polypnée
- Autres

- Signes digestifs : OUI NON

Si oui :

- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée : nombre de selles par jour et aspect (liquide, glaireuse, sanglante)
- Constipation
- Méléna : présence du sang dans les selles
- L'hématémèse Autres :

- Signes cutanéomuqueux: OUI NON

Si oui :

- Conjonctivite
- Lymphangite
- Langue framboisée
- Chéilite
- Gingivo-stomatite
- Éruption cutanée

- Point d'entrée du cathéter veineux
- Autres :
- Signes urinaires: OUI NON

Si oui:

- Dysurie ▪ Hématurie ▪ Urgenturie
- Pyurie ▪ Brûlures mictionnelles ▪ Autres :

VII. Examen clinique :

A) Examen général

- GCS :
- Etat hémodynamique : stable instable
- Etat général : Poids : Taille : TA :

B) Examen cutanéomuqueux :

- Mucite : OUI NON (Grade =)
- Gingivo-stomatite : OUI NON
- Purpura : OUI NON
- Lymphangite : OUI NON
- Chéilite : OUI NON
- Éruption cutanée : OUI NON

C) Examen abdominal :

D) Examen cardio vasculaire :

E) Examen pleuro pulmonaire

F) Examen ORL :

G) Examen neurologique

H) Examen des aires ganglionnaires :

I) Autres examens :**VIII. Examens paracliniques:****1. Biologie :**

Bilan	À L'Admission	Après 48h	A J4	A J6	A J8
LEUCOCYTES					
PNN					
LYMPHOCYTES					
MONOCYTES					
PLAQUETTES					
CRP					
HÉMOCULTURE					
ECBU					
PRÉLÈVEMENT LOCAL					

2. Radiographie thoracique :**3. Coproculture :****4. Parasitologie des selles :****5. Autres bilans :**

IX. Evaluation de la sévérité de la neutropénie selon OMS :

- Définir le grade OMS de la neutropénie fébrile :

Grade OMS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Taux de PNN (10 ⁹ /l)	≥ 2	1.5 à 1.9	1 à 1.49 apparition neutropénie	0.5 à 0.99	< 0.5 neutropénie sévère

- Durée de la neutropénie :
 - Délai entre le premier et le second épisode fébrile :

X. PEC thérapeutique :

- Traitement de l'épisode infectieux :

Produit	Molécule	Date (début et arrêt)	Dose
C3G			
MÉTRONIDAZOLE			
GLYCOPEPTIDE			
AMINOSIDE			
IMIPÉNEME			
CIPROFLOXACINE			
ACICLOVIR			
AUTRES			

XI. Evolution:

1) Guérison : ○

- Durée de la neutropénie fébrile
- Date de sortie
- Date d'arrêt de l'antibiothérapie

2) Aggravation : ○

- Choc septique
- Apparition d'autres foyers infectieux
- Autres :

3) Décès : ○

- Choc septique
- Autres :

XII. Durée totale d'hospitalisation – Date de sortie.

B. Saisie et analyse des données

Toutes les données recueillies ont été codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2016). L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écart type.

C. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

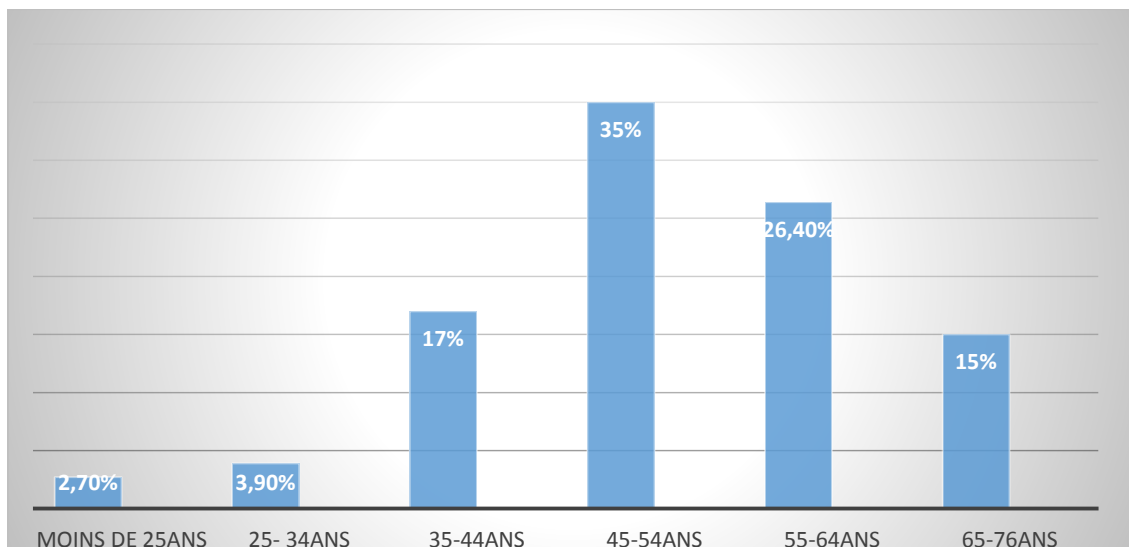
I- CARACTERISTIQUES EPIDEMIO-CLINIQUES :

A. Nombre de patients :

Durant la période allant du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2016, en tenant compte des critères d'exclusion ; nous avons retenu 52 patients éligibles qui ont présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile.

B. L'âge

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 52,4 ans, avec des extrêmes de 23 et 76 ans.



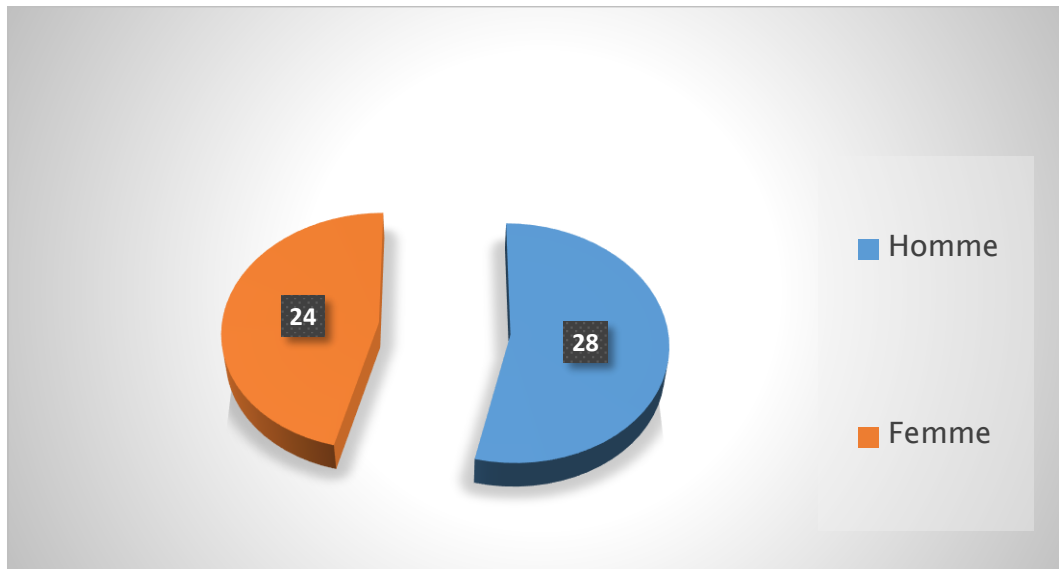
Graphique 1 : Répartition des malades selon l'âge.

C. Le sexe :

Sur les 52 patients de notre population d'étude, 28 étaient de sexe masculin, et 24 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 54% et 46%, ce qui correspondait à un sexe ratio de 1,16.

Tableau 5 : Répartition des malades neutropéniques selon le sexe

Homme	28	54%
Femme	24	46%
Total	52	100%



Graphique 2 : Répartition des malades selon le sexe.

D. Lieu d'administration de la chimiothérapie chez les patients étudiés :

Dans 67% des cas, la CT était administrée à l'hôpital du jour alors que dans 37% des cas elle était administrée au cours de l'hospitalisation dont la durée variait selon le protocole de chimiothérapie entre 24 heures et 5 jours .

Tableau 6 : Lieu d'administration de la CT

Lieu d'administration de la CT	<i>En hôpital du jour</i>	<i>En hospitalisation</i>
Pourcentage	67%	37%

E. Etat général avant le début de la chimiothérapie :

L'état général a été évalué selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) ou performance status (annexe 2). 62% des malades avaient un bon état général avant le début de la chimiothérapie (CT) avec un OMS égal à 0 ou 1.

F. Mesures préventives d'une NF après administration de la chimiothérapie :**1. Antibiothérapie préalable :**

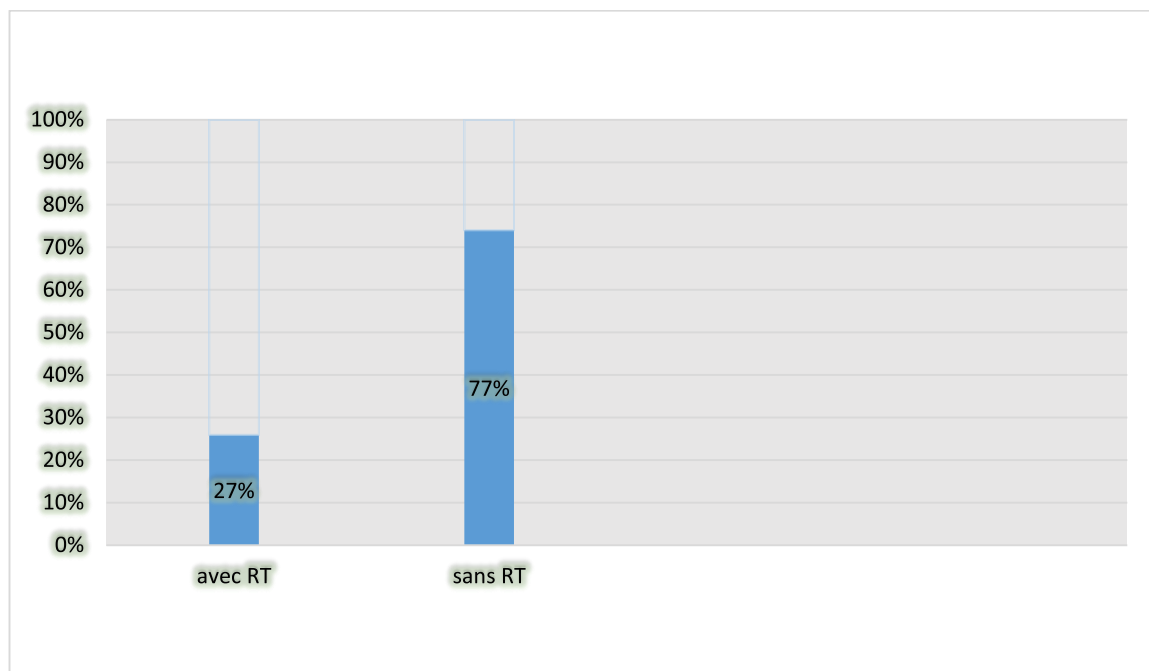
Aucun malade n'a été mis sous antibio-prophylaxie pendant la période inter-cure.

2. Désinfection buccale :

Tous les malades ont reçu une prescription systématique de bain de bouche en inter-cure pour les protocoles de chimiothérapie induisant une mucite.

G. Radiothérapie associée à la chimiothérapie :

14 patients (27%) étaient traités par une radio-chimiothérapie concomitante



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'association de la radiothérapie ou non à la chimiothérapie.

H. Lieu de survenue de l'épisode :

La majorité des épisodes (96%) étaient survenus en ambulatoire, alors que 4% des épisodes étaient survenus en cours d'hospitalisation. (Tableau 8)

Tableau 7 : Répartition des épisodes selon le lieu de survenue de la neutropénie fébrile.

	Nombre	Pourcentage %
En hospitalisation	2	4%
En ambulatoire	50	96%
Total	52	100%

I. Présence d'un envahissement médullaire préalable :

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été réalisée chez 2 patients qui avaient présenté un envahissement médullaire préalable.

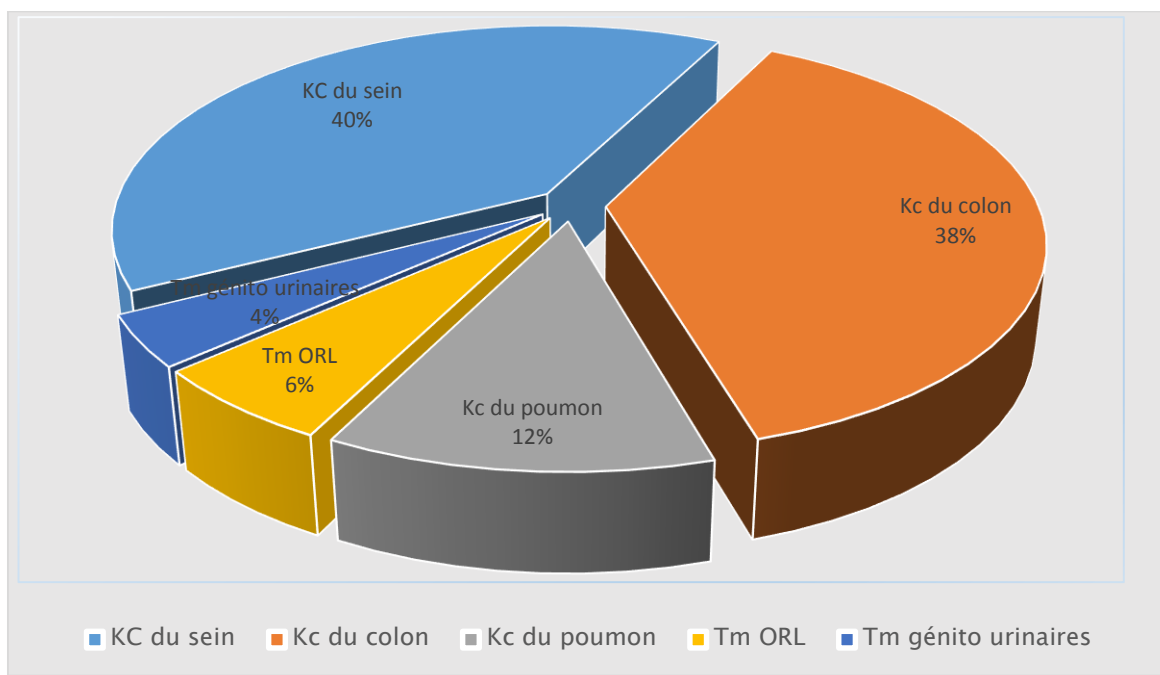
II- DONNEES SUR LA PATHOLOGIE CANCEREUSE :

A. Type du cancer :

Les cancers solides les plus fréquents étaient représentés par le cancer du sein (40%) et le cancer du colon (38%).

Tableau 8 : Répartition des différents types de cancer solide.

<i>Pathologie tumorale sous-jacente</i>	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Cancer du sein</i>	<i>21</i>	<i>40%</i>
<i>Cancer du colon</i>	<i>20</i>	<i>38%</i>
<i>Cancer du poumon</i>	<i>6</i>	<i>12%</i>
<i>Tumeurs ORL</i>	<i>3</i>	<i>6%</i>
<i>Tumeurs génito-urinaires</i>	<i>2</i>	<i>4%</i>
<i>Total</i>	<i>52</i>	<i>100%</i>



Graphique 4 : Pathologie tumorale sous-jacente

B. Stade du cancer

Les patients de notre étude avaient des cancers avec un stade localisé pour 12 patients (23%) et un stade avancé avec métastases pour 40 patients (77%) (Tableau 10)

Tableau 9 : Répartition des patients selon le stade du cancer.

Stade du cancer	Nombre de cas	Pourcentage %
Localisé	12	23%
Avancé	40	77%
Total	52	100%

Au stade avancé, les métastases hépatiques étaient les localisations secondaires les plus fréquentes, touchant 31% des patients. Les métastases osseuses étaient présentes chez 23 % des patients alors que les métastases pulmonaires touchaient 19% des patients. (Tableau 11)

Tableau 10 : Répartition des patients selon le site des métastases.

Site de métastases	Nombre de cas	Pourcentage %
Foie	16	31%
Os	12	23%
Poumons	10	19%
Autres	14	27%

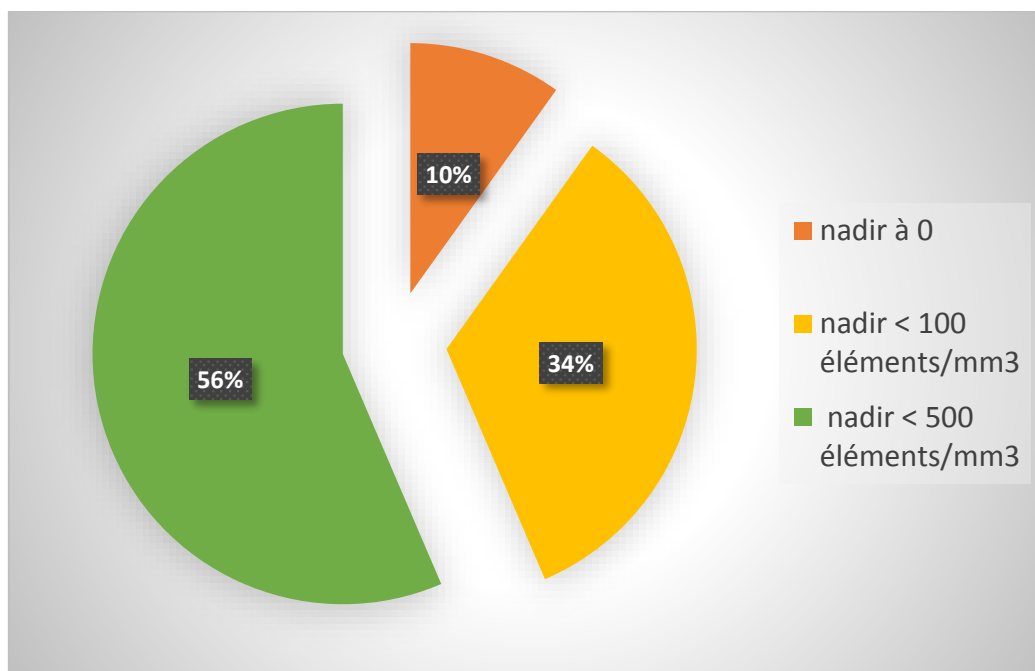
III. Données cliniques et bactériologiques:

A. Le délai de survenue

Le délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile était de **6 jours** après chimiothérapie.

B. La profondeur de la neutropénie :

1. **10%** des cas avaient un *nadir* à 0
2. **34%** avaient un *nadir* < 100 éléments/mm³
3. **56%** des cas avaient un *nadir* ≥ 100 éléments/mm³.



Graphique 5 : Profondeur de la neutropénie fébrile.

C. Classification des NF :

- Au bout des explorations cliniques, radiologiques et microbiologiques, la fièvre était documentée cliniquement (FCD) dans 16% des cas, microbiologiquement (FMD) dans 27% et d'origine inconnue (FOI) ou non documentées ni cliniquement ni biologiquement dans 57% (Tableau 13).

Tableau 11 : Répartition des épisodes en fonction de l'origine de la fièvre.

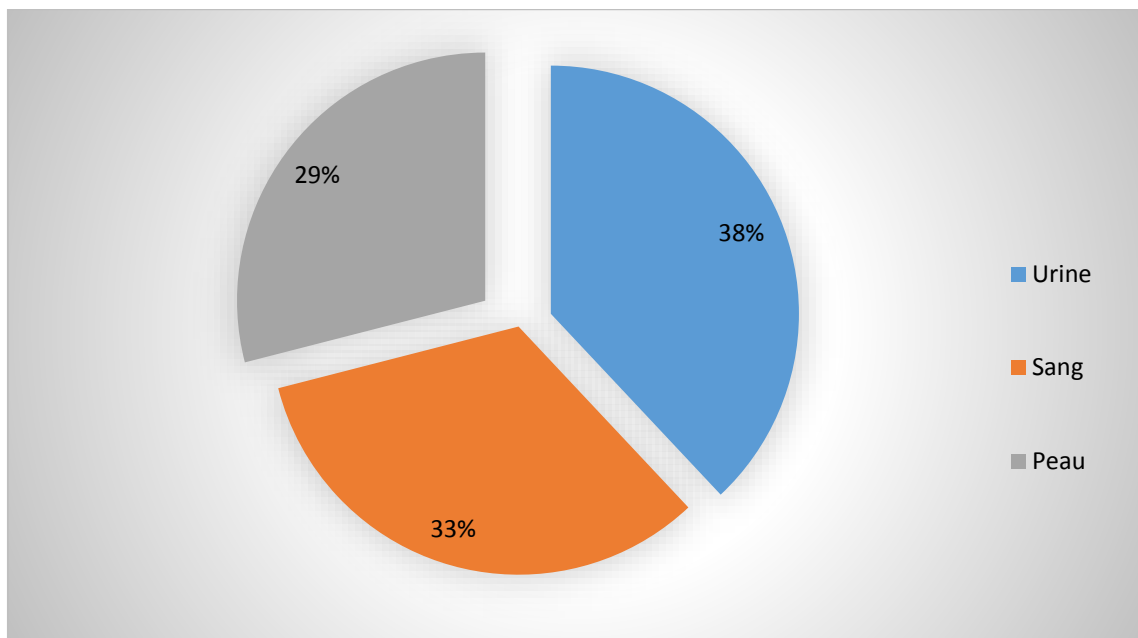
	Nombre	Pourcentage (%)
FMD	18	27%
FCD	11	16%
FOI	38	57%

Les foyers respiratoires étaient les plus fréquemment retrouvés dans 41%, suivis des foyers ORL (28%) et ensuite urinaires (19 %).

N.B : D'autres foyers ont été retrouvés dans 12% des cas.

D. Résultats des prélèvements bactériologiques :

Dans les NF documentées microbiologiquement, les sites d'isolement étaient : les urines (38 %), le sang (33 %), la peau (29 %).

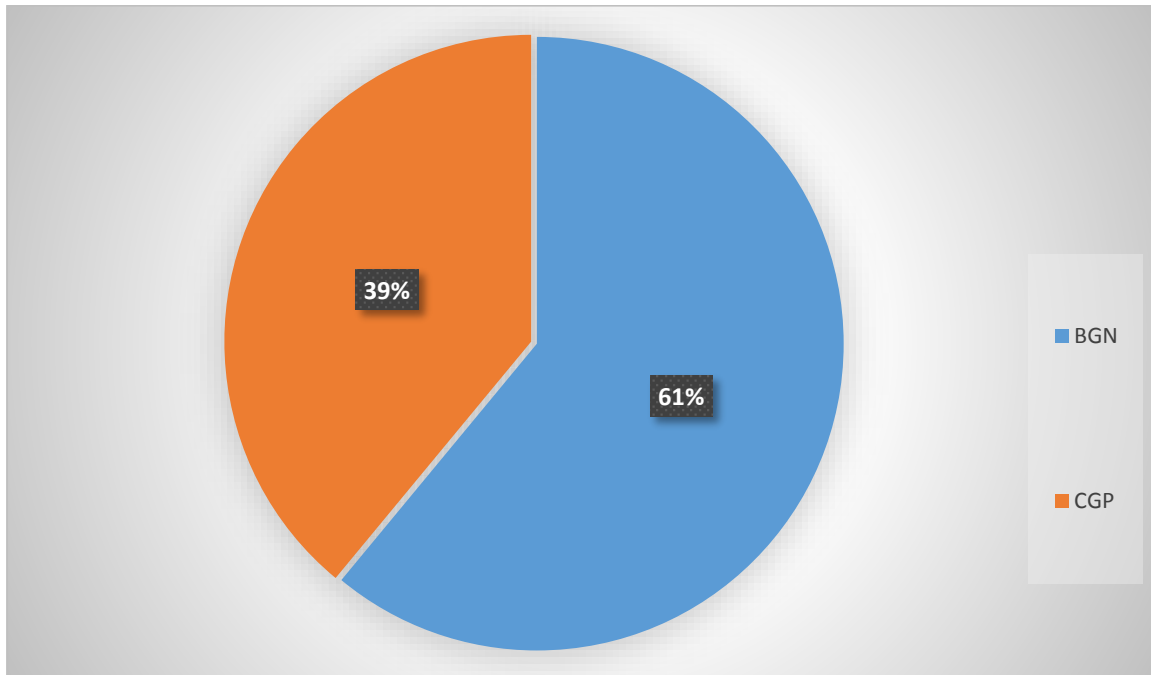


Graphique 8 : les sites d'isolement microbiologique

Les germes isolés les plus fréquemment retrouvés étaient essentiellement les bacilles Gram négatif (11 cas).

Tableau 12: Germes retrouvés chez les patients NF

Germes	Effectif	Pourcentage
<u>Bacille Gram négatif</u>	11	61%
Escherichia Coli	4	
Pseudomonas aeruginosa	5	
Klebsiella oxytoca	1	
Citobacter spp.	1	
<u>Cocci Gram positif</u>	7	39%
Staphylocoque aureus	4	
Staphylocoque à coagulase négative	2	
Streptocoque	1	
<u>Total</u>	18	100%

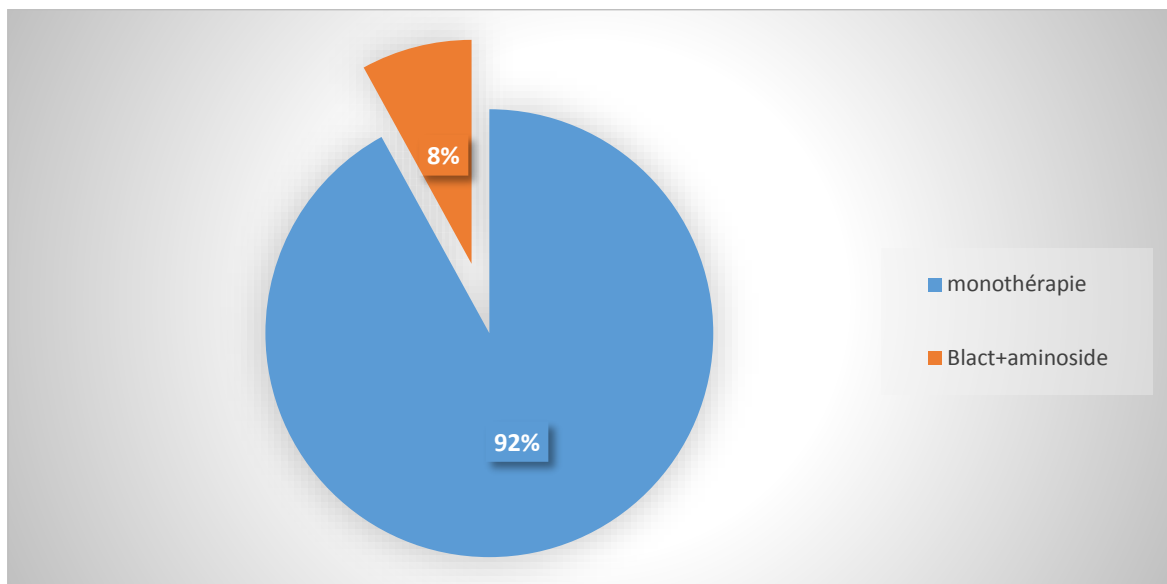


Graphique 9 : Germes retrouvés en %

IV. Données thérapeutiques

A. Antibiothérapie :

-Tous les patients avaient reçu une antibiothérapie probabiliste à base de :
Bêta-lactamines en monothérapie dans *92% des cas* et une association de Bêta-lactamines + aminoside dans *8% des cas*.

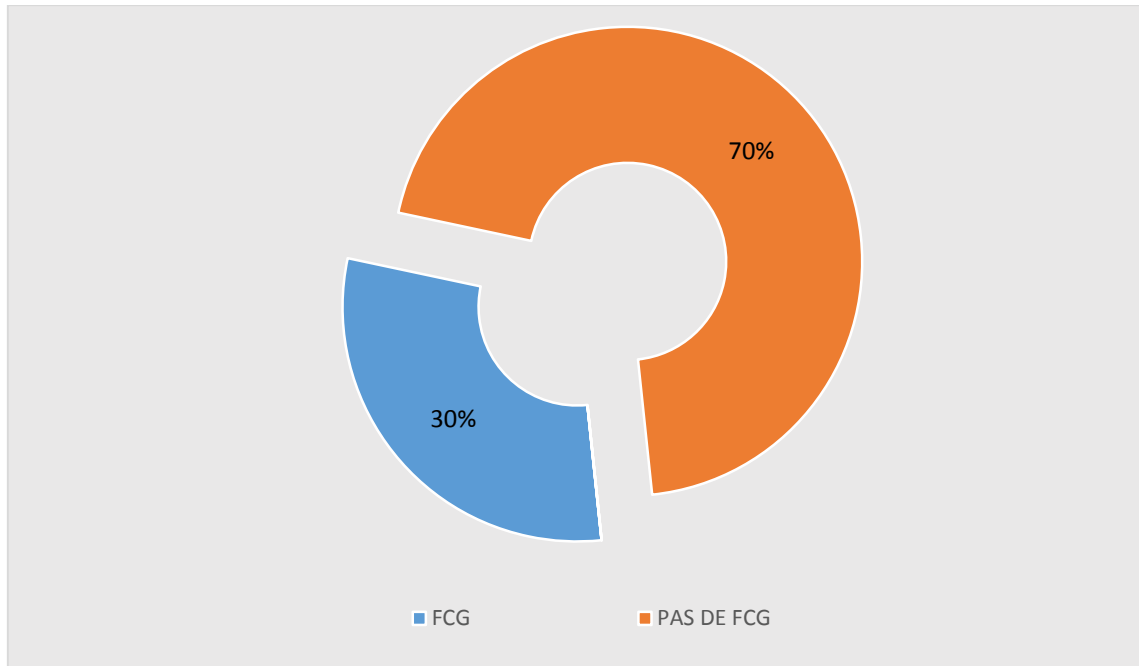


Graphique 10 : Type d'antibiothérapie probabiliste.

-L'antibiothérapie est adaptée en fonction du germe identifié, du site infecté et des résultats de l'antibiogramme.

B. Facteurs de croissance granulocytaires :

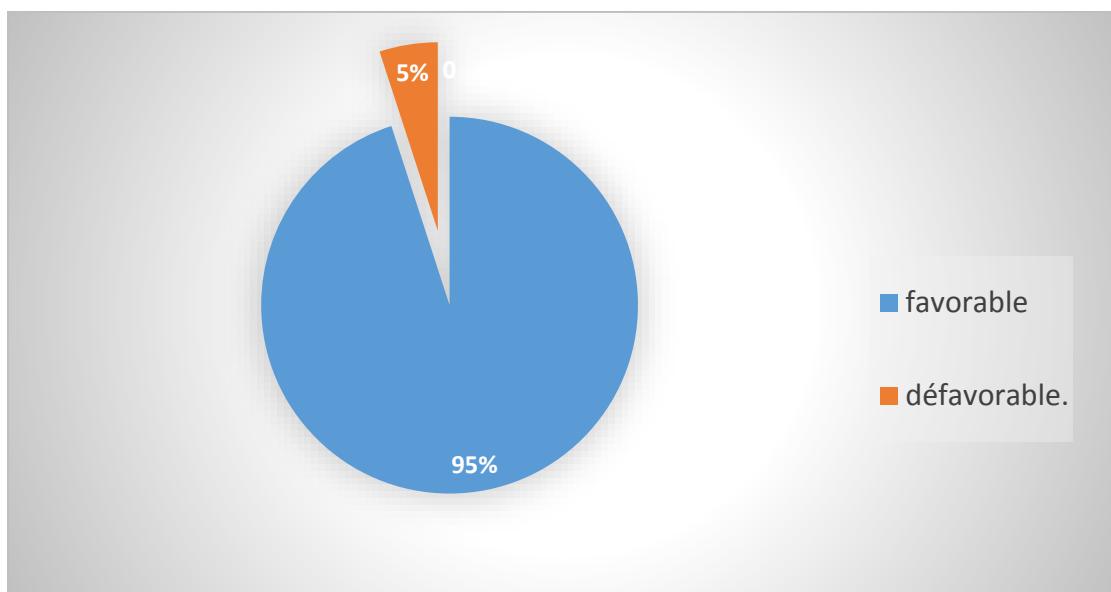
On a utilisé les facteurs de croissance granulocytaires dans *30% des cas*.



Graphique 11 : *Utilisation des facteurs de croissance granulocytaires.*

V. Evolution :

- La durée moyenne de la neutropénie fébrile était de : *4,45 jours*
- L'évolution était favorable dans *97% des cas*. 2 patients (3% des cas) sont décédés suite à un choc septique.



Graphique 12 : *Evolution de la NF après antibiothérapie*

DISCUSSION

I. Définition de la neutropénie fébrile :

La neutropénie est un événement fréquent du traitement des pathologies cancéreuses par chimiothérapie. Elle est définie par une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant. Cette neutropénie correspond à la perte de l'une des premières barrières de l'immunité innée, limitant la capacité de lutte contre les micro-organismes.

En conséquence, elle peut se compliquer d'une fièvre, habituellement considérée d'origine infectieuse. Les patients d'oncohématologie présentant une neutropénie fébrile forment une population à risque de développer des complications sévères [23]. Notamment, le risque d'infection survient pour un taux de leucocytes inférieur à 1000/UI, et le risque d'infection sévère est inversement proportionnel au chiffre de globules blancs [24] et à la durée de la neutropénie [25].

Le National Cancer Institute propose des seuils de neutrophiles permettant d'apprécier le niveau de toxicité des chimiothérapies.

La neutropénie fébrile est définie comme la conjonction d'une fièvre (deux températures mesurées à 1 heures d'intervalle au-dessus de 38°C ou une mesure au-dessus de 38,3°C) et d'une leuco neutropénie (leucocytes inférieurs à 1000/UI ou polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/UI) avérée ou attendue dans les 48 heures [26].

Comme toute définition, celle-ci souffre de limites. 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 [27, 28] (Tableau 13). D'autre part, elle semble approximative, puisqu'elle laisse au clinicien l'appréciation du risque de neutropénie à venir. Des études déjà anciennes ont montré qu'il existait une relation entre le risque infectieux et la neutropénie.

Chez les patients présentant une leucémie aiguë, un seuil de 1000 polynucléaires neutrophiles par microlitre était discriminant [10].

Des patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein avaient un risque infectieux accru à partir de 500 polynucléaires neutrophiles par microlitre [11].

La réponse aux antibiotiques était moins bonne en dessous si les patients avaient moins de 100 polynucléaires neutrophiles par microlitre. Il est également défini que le risque d'infection est d'autant plus grand que l'installation de la neutropénie est rapide. De plus, une neutropénie durant plus de sept jours est considérée à haut risque d'infection [24, 25, 31], avec l'émergence de pathogènes particuliers, tels *Aspergillus*.

Les épisodes de NF sont classés selon la classification internationale [149]:

- **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.
- **Les fièvres d'origine inexplicables (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.

La neutropénie fébrile est souvent un signe d'infection pouvant rapidement se transformer en septicémie si aucun traitement n'est entrepris. L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critères de la lignée de PNN, ainsi on parle de neutropénie :

- Grade 0 : lorsque le taux de PNN est ≥ 2000 éléments/mm³.
- Grade 1 : lorsque le taux de PNN est compris entre 1500 et 1900 éléments/mm³.
- Grade 2 : lorsque le taux de PNN est compris entre 1000 et 1400 éléments/mm³.
- Grade 3 : lorsque le taux de PNN est entre 500 et 900 éléments/mm³.
- Grade 4 : lorsque le taux de PNN est inférieur à 500 éléments/mm³.

Les définitions d'infection (sepsis), d'infection sévère et de choc septique, communément appelé critères de Bone, ont été proposées il y a maintenant plus de 15 ans. Ils se basaient alors sur des avis d'experts et utilisaient des éléments qui illustraient la progression de l'infection et de la réponse systémique de l'hôte. Ces critères ont évolué, et la définition du sepsis sévère inclut à présent la plupart des défaillances d'organe (tableau 13).

Cependant, ces définitions étaient très insuffisantes et inadaptées à la pratique clinique pour détecter la sévérité des infections

Tableau 13: Définition des niveaux croissants de l'infection [27].

Termes	Définitions
A: Infection	<i>Invasion par des micro-organismes de tissus normalement stériles</i>
B: Réponse systémique inflammatoire	<i>Au moins deux des quatre critères suivants :</i> température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C fréquence cardiaque > 90 battements.min ⁻¹ fréquence respiratoire > 20 cycles.min ⁻¹ ou PaCO ₂ inférieure à 32 mmHg leucocytes > 12 000/μl ou < 4000/μl ou 10% de formes immatures
C: Sepsis	<i>Réponse systémique inflammatoire (B) liée à une Infection (A)</i>
D: Sepsis sévère	<i>Sepsis (C) associé à :</i> une hypotension (PA systolique inférieure à 90 mmHg ou chute de 40 mmHg par rapport à la PA habituelle) une hypoperfusion d'organe : – rapport PaO ₂ /FiO ₂ < 280 – acidose lactique (lactate > 2 mmol.l ⁻¹) – oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg/h) – altération des fonctions supérieures – marbrures, temps de recoloration capillaire > 3 s ^a – dysfonction cardiaque (échographie) ^a
E: Choc septique	<i>Sepsis sévère (D) associé à une hypotension (PA moyenne < 60 mmHg ou < 80 mmHg si HTA^a) persistante (> 1 heure) malgré une expansion volémique adéquate (> 500ml) (0–30 ml/kg de colloïdes ou 40–60 ml/kg de cristalloïdes^a), ou avec une pression capillaire pulmonaire d'occlusion entre 12 et 20 mmHg^a ou requérant l'utilisation de vasopresseurs (dopamine > 5 μg/kg/min, ou adrénaline/noradrénaline < 0,25 μg/kg/min)</i>
F: Choc septique réfractaire*	<i>Utilisation de vasopresseurs à forte dose (dopamine > 15 μg/kg/min ou adrénaline/noradrénaline > 0,25 μg/kg/min)^a</i>

FiO₂ : fraction d'oxygène dans l'air inspiré; PaCO₂ : pression artérielle partielle en gaz carbonique; PA : pression artérielle; PAO₂ : pression artérielle partielle en oxygène; HTA : hypertension artérielle.

^a Éléments ajoutés aux items initiaux des sociétés nord-américaines [9].

II. EPIDEMIOLOGIE :

Les NF 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% [32].

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 se soit dans les pays développés, en voie de développement ou le tiers monde (tableau 14).

En France, une étude menée par l'institut Bergonié de Bordeaux, intéressant 504 cas d'hémopathies malignes et tumeurs solides, 234 patients ont fait au moins un épisode de NF, soit une incidence de 46% [33].

De même, dans une étude menée au service d'hématologie et greffe de moelle

osseuse au niveau du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) en Algérie, l'incidence de la NF est importante. Parmi les 762 patients évalués, 759 patients ont fait au moins un épisode de NF soit une incidence de 99,6% [34].

Au Maroc, dans une étude menée au service d'hématologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca, évaluant 1074 patients (adultes et enfants) entre 1980 et 1985, 113 patients ont présenté un épisode de NF, parmi eux, 78 cas de chimio-induite, soit une incidence de NF de 69% [35].

Un patient peut faire un ou plusieurs épisodes fébriles pour un même protocole thérapeutique, la fréquence de la survenue de ces épisodes fébriles est variable d'un patient à l'autre.

Dans notre série d'étude, nous avons enregistré 67 épisodes fébriles chez 52 patients, parmi eux, 75% des cas ont présenté un seul épisode fébrile (soit 39 patients sur 52) et 25% ont présenté plus d'un épisode (13 patients sur 52).

Au CHU Ibn Rochd de Casablanca, la fréquence de survenue d'épisode fébrile était très importante, 113 patients ont présenté 138 épisodes de NF, avec 19,5% des cas ayant présenté un seul épisode et 80,5% ont présenté plus d'un épisode [35].

En Algérie, une étude a rapporté 1431 épisodes fébriles chez 759 patients, parmi eux 39% des cas n'ont eu qu'un seul épisode fébrile alors que 61% des cas ont présenté plus d'un épisode [34].

En Tunisie, dans l'étude menée au service de médecine carcinologique du CHU Farhat Hached de Sousse, 128 patients ont fait 200 épisodes fébriles, 28% ont présenté un seul épisode et 72 % ont présenté plus d'un épisode [36].

En France, la fréquence de survenue d'épisodes de NF est aussi importante. Ainsi, au niveau de l'institut Bergonié de Bordeaux, 315 épisodes de NPF ont survenu chez 234 patients, parmi eux 34% des patients ont présenté un seul épisode et 66% des patients ont présenté plus d'un épisode [33].

Dans notre série, la moyenne d'âge était 52,4ans avec une légère prédominance masculine (28 hommes contre 24 femmes, le sexe ratio est de 1,16). Dans les autres séries, des résultats pareils ont été rapporté avec absence de différence selon le sexe et un sexe ratio qui variait entre 1,1 et 1,6 (tableau 14).

Tableau 14 : Fréquence de la NF selon le sexe dans les des différentes séries d'études [33,34].

Les séries d'études	CPMC ALGER	INSTITUT BERGONIE BORDEAUX	COHP RABAT	NOTRE SERIE
Le sexe ratio	1,3	1,2	1,6	1,16

III. LES FACTEURS DE RISQUE DE NEUTROPENIE FÉBRILE:

La neutropénie fébrile (NF) est un phénomène multifactoriel dont les facteurs de risque peuvent être liés au traitement, au patient et/ou à la pathologie tumorale.

A. La pathologie tumorale sous-jacente :

Le type de tumeur [15], le stade avancé de la maladie [8,16] et l'envahissement médullaire [6] sont des facteurs de risques de NF.

Les patients atteints d'hémopathies malignes sont davantage à risque de complications hématologiques que les patients atteints de tumeurs solides à cause de la maladie sous-jacente et de l'intensité du traitement requis [37]. En contre partie, les tumeurs solides constituent des facteurs de risque infectieux par le biais des complications mécaniques qu'elles engendrent. En effet, l'obstruction tumorale bronchique et digestive, la perforation et la rupture tumorale constituent des facteurs de risque de colonisation des germes commensaux et donc d'infection.

Dans notre série, 100% de nos malades étaient suivis pour des tumeurs solides

B. La chimiothérapie :

La chimiothérapie (CT) prédispose aux infections par différents mécanismes :

- ❖ Diminution de la bactéricidie
- ❖ Diminution de la phagocytose
- ❖ Diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles
- ❖ Altération des barrières muqueuses (mucite). Les drogues en cause sont

essentiellement le méthotrexate et la cytosine arabinoside (Aracytine).

Le risque de survenue d'une NF, au cours d'un traitement par CT, dépend du nombre d'agents cytotoxiques utilisés (monothérapie, doublet ou triplets...), de la famille à laquelle ils appartiennent, de la dose et de la fréquence à laquelle ils sont utilisés (tableau 15) [38].

En fonction des protocoles de CT utilisés, le risque de NF a été évalué et classé selon 3 niveaux de fréquence :

- ❖ **Supérieur à 20% : risque élevé**
- ❖ **Compris entre 10 et 20% : risque intermédiaire**
- ❖ **Inférieur à 10% : risque faible**

L'intensité de la CT, en termes de fréquence et de dose totale, est le déterminant le plus important du risque d'apparition d'une NF [38].

Les sujets ayant eu plusieurs lignes de CT sont susceptibles de faire un ou plusieurs épisodes de NF [38].

Par ailleurs, les premiers cycles de traitement représentent une période particulièrement à risque [33,34]. Ainsi, dans une étude de Lyman et al. [37], 58% des épisodes de NF sont apparus au cours du 1^{er} cycle de CT.

Une radiothérapie (RT) surajoutée à la chimiothérapie est également un facteur de risque de survenue d'une NF. En effet, une RT en cours de la CT peut majorer la

sévérité de la neutropénie et ceci en fonction du champ d'irradiation, de la dose utilisée et du débit de dose [36]. (ANNEXE1)

Dans notre travail, seulement 29% de nos malades ont reçu une radiothérapie.

Tableau 15: *Exemples de protocoles chimiothérapie fréquemment utilisés associés chacun à un risque bien déterminé de NF [8]*

Type de cancer		Protocoles de CT	Risque de NF	Catégorie de risque de NF
Tumeurs solides	Cancer du sein	FEC100	13% 17%	10 à 20%
		FEC100-Docétaxel	25 à 46%	10 à 20%
		AT	33 à 48%	>20%
		TAC	22 à 25% 5 à 7%	>20%
	Cancer du poumon	Docétaxel-Cisplatine	5 à 11%	10 à 20%
		Vinorelbine-Cisplatine	1 à 10%	10 à 20%
		Gemcitabine-Cisplatine	4%	<10%
		VP16-Cisplatine	10%	10 à 20%
	Cancer colorectal	LV5-FU2	1 à 15%	10 à 20%
		FOLFOX	0 à 8%	<10%
		FOLFIRI	3 à 14%	10 à 20%
	Cancer ORL	TPF	5%	<10%
	Sarcome	AI	49%	>20%

C. La neutropénie :

Elle constitue le facteur essentiel de risque infectieux. Ce dernier est corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie et a été démontré pour la première fois par Bodey et al en 1966 [40]. En effet, ils ont montré que lorsque le taux de PNN est inférieur à 1000 éléments /mm³, le risque d'infection est d'environ de 12%.

Il est de 28% si le taux de PNN est inférieur à 100 éléments /mm³ et atteint 100% si cette neutropénie dure plus d'une semaine.

D. La lymphopénie [41,42]:

Plusieurs essais ont montré qu'une lymphopénie ≤ 700 éléments/mm³ à J5 de l'administration de la cure de CT est corrélée à un risque élevé de survenue d'une NF et d'infection estimé à 18%.

L'hypothèse avancée est que les lymphocytes jouent un rôle dans le rétablissement de l'hématopoïèse après CT cytotoxique. La diminution du nombre de lymphocytes pourrait interférer avec la restauration normale des polynucléaires neutrophiles en raison d'une réduction de production des cytokines et d'hématopoïétine (interleukine- 3, GM-CSF) [43].

E. Autres anomalies biologiques :

Chez les patients atteints de lymphome malin non Hodgkinien (LMNH), un taux de LDH élevé et un taux d'albumine ≤ 35 g/L avant le début du traitement sont des facteurs prédictifs de NF [44,45].

D'autres facteurs notamment hématologiques comme le nadir des neutropénies au premier cycle, un taux d'hémoglobine < 12 g/dl avant le début du traitement sont des facteurs prédictifs de NF [46,47,48,49].

F. Les facteurs liés au patient :

6 à 8 % des patients recevant une CT conventionnelle standard vont présenter un épisode de NF, versus 40% des patients recevant une CT intensive [6].

Il existe par ailleurs une susceptibilité individuelle au risque de NF. Les paramètres conditionnant cette susceptibilité individuelle ne sont que partiellement connus : comorbidités, détérioration de l'état général (évaluée par l'indice de performance statut), malnutrition, âge, sexe, coexistence d'une infection active et les antécédents de NF :

1. L'âge :

L'âge en lui-même est considéré comme un facteur de risque de NF, notamment en association avec l'évaluation de l'état général.

Un âge supérieur ou égal à 65 ans est communément admis dans les essais cliniques comme âge à partir duquel le risque de toxicité hématologique augmente [8]. Ceci est expliqué par une réduction du taux de filtration glomérulaire conduisant à une diminution de l'élimination des médicaments et leurs métabolites.

Dans notre série, 15% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Ce taux faible est expliqué probablement par les indications limitées de la CT chez les sujets âgés dont l'état général est le plus souvent altéré.

2. Le sexe :

Il semble que le sexe féminin est un facteur prédictif d'une toxicité hématologique [8]. Ceci est expliqué par le taux de la glycoprotéine p (protéine porteuse) qui est 2,4 fois inférieur au niveau hépatique chez les femmes par rapport aux hommes. Un taux plus faible de cette protéine diminue l'excrétion biliaire de certains agents cytotoxiques notamment les vinca-alcaloïdes, la doxorubicine, l'étoposide et le docétaxel, et augmente leur demi-vie avec un risque plus important de toxicité hématologique [50].

Dans notre étude, 46% des malades étaient de sexe féminin.

3. La détérioration de l'état général et la dénutrition :

Des études ont montré que, en plus de l'âge, le mauvais état général (OMS ≥ 2) est un facteur de risque significatif de NF aggravé par la dénutrition. L'hypothèse avancée est que le processus de translocation bactériennes, essentiellement les BGN et les anaérobies, à partir de l'intestin jusqu'aux ganglions mésentériques serait facilité par la dénutrition et le déficit immunitaire [51,52].

Dans notre étude, 80% des malades avaient un bon état général avant le début de la chimiothérapie (CT) avec un OMS égal à 1.

4-Les comorbidités :

L'existence de tares sous-jacentes quelque soit l'organe concerné est aussi un facteur de risque de neutropénie et de ses complications.

Les pathologies rénales et cardiaques augmentent le risque de NF et réduisent la dose-intensité de la CT chez les sujets atteints de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) [33,53]. Morisson et al [54] ont montré que chez les sujets atteints de cancer du sein, une pathologie hépatique, rénale ou cardiaque augmente le risque de neutropénie sévère et de NF.

De même, les comorbidités comme l'hypertension artérielle (HTA), BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) et le diabète augmentent aussi le risque de neutropénie sévère et de ses complications en prolongeant les hospitalisations et donc par la suite augmentent le risque d'infections notamment nosocomiales [11,55,56].

5. Les conditions d'hospitalisation et les antécédents d'infections :

Une hospitalisation prolongée du malade neutropénique facilite sa colonisation par la flore hospitalière avec risque de survenue d'infection nosocomiale. La fréquence

de cette dernière chez le neutropénique varie de 11 à 38% [57]. Les malades s'infectent les uns des autres, des visiteurs et du personnel soignant.

Le rôle de la décontamination aérienne est évident pour l'aspergillose et probablement pour l'ensemble des bactéries [58]. D'où l'intérêt d'hospitaliser chaque malade neutropénique dans une chambre isolée à flux laminaire et avec toutes les précautions d'asepsie.

Dans notre série, ces précautions ne sont pas appliquées du fait du nombre limité des chambres individuelles.

Certains patients peuvent avoir des foyers infectieux préexistants pouvant être réactivés lors d'une immunodépression importante telle que les périodes de neutropénie profonde. Ainsi les antécédents d'infections bactériennes doivent être pris en considération lors de l'instauration d'antibiothérapie de première ligne, et tout foyer infectieux doit être éradiqué et traité.

6. L'altération des barrières naturelles [59,60,61] :

a. L'effraction cutanée :

L'intégrité de la peau peut être rompue par les ulcérations tumorales, les toxicités cutanées des traitements, les cathéters veineux centraux (CVC) et les sites implantables représentant ainsi une porte d'entrée potentielle aux germes commensaux de la peau comme les staphylocoques (essentiellement à coagulase négative (SCN)) et les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

b. L'altération des muqueuses :

❖ Altération de la muqueuse oro-pharyngo-oesophagienne :

La mucite constitue la représentation la plus fréquente de ces atteintes qui est secondaire à la toxicité des drogues anticancéreuses associée ou non à la radiothérapie. Elle favorise essentiellement les infections fongiques et herpétiques, et

rarement les infections bactériennes causées par les streptocoques viridans et les anaérobies essentiellement.

Cette mucite oro-pharyngo-oesophagienne, associée aux vomissements et à la diarrhée, fréquemment secondaires à la toxicité de la CT, sont responsables d'un état de dénutrition qui accentue encore plus le risque infectieux.

❖ **Altération de la muqueuse digestive :**

Elle est le plus souvent la conséquence d'une ulcération tumorale (lymphome) ou d'une mucite étendue post CT. Elle n'a pas de traduction clinique, mais elle favorise les infections par BGN surtout en l'absence de décontamination digestive.

7. Les traitements prescrits:

a. La corticothérapie :

Les corticoïdes à forte dose et prolongés sont à l'origine d'une atteinte de l'immunité cellulaire et humorale et ceci par :

- Diminution de la fonction phagocytaire
- Inhibition de l'activité des lymphocytes T
- Diminution de la production des anticorps par les lymphocytes B

Vu que l'ensemble des mécanismes des défenses de l'infection est potentiellement touché par la corticothérapie, il n'existe pas de micro-organisme favorisé mais les infections fongiques sont les plus fréquemment observées suite à une corticothérapie à forte dose et prolongée [60,62].

Dans notre étude, aucun de nos patients n'avait été mis sous corticothérapie à forte dose et prolongée.

b. La prescription d'anti-acide et d'anti-ulcéreux :

L'utilisation d'anti-acide et d'anti-ulcéreux chez les neutropéniques entraîne une diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du pH favorise la pullulation microbienne et fongique au niveau du tube digestif [59,63].

c. L'antibiothérapie préalable ou antibioprophylaxie:

L'utilisation d'une antibiothérapie préalable à large spectre peut entraîner une modification de la flore endogène et peut favoriser la sélection des germes résistants à ces antibiotiques (ATB) [64].

Dans notre série, aucun de nos malades n'a eu une antibioprophylaxie avant l'épisode de NF.

IV. L'ORIGINE DE L'EPISODE FEBRILE :**A. Evaluation clinique****1. Interrogatoire :**

On recherche la présence de céphalée, dysphagie, toux, dysurie, arthralgie, douleur périanale, diarrhée, nouvelles lésions cutanées, etc.

2. Examen clinique :**a. Les foyers cliniques :**

Selon la classification internationale des épisodes fébriles ; seuls 10% des cas présentent un foyer infectieux cliniquement documenté, une documentation microbiologique est obtenue dans 30% des cas alors que la fièvre reste d'origine inconnue dans 60% des cas.

Dans la littérature, les foyers cliniques les plus fréquemment retrouvés sont surtout cutanés, digestifs, respiratoires et ORL, mais la répartition varie d'un centre à l'autre.

i. Les foyers ORL

Ce sont les infections les plus fréquemment rencontrées au cours des NF sous forme essentiellement de mucite et plus rarement d'angine, de pharyngite ou d'abcès dentaire [65].

Les mucites sont secondaires à la toxicité de la CT associée ou non à la radiothérapie. Elles constituent une porte d'entrée infectieuse essentiellement candidosique et virale, et rarement bactérienne à savoir les anaérobies et les cocci à Gram positif tels que les streptocoques viridans [60].

Dans notre série, les foyers ORL étaient les 2èmes en termes de fréquence (28%).

ii. Les foyers digestifs :

Chez un malade neutropénique, l'atteinte du tractus digestif peut être le point de départ des bactériémies dues aux BGN et aux anaérobies [61]. La diarrhée est le symptôme le plus fréquent. Lorsque cette dernière est profuse, associée à une distension abdominale et une fièvre, elle évoque une entérocolite nécrosante ou une colite pseudomembraneuse. Celle-ci est de pronostic péjoratif due le plus souvent à un germe anaérobie : *Clostridium difficile* [66,67].

Dans notre série, les foyers digestifs ont été retrouvés dans 16 % des cas sous forme de diarrhée associée parfois à des douleurs abdominales.

iii. Les foyers cutanés :

Au cours des neutropénies, les localisations cutanées d'origine bactérienne ou virale sont très diverses et très fréquentes. Elles peuvent être soit primitives ou secondaires aux états septicémiques [68]. Les infections primitives sont secondaires aux effractions cutanées (plaie opératoire, ulcération tumorale...) ou à des lésions

herpétiques cutanéomuqueuses favorisant la colonisation des germes de la flore cutanée essentiellement les staphylocoques. Les lésions cutanées peuvent être des localisations secondaires à une infection bactérienne disséminée telles que le pyoderma gangréneux caractéristique des infections à *P. aeruginosa* [69].

iv. Les foyers respiratoires :

Les infections pulmonaires chez les patients neutropéniques peuvent correspondre à une atteinte primitivement pulmonaire ou à un foyer secondaire compliquant une bactériémie. Elle est considérée comme une infection gravissime chez les patients neutropéniques et peut compromettre le pronostic vital dans plus de 40% des cas [70,71]. La sémiologie clinique respiratoire est trompeuse, d'autant plus pauvre que la neutropénie est profonde. La pneumonie se présente le plus souvent par une fièvre isolée, les expectorations et les râles crépitants sont souvent absents [69].

La plupart des auteurs ont insisté sur la nécessité de réaliser une radiographie thoracique pour tout malade en NF malgré son taux faible de contribution au diagnostic [68]. En effet, dans la période d'aplasie, la radiographie peut être normale et les lésions n'apparaissent qu'au moment de la sortie d'aplasie et ceci ne devrait pas être interprété comme une aggravation ou un échec du traitement. Certains auteurs ont même justifié le recours à d'autres explorations telles que l'examen tomodensitométrique ou le lavage broncho-alvéolaire avec brossage distal protégé chez les patients neutropéniques fébriles présentant une symptomatologie respiratoire même avec une radiographie thoracique normale [67,69,70].

La symptomatologie respiratoire était la plus fréquente dans 46% des cas dans notre série. La radiographie thoracique était réalisée dans seulement 50% des cas et aucun malade n'a eu un scanner thoracique.

v. Les foyers périnéaux :

Chez un patient neutropénique, des lésions minimales à type d'ulcération ou de fissure périnéale peuvent passer inaperçues et être, lors des efforts de défécation, à l'origine de bactériémies à BGN ou à germes anaérobies, ou se compliquer localement de cellulite grave. Cela impose à faire un examen clinique complet et minutieux des patients neutropéniques y compris l'examen de la région périnéale [66,72,73].

Nous n'avons pas mis en évidence de foyers périnéaux dans notre série.

vi. Les autres foyers :

La symptomatologie urinaire est pauvre chez les neutropéniques faite rarement de brûlures mictionnelles et/ ou de pollakiurie. Les infections urinaires sont rares avec une fréquence variant de 2 à 10%. Bien que l'ECBU est systématique en cas de fièvre chez les neutropéniques, cet examen est peu rentable du fait que la leucocyturie est souvent absente (chez les patients ayant des PNN < 100 éléments / mm³, une pyurie est observée dans 11% des cas) [74]. Dans notre série, une infection urinaire était retenue dans 19% des cas.

D'autres foyers comme l'atteinte du système neuro-méningé sont rares et de diagnostic difficile en l'absence de signes inflammatoires. La présence parfois de signes discrets (céphalée, désorientation, crises convulsives..) justifie l'indication d'une ponction lombaire. Cette dernière est le plus souvent contre indiquée dans ce contexte vu la thrombopénie profonde et donc un complément par un scanner ou une imagerie par résonance magnétique sont parfois indiqués.

b. Les manifestations cliniques de gravité :

Plusieurs signes cliniques à l'admission chez les patients en NF sont considérés comme des facteurs de gravité. Ces malades sont considérés à haut risque de complications infectieuses avec risque d'augmentation du taux de mortalité [11,75].

Dans la prise en charge d'un patient présentant une infection, deux questions

cruciales doivent être posées : le patient doit-il être hospitalisé ? Si la réponse est oui, présente-t-il des signes de gravité devant faire discuter son admission en soins intensifs ou en réanimation ?

La sévérité d'une neutropénie fébrile est définie par les mêmes critères que toute infection, s'agissant de l'interaction entre un hôte et un pathogène. Le particularisme dans ce contexte est la diminution des défenses de l'hôte vis-à-vis de l'infection, par la conjonction d'une diminution quantitative du nombre des cellules impliquées dans l'immunité innée, de l'altération possible des fonctions bactéricides, et de la perte de l'intégrité de la barrière muqueuse, notamment au niveau digestif. Cette situation implique une présentation clinique différente et pauci symptomatique du fait de la diminution des phénomènes inflammatoires locaux, le risque de développement rapide et incontrôlable d'infection sévère, un inoculum microbien plus faible, la possibilité d'infections systémiques plurimicrobiennes, l'exposition à des pathogènes opportunistes. Il est une évidence que les classifications usuelles permettant de définir une infection ou sepsis, un sepsis sévère ou un choc septique doivent s'appliquer à la neutropénie fébrile. Ainsi, l'hypotension et l'hypoxémie restent des signes d'alarme sensiblement liés à la gravité du tableau infectieux. En revanche, de nombreux éléments utilisés dans ces définitions posent des problèmes d'interprétation.

Selon la définition, un sepsis est la présence d'un agent infectieux dans un tissu normalement stérile, accompagné de signes cliniques et paracliniques au premier rang desquels une hyperleucocytose ou une leucopénie. La définition n'est donc pas opérationnelle pour les patients leucopéniques. De plus, il a été montré que les patients en aplasie fébrile présentant un sepsis sévère n'étaient détectés qu'une fois sur deux par le clinicien [77].

Si la détection de la sévérité de l'infection représente une difficulté chez tout

malade [78], elle est encore plus difficile chez le neutropénique. Des signes cardinaux d'infection que sont la tachycardie et la polypnée sont moins fréquemment retrouvés peu discriminants [79]. Par ailleurs, le sepsis sévère peut être défini par la présence d'une thrombopénie, dont il est difficile de déterminer si elle revient à la sévérité d'une infection ou à la myélotoxicité d'une chimiothérapie. Dans ce contexte, le dosage de lactate artériel permet de reclasser certains patients, mais seules 25% des neutropénies fébriles développant une forme grave d'infection dans les 48 heures ont une concentration élevée de lactate [79]. À côté de cette classification, des scores de sévérité de l'infection ont été développés en situation d'urgence.

Deux scores principaux sont à la disposition des cliniciens, le score Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) et le score « risque d'évolution vers le sepsis sévère et le choc » (RISSC).

Ces scores sont validés pour prédire la mortalité précoce et à six mois [80,81,82]. Cependant, leur calcul n'est pas opérationnel au lit du malade car ces scores requièrent des données non disponibles immédiatement. De plus, ils n'intègrent pas la présence de comorbidités dont la valeur pronostique a été très largement prouvée dans le contexte de l'infection [83, 84]. Déterminer la sévérité de l'infection et prédire son évolution chez le neutropénique restent donc une tâche complexe. De fait, la surveillance évolutive des patients permet de prendre la décision la plus adaptée.

Il en va de même pour la décision d'admission ou de traitement ambulatoire. Le score développé par Klatersky et al. [85] pour la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) a permis d'homogénéiser les groupes de patients inclus dans les études concernant notamment l'antibiothérapie des patients neutropéniques. Ce score possède l'immense avantage de comporter des paramètres pour la plupart aisément disponibles au contact du patient. Le calcul de cet index

permet de définir a priori les malades ambulatoires (index supérieur à 21) et hospitalisés (index inférieur à 21), avec une pertinence équivalente à l'avis d'experts (sensibilité 71 %, spécificité 68 %, valeur prédictive positive 91 %) pour la survenue de décès et de complications. Des données suggèrent qu'un index plus bas (inférieur à 15) prédit de plus fortes morbidité et mortalité [86].

Tableau 16 : Score MEDS [87].

Maladie terminale (décès attendu dans les 30 jours dans 50% des cas)	(6points)
Tachypnée (FR>20/min) ou hypoxie (SaO2<90%)	(3points)
Choc septique	(3points)
Plaquettes < 150.000/mm ³	(3points)
Leucocytes, formes jeunes > 5%	(3points)
Age > 65ans	(3points)
Pneumopathie	(2points)
Résident en secteur de long séjour	(2points)
Altération des fonctions supérieures	(2points)

NB : Le score MEDS permet d'estimer le risque de décès d'un patient présentant un sepsis. Un score <7 est associé à une mortalité <5%, entre 8-12, à une mortalité de 7% à 10%, entre 12 et 15, à une mortalité de 15% à 20%, et >15, à une mortalité de 40% à 50%. Un score MEDS > 10 est discriminant pour les pneumopathies communautaires à haut risque de décès[87].

Tableau 17 : Risque de mortalité en fonction du score MEDS [88]

0 to 4 points:	0.9 – 1.1%
5 to 7 points:	2 – 4.4%
8 to 12 points:	7.8 – 9.3%
12 to 15 points:	16.1 – 20.2%
16 to 27 points:	38 – 50%

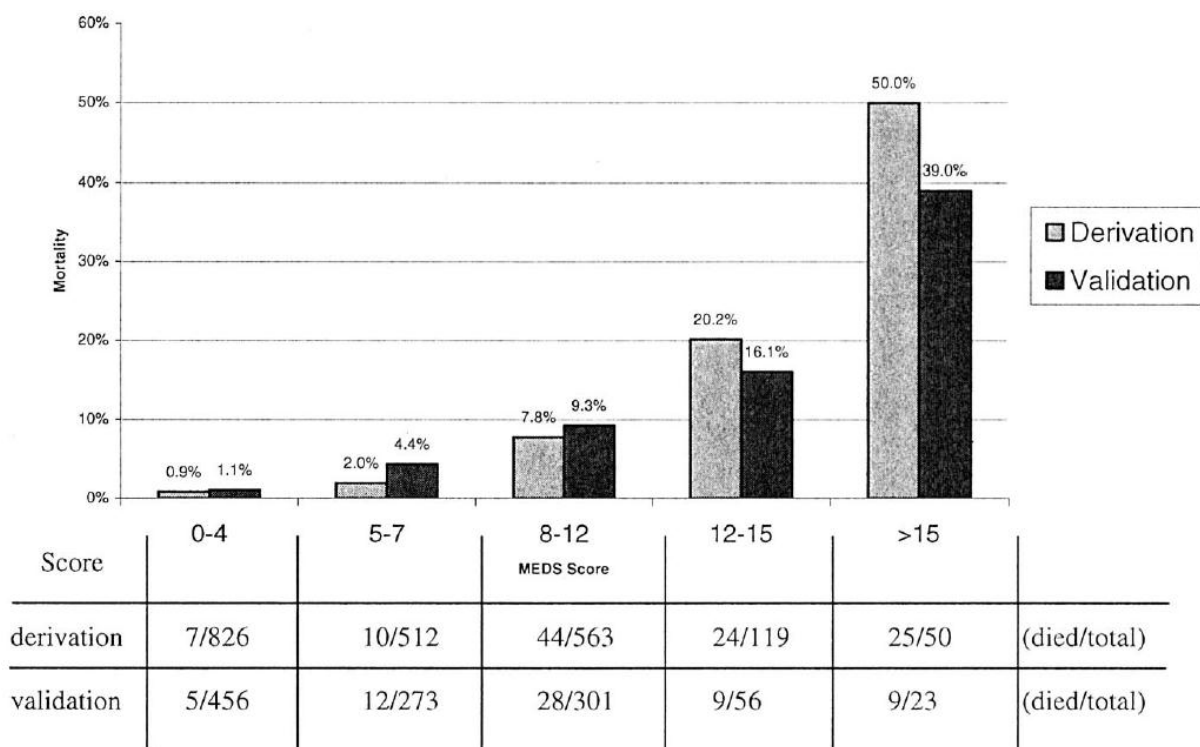


FIGURE 11 : Pourcentage de mortalité selon le score «Mortality in Emergency Department Sepsis » (MEDS) [89]

Tableau 18 : SCORE RISSC [90]

<i>SCORE ABRÉGÉ</i>	
Température >38,2°C	5
Fréquence cardiaque > 120/min	3
Pression artérielle systolique < 110 mm Hg	4
Ventilation mécanique, ou fréquence ventilatoire ≥ 30/min	6,5
Plaquettes < 150.000	4
Natrémie > 145 mEq/l	4
Bilirubinémie > 30µmol/l	3
Pneumopathie	3,4 / 4
Péritonite	4
<i>SCORE COMPLET</i>	
Bactériémie primaire	6
Infection à cocci gram positif	2,5
Infection à gram négatif aérobie	3

NB : Le score RISSC permet d'estimer le risque d'aggravation d'un malade septique vers un sepsis grave ou un choc septique en réanimation. Le score complet est au maximum de 49 ; le score abrégé (omettant les variables microbiologiques) est au maximum de 37. Le calcul permet de stratifier le risque d'évolution en 4 classes (0-8, 8-16, 16-24, >24) de risque croissant.

B. Evaluation biologique :

Chez tous les patients souffrant d'une NPF, Les examens paracliniques doivent permettre d'évaluer la profondeur de la neutropénie et de repérer les complications hématologiques liées au traitement, d'identifier le foyer infectieux et le micro-organisme en cause, de déterminer les conséquences de l'infection.

La numération formule sanguine 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.

Les examens biochimiques ont pour objet l'évaluation de la fonction rénale et de l'équilibre hydro électrolytique. Le dosage de lactate artériel doit être proposé si un sepsis sévère est détecté ou suspecté. Le dosage veineux de lactate est moins fiable. De plus, les tumeurs très évoluées peuvent s'accompagner d'acidose lactique liée à la prolifération tumorale. D'autres examens, notamment le bilan hépatique, sont considérés comme utiles en première intention. En l'occurrence, le bilan hépatique pourrait permettre de reconnaître des symptômes occultes de sepsis sévère.

Les examens microbiologiques usuels sont la réalisation un examen cytobactériologique des urines (la bandelette urinaire étant le plus souvent négative lors d'une neutropénie), la réalisation d'hémocultures sur flacons aérobie et anaérobie.

Si le patient n'est pas en sepsis sévère ou en choc septique, la règle est le prélèvement de deux paires d'hémocultures. Si le patient est porteur d'une voie veineuse centrale (84% des patients d'oncohématologie portent un tel dispositif), il est nécessaire de réaliser des hémocultures différentielles entre le cathéter et le sang périphérique. Si le flacon prélevé sur le dispositif pousse avec un pathogène 2 heures avant le sang prélevé en périphérie, il s'agit d'une infection du cathéter qu'il faut traiter comme telle.

Les autres prélèvements biologiques sont à réaliser selon le contexte clinique (coproculture si diarrhée, par exemple). Une radiographie thoracique debout ou couché de face fait partie intégrante du bilan initial si le patient a des symptômes respiratoires ou si un traitement ambulatoire est discuté.

D'autres examens peuvent être discutés en fonction des signes et symptômes.

1. Numération de la formule sanguine :

Le diagnostic de neutropénie fébrile nécessite essentiellement la réalisation d'un hémogramme qui permet, en plus d'objectiver la neutropénie ainsi que sa profondeur, de préciser si celle-ci est isolée ou associée à d'autres éventuelles cytopénies.

Plusieurs variables en relation avec la neutropénie impact direct sur le risque de développement d'infection et de sa guérison dont les principaux sont sa profondeur et sa durée [91].

On classe les neutropénies selon leur importance liée au nombre absolu de PNN [92].

Tableau 19 : Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues :

<i>Classification</i>	<i>Valeurs absolues des PNN</i>
Neutropénie discrète	> 1000 éléments/mm ³
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 éléments/mm ³
Neutropénie sévère	Entre 100 et 500 éléments/mm ³
Neutropénie très sévère	<100 éléments/mm ³

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. Seuls les individus souffrant de neutropénie sévère ou très sévère sont sujets à développer un tableau infectieux aigu avec fièvre, frissons et parfois même retentissement hémodynamique avec choc septique menaçant le pronostic vital, surtout si cette neutropénie persiste plus de 7 jours.

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants < 1,5 giga/l.

L'OMS a défini cinq grades, de 0 à 4, pour évaluer la profondeur de la neutropénie (tableau 20). La neutropénie sévère ou aplasie est déterminée par un nombre de PNN inférieur à 0,5 giga/l et correspond au grade 4 du score de toxicité de l'OMS. Cependant, les patients fébriles ayant un nombre de PNN inférieur à 1 giga/l (grade 3 de l'OMS), et dont le chiffre risque de baisser à moins de 0,5 dans les 48 heures suivantes, ont un risque identique. Les patients ayant moins de 0,1 giga/l de PNN ont un risque infectieux encore plus grand.

La neutropénie (profondeur et durée) est le principal facteur de risque de la survenue d'une infection. On distingue les neutropénies de courte durée et les neutropénies de longue durée. Le chiffre de sept jours peut être retenu comme la valeur-seuil. Dans le cadre du traitement des tumeurs solides et des lymphomes, la neutropénie induite répond le plus souvent à la définition des neutropénies courtes. Dans ce contexte, la durée médiane de neutropénie est de quatre jours à moins de 0,5 giga/l de PNN, et de cinq jours à moins de 1 giga/l de PNN. Le risque d'infection est d'environ 12 % lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 giga/l durant une semaine, il atteint 28 % si le nombre de PNN est inférieur à 0,1 giga/l et 100 % si cette neutropénie persiste plus de quatre semaines (ANNEXE 2).

Tableau 20 : Critères d'évaluation OMS des toxicités

GRADE OMS	0	1	2	3	4
VALEUR DES PNN (GIGA/l)	≥ 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 0,9	0,5 à 0,9	< 0,5

On estime (études menées par the National Cancer Institute), que les patients dont le nombre de PNN est inférieur à 1000 PNN/mm³ pendant 3 semaines environ vont certainement développer une infection, une fois installée, la durée de la neutropénie influencera considérablement la réponse au traitement [94].

Dans notre série, la durée moyenne de la neutropénie était de 4,45 jours avec des extrêmes allant de 1 à 25j.

2. Les hémocultures :

Les hémocultures (= culture du sang) sont réalisées pour détecter et identifier des bactéries et des levures (un type de champignons) dans le sang. Certaines bactéries tolèrent bien l'oxygène (espèces aérobies) alors que d'autres préfèrent les atmosphères dénuées d'oxygène (espèces anaérobies). Les hémocultures sont souvent collectées sur deux types de milieux pour détecter ces deux types de bactéries.

Les prélèvements sanguins pour culture bactérienne et fongique doivent être effectués avant toute antibiothérapie. Si le patient possède une voie veineuse centrale, le sang doit être prélevé à partir de chaque lumière de celle-ci. Si ce n'est pas le cas, le prélèvement pour hémocultures se fera sur sang périphérique. Si les hémocultures sont positives, elles doivent être répétées quotidiennement jusqu'à l'obtention de deux hémocultures négatives. Si les hémocultures sont négatives et que la fièvre persiste, elles doivent être répétées de façon alternée jusqu'à résolution de la fièvre. En cas d'infection de la voie centrale, il faut répéter les hémocultures à partir de celle-ci 48H après l'arrêt de l'antibiothérapie. Si l'infection récidive, l'ablation de la voie centrale peut être inévitable.

Dans la littérature, on trouve qu'une documentation microbiologique de la fièvre est obtenue dans 80 à 90% par l'hémoculture [94]. Les résultats des différentes séries d'études confirment ces données.

Dans notre étude, une documentation microbiologique de la fièvre était obtenue dans 47% des cas.

3. CRP:

Les CRP ont un rôle important dans la réponse immunitaire. Ils permettent la mobilisation et l'activation des leucocytes (ou globules blancs), ainsi que la stimulation de la phagocytose.

Elles sont secrétées par les hépatocytes en réponse à une agression (traumatisme, pathologie donnée).

La CRP est sensible mais non spécifique d'une infection bactérienne puisqu'il existe de nombreux faux positifs. Il existe souvent un intervalle qui peut atteindre les 24H entre l'installation de l'infection et l'élévation de la CRP.

La pro-calcitonine et les interleukines 6 et 8 sont non seulement sensibles mais aussi spécifiques du sepsis d'origine bactérienne et n'augmentent pas dans les infections virales ni dans les affections inflammatoires non infectieuses.

Cependant, ils posent un problème de disponibilité puisqu'ils ne sont pas pratiqués en routine dans tous les hôpitaux.

Dans notre série, la CRP est revenue positive dans tous les cas, avec des valeurs variant entre 10 et 500 mg/L.

4. L'ECBU :

Un prélèvement au milieu de la miction est le Gold Standard en matière d'ECBU. Un prélèvement par sondage ou par ponction sus-pubienne des urines n'est pas recommandé. Chez les patients neutropéniques, le prélèvement doit être fait si possible avant de démarrer l'antibiothérapie. Cependant, il ne doit en rien retarder le début de celle-ci.

Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire pour examen direct, culture et antibiogramme. La bandelette urinaire, faite à la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines, peut ne pas contribuer au diagnostic. Les patients

neutropéniques ont peu de leucocytes dans les urines et donc des taux bas d'estérase. Ainsi, le test aux nitrates seul a une faible sensibilité.

5. Biochimie :

Les fonctions rénales et hépatiques sont indispensables pour des raisons multiples entre autres au choix des antibiotiques et à la détection de défaillances viscérales.

C. Evaluation bactériologique :

Selon la classification internationale des épisodes fébriles, une documentation microbiologique des fièvres est obtenue dans 30% des cas qu'elle soit d'origine bactérienne, mycosique ou virale.

Chez un patient recevant une CT pour un cancer ou une hémopathie maligne, la survenue d'une fièvre doit faire chercher une aplasie consécutive à la CT.

Ainsi, toute fièvre chez un patient neutropénique doit être considérée comme étant d'origine infectieuse, et donc une urgence thérapeutique qui impose de débiter une antibiothérapie empirique dans les heures faisant suite au diagnostic après réalisation des prélèvements bactériologiques [95].

La documentation de ces épisodes de NF est microbiologique (FMD) dans 30% à 40% des cas (des bactériémies dans 95% des cas), uniquement clinique (FCD) dans 20 à 30% des cas et indéterminée (FOI) dans 35 à 40% des cas.

Ces estimations sont principalement tirées des grandes études prospectives randomisées comparatives d'évaluation de traitement anti-infectieux empiriques dans le contexte de la neutropénie fébrile menée par le groupe antimicrobien de l'EORTC (European Organization Research and Treatment of Cancer) [96,97,98,99].

Le tableau 21 indique l'évolution de la documentation des épisodes de neutropénie fébrile au cours du temps dans ces études successives de l'EORTC.

On observe une diminution de la fréquence de la FMD au profit des FOI, les FCD étant relativement stables. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'utilisation prophylactique d'ATB par certaines équipes dans les pays occidentaux.

Tableau 21 : Evolution de la documentation de l'infection dans les études du groupe antimicrobien de l'EORTC de 1973 à 1993 [96,97,98,99]

Documentation de l'infection	1973-1978	1978-1980	1980-1983	1983-1986	1986-1988	1988-1991	1991-1993
Microbiologiquement (FMD)	233 (51%)	200 (48%)	212 (36%)	306 (36%)	279 (38%)	206 (30%)	206 (24%)
- Bactériémique	121	115	153	252	239	151	182
- Non Bactériémique	112	85	59	54	40	55	24
Clinique (FCD)	113 (25%)	109 (26%)	185 (32%)	283 (32%)	234 (31%)	244 (35%)	326 (38%)
Fièvre inexplicquée (FOI)	107 (24%)	109 (26%)	185 (32%)	283 (32%)	234 (31%)	244 (35%)	326 (38%)
Total des patients évaluables	453	418	582	872	747	694	858

Dans notre série, ainsi que dans les autres séries maghrébines, le taux des FMD est relativement inférieur par rapport à celui des pays occidentaux au profit des FOI (tableau 22). Ce fait pourrait s'expliquer par une insuffisance d'investigations microbiologiques à savoir :

❖ L'absence de recherche d'infection virale par la non réalisation des sérologies virales systématiques.

❖ La difficulté de la réalisation de certains prélèvements microbiologiques pour les malades présentant, dans le cadre d'une aplasie, une thrombopénie profonde contre indiquant parfois les investigations invasives comme la ponction lombaire, etc...

Tableau 22 : Comparaison de l'origine de la fièvre de notre série et des différentes séries maghrébines avec celles des séries occidentales

	Anaïssie et al [51]	Freifled et al [52]	Cordon-nier et al [53]	Dutronc et al [54]	Maalej [56] Sfax	Notre série HMMI/Meknès
Années	1989–1990	1995–1997	2002	2008	2001	2015–2016
Nombre d'épisodes	100	129	513	315	116	67
FCD	15 %	45 %	8 %	46 %	45 %	16 %
FMD	42 %	22,5 %	33 %	28,3 %	22 %	27 %
FOI	43 %	32,5 %	59 %	25,7 %	33 %	57 %

1. La fièvre cliniquement documentée (FCD) :

Les FCD ne représentent que 20 à 30% de tous les épisodes de NF. Elles correspondent à la présence d'un foyer infectieux clinique sans confirmation microbiologique. Ce taux faible est expliqué par les réactions inflammatoires chez les neutropéniques qui sont moins importantes voir absentes rendant incertain l'identification d'un point d'appel infectieux [100].

Il existe des foyers infectieux cliniques mineurs tels que les mucites peu étendues, les pharyngites, la diarrhée ; et les foyers majeurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que :

Les foyers pulmonaires, les foyers périnéaux, les cellulites extensives...

Le tableau 23 illustre les foyers cliniques décrits par les différentes séries.

Les foyers ORL, digestifs et cutanés sont les plus fréquemment rencontrés. En effet, la sphère ORL, digestive et la peau sont riches en germes appartenant à la flore commensale et la moindre altération de ces barrières (les mucites, les abords veineux...) favorise la survenue d'infections. La non réalisation systématique de prélèvements dans ces foyers rendent ces derniers non documentés microbiologiquement.

Tableau 23 : Foyers infectieux cliniques lors des épisodes de NF

Foyers \ Séries	Wingard [147] 1982-1983	LUCAS [148] 1990-1992	Notre série (2015-2016)
Nombre de cas	99	71	52
ORL (%)	57	40	28
Digestif (%)	19	7	16
Pulmonaire (%)	7	36	41
Urinaire (%)	2	0	19
Autres (%)	0	10	8

NB : dans notre série, des foyers cliniques étaient parfois associés chez le même malade.

2. La fièvre microbiologiquement documentée (FMD) :

a. Profil épidémiologique des infections :

Avant les années 80, une nette prédominance des bacilles à Gram négatif (BGN) dans l'étiologie des bactériémies a été notée dans 60 à 70% des cas.

Les germes les plus fréquemment trouvés étaient l'Echerichia coli, klebsiella et P. aeruginosa [101,102].

Après les années 80, l'épidémiologie des infections chez les neutropéniques dans les pays occidentaux a beaucoup changé avec inversement des fréquences et une prédominance des cocci à Gram positif (CGP) au profit des BGN [101,102,103]. Ces dernières restent toujours redoutables par leur mortalité plus élevée par rapport à celle des CGP.

Dans notre série nous avons noté 11 cas liés à des bacilles gram négatif (BGN) contre 7 cas lié à une cocci gram positif (CGP).

Le tableau 24 montre l'évolution de l'épidémiologie des germes dans les différentes études de l'EORTC [96,97,98,99].

Tableau 24: *Evolution des agents bactériens isolés dans les hémocultures selon les études de l'EORTC de 1973 à 1994 [96,97,98,99].*

Infections	Années							
	1973- 1978	1978- 1980	1980- 1983	1983- 1986	1986- 1988	1988- 1991	1991- 1993	1993- 1994
Bactériémies	145	115	141	219	213	151	161	199
<u>BGN:</u>	103 (71 %)	74 (64 %)	83 (59 %)	129 (59 %)	78 (37 %)	47 (31 %)	53 (33 %)	61 (31 %)
- <i>E. coli</i>	46	33	38	63	45	20	22	30
- <i>P. aeruginosa</i>	18	18	23	34	14	10	10	8
- <i>Autres</i>	39	23	22	32	19	17	21	23
<u>CGP:</u>	42 (29 %)	37 (36 %)	58 (41 %)	90 (41 %)	135 (63 %)	104 (69 %)	108 (67 %)	138 (69 %)
- <i>S. aureus</i>	28	10	14	26	20	13	10	11
- <i>SCN</i>	5	9	24	21	49	39	52	75
- Pneumocoque	5	6	4	6	4	3	1	0
-Streptocoques viridans	0	0	14	35	46	45	40	39
- <i>Autres</i>	4	12	2	3	16	4	6	13

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et les streptocoques, principalement ceux du groupe viridans, sont actuellement les deux groupes de bactéries les plus fréquemment isolés dans les hémocultures avec une diminution de la fréquence de l'isolement de *P. aeruginosa* (tableau 25).

Cette prédominance actuelle des CGP et notamment des SCN et des streptocoques du groupe viridans dans les différentes séries occidentales paraît liée à plusieurs facteurs [104,105] :

- L'utilisation de plus en plus, ces dernières années, de dispositifs intraveineux de longue durée tels que les cathéters veineux centraux et les chambres implantables. Ces dernières constituent des portes d'entrée aux germes commensaux de la peau essentiellement les SCN.
- L'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre visant essentiellement les BGN et sélectionnant ainsi les CGP.
- L'usage d'une CT de plus en plus agressive pour les muqueuses oropharyngées (les agents alcaloïdes, l'aracytine HD...) responsables de mucites. Cette dernière constitue une porte d'entrée pour les streptocoques viridans, bactéries commensales de la cavité buccale.
- L'augmentation de la durée et de la profondeur des neutropénies secondaire à certains types de traitement cytotoxique à haute dose.
- L'administration d'anti-acide ou d'anti-ulcéreux qui entraîne une alcalinisation de l'environnement digestif responsable de l'augmentation de l'incidence des infections sévères à des bactéries à Gram positif [106].
- L'efficacité éventuelle d'une antibioprophylaxie et d'une décontamination digestive à base de fluoroquinolones (FQ) ou de cotrimoxazole, ATB actifs sur les bactéries à Gram négatif, entraînant une sélection des CGP résistants à ces ATB [63].

Dans notre série, au cours des 2 années d'étude, nous avons noté une prédominance des infections à BGN (61%) par rapport aux CGP (39%) comme le montre le tableau 25.

Cette prédominance a été notée dans d'autres études similaires réalisées dans les services de carcinologie médicale et d'onco-hématologie (tableau 25)

Tableau 25 : Comparaison de la répartition des agents bactériens isolés dans notre série par rapport à celles de la littérature

Séries	Cordonnier [159] France 1992-1993	Kanamarau [160] Japan 1997-2002	Klastersky [161] Belgique 2007	Hassen [37] Soussse 1996	Notre série
Nombre de prélèvements bactériens positifs	114	158	499	24	18
BGN (%):	32	29,12	34	69	61
- <i>Klebsiella</i>	4	3,16	4	29	1
- <i>E. coli</i>	18	6,33	14	21	
- <i>P. aeruginosa</i>	4	13,3	9	13	5
- Autres	6	6,33	7	4	1
CGP (%):	68	53,16	57	33	39
- <i>S. aureus</i>	10	15,82	5	17	4
- <i>SCN</i>	46	24,68	28	4	2
- Pneumocoque	-	-	0,5	4	-
- Streptocoques (y compris Viridans)	2	3,8	14,5	0	1
- Entérocoques	-	8,36	-	8	0
- Autres	10	0	9	0	0
Anaérobies (%)	0	1,9		-	0
Autres (%) (y compris poly microbien)	0	15,82	9	0	0

La prédominance des infections à BGN dans notre étude serait expliquée par:

- L'absence d'une décontamination digestive par les FQ.
- L'absence d'un vrai isolement protecteur conçu pour les malades neutropéniques favorisant ainsi les infections nosocomiales à BGN.

En effet, dans notre hôpital l'épidémiologie locale des infections nosocomiales est dominée par les BGN [107].

- dans notre série, on réalise 2 hémocultures aérobies et anaérobies :

Si KT central : 1 sur KT, 1 en périphérie ; Sinon : 2 veinipunctures différentes.

Dans notre série, les entérobactéries (BGN) étaient les germes les plus fréquents dominés par *P.aeruginosa* (5cas), suivies par *E. coli* (4cas) enfin *Klebsiella oxytoca* (1cas) et *Citobacter spp* (1cas).

La modification de l'épidémiologie bactérienne était accompagnée ces dernières années par l'émergence et la diffusion de bactéries résistantes aux ATB. L'incidence croissante des souches est secondaire à la pression de sélection exercée par l'utilisation d'une antibioprophylaxie et d'une antibiothérapie curative empirique à large spectre [108].

b. Documentation microbiologique des infections :

i. Les prélèvements positifs :

Les germes sont dans la majorité des cas isolés dans les hémocultures (HC) avec une fréquence qui varie entre 64 et 91% selon les séries publiées. Les autres prélèvements sont rarement contributifs.

La prédominance des bactériémies est expliquée par [60] :

- Les prélèvements périphériques sont difficiles à réaliser dans le contexte d'urgence, tels que les prélèvements respiratoires en cas de pneumopathies. Dans notre étude, aucun prélèvement respiratoire n'a été pratiqué.

- Les foyers sont rarement présents en cas d'aplasie tels que les infections urinaires. En effet, dans notre étude, parmi les 7 infections urinaires documentées (38% des cas des FMD), des signes urinaires ont été notés uniquement dans 4 cas. D'où l'intérêt de réaliser systématiquement, chez les patients neutropéniques, une enquête bactériologique y compris l'ECBU même en l'absence d'une orientation clinique.
- La relation entre le prélèvement positif et le foyer est hypothétique, comme les germes retrouvés dans la coproculture en cas de diarrhée. En effet, même en présence de diarrhée, l'isolement des germes connus commensaux de la flore digestive comme E. Coli ne permet pas de la retenir comme un germe responsable d'infection digestive. C'est seulement l'isolement de bactéries entéro-pathogènes qui est significatif (comme les Salmonelles et les Shigelles). Dans notre série, aucune coproculture n'a été réalisée devant une diarrhée.

ii. Les infections bactériennes :

Elles représentent 70% des FMD. Elles sont dans la majorité des cas monobactériennes et seulement 10 à 15% polymicrobiennes où les BGN sont isolés dans 80% des cas [85].

❖ Les bactéries à Gram positif :

Actuellement dans les pays occidentaux, les CGP constituent la majorité des germes isolés lors des bactériémies ; et cela contrairement aux pays maghrébins (comme c'est le cas dans notre série).

S. aureus était prédominant et actuellement, les SCN et les streptocoques non groupables sont devenus les plus fréquents en raison de l'utilisation de plus en plus des voies veineuses centrales et la fréquence des mucites oropharyngées.

Dans notre série, on a trouvé *S. aureus* dans 4 cas, SCN dans 2 cas, et les Streptocoques sp dans 1 cas.

- *Les staphylocoques :*

- Staphylocoques à coagulase négative (SCN) :

Ce sont des bactéries de la flore commensale de la peau et des muqueuses. Ils ont longtemps été considérés comme des bactéries non pathogènes peu virulentes et le plus souvent interprétés comme contaminants lorsqu'ils ont été isolés dans les HC [109]. Actuellement, les SCN essentiellement *S. epidermidis* et *S. hominis*, sont parmi les premiers germes responsables des bactériémies nosocomiales et représentent à peu près 50% des isolats d'HC chez les patients neutropéniques [110].

Contrairement aux bactéries pathogènes spécifiques, pour retenir une bactériémie à SCN, le germe doit être isolé dans au moins deux HC. Les bactériémies à SCN surviennent le plus souvent chez les patients porteurs de voie veineuse centrale. Ces dispositifs constituent des surfaces aux quelles les bactéries vont pouvoir adhérer pour y former des biofilms, et constituent des foyers septiques persistants peu accessibles aux ATB [111].

Ce qui impose à pratiquer 2 HC périphériques et centrales permettant de retenir le diagnostic de bactériémies à porte d'entrée centrale selon les recommandations de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) [112].

Les SCN sont en général multi résistantes aux ATB notamment à la méticilline dans 70 à 90% des cas, aux aminosides, aux FQ et même récemment à la vancomycine [108,113].

Malgré la prédominance de ces germes, la mortalité par les bactériémies à SCN reste faible ne dépassant pas les 5% [60].

Dans notre série, 2 bactériémies à SCN ont été notées chez un malade n'ayant pas de voie veineuse centrale. L'évolution était favorable sous antibiothérapie. Ce

faible taux d'isolement de SCN est expliqué par le nombre très limité de nos patients ayant une voie veineuse centrale.

Staphylococcus aureus :

Les infections à *S. aureus* sont moins fréquentes que celles à SCN, leur présentation clinique est soit des bactériémies soit des infections de la peau et des tissus mous [114].

Leur évolution est nettement plus péjorative que les SCN. En effet, la mortalité peut être élevée selon le site de l'infection atteignant 71% dans les pneumopathies alors que les bactériémies secondaires à des portes d'entrée cutanées, cathéters ou plaies ont un pronostic moins péjoratif avec des mortalités respectives de 12% et de 10% [115]. Dans la littérature, la résistance à la méticilline (SARM) était observée dans plus que 50% des cas [108].

Dans notre série, nous avons noté 4 cas de bactériémies à *S. aureus*. Toutes ces souches isolées étaient sensibles à la méticilline.

○ *Les streptocoques :*

Les streptocoques sont fréquemment rencontrés en onco-hématologie. Selon Devaux et al [116], ils représentent le 2^{ème} germe isolé dans les HC après les staphylocoques. Les streptocoques viridans occupent le 1^{er} rang suivi par les entérocoques et le Pneumocoque [114].

Les streptocoques non groupables ou streptocoques viridans :

Les streptocoques viridans sont des bactéries commensales de la flore buccale, oropharyngée et digestive. Les espèces les plus fréquemment retrouvées sont : *Streptococcus mitis* et *Streptococcus oralis*.

Longtemps considérés comme pathogènes uniquement dans un contexte d'endocardite infectieuse, ils constituent à l'heure actuelle la 2^{ème} cause des bactériémies chez les sujets neutropéniques [101,117]. Plusieurs facteurs de risque spécifiques à ces germes ont été suggérés et confirmés [65,116,118,119]:

- Neutropénie profonde (PNN <100/mm³)
- Utilisations d'une CT cytotoxique (aracytine HD, méthotrexate HD) très agressives pour les muqueuses oropharyngées, qui constituent des portes d'entrée à ces germes.
- Traitement anti-acide et anti-ulcéreux (le mécanisme physiopathologique a été précédemment détaillé)
- L'antibiothérapie prophylactique à base de quinolones ou de cotrimoxazoles.

Sur le plan clinique, l'association à une pneumopathie est notée dans 14% des cas des bactériémies à des streptocoques viridans [116].

Leur évolution est imprévisible. En effet, les infections à streptocoque viridans peuvent évoluer brutalement vers un syndrome de détresse respiratoire aigue ou vers un état de choc septique. Ainsi leur pronostic reste sombre avec une mortalité très variable selon les publications, de 9 à 20% mais elle peut s'élever à 50% en cas d'état de choc [60].

Leur virulence est expliquée par l'augmentation progressive de l'incidence de souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines dans 20% des cas, aux macrolides et apparentés, aux tétracyclines, et à l'amikacine. Toutes les souches isolées sont encore, à l'heure actuelle, sensibles aux glycopeptides [120].

Les entérocoques :

Ce sont des bactéries commensales de la flore digestive. Les bactériémies à entérocoques sont rares et ne représentent que 2,9% et 3% selon les études de Venditti

[98] et Herbrecht [114]. Les espèces les plus fréquemment isolées sont: *Enterococcus faecalis* (80% des isolats), *Enterococcus faecium* (15%).

Les facteurs de risque d'infection par ces germes sont [121]:

- Neutropénie profonde et prolongée
- Antibioprophylaxie par les quinolones ou le cotrimoxazole
- Présence de lésions de la muqueuse digestive

La mortalité globale est élevée estimée à 29% [121].

Les entérocoques sont généralement plus résistants aux ATB que les streptocoques notamment vis à vis des β -lactamines. En effet, ils sont naturellement peu sensibles à la pénicilline et résistants aux céphalosporines. Depuis une quinzaine d'années, des souches résistantes à la vancomycine ont été décrits dans certains pays du monde notamment aux USA, Japon et France [108]. Dans notre série, aucune infection à entérocoques n'a été retenue

Pneumocoque ou *Streptococcus pneumoniae* :

Les infections à Pneumocoque sont rares chez les neutropéniques. En effet, la neutropénie n'est pas un facteur de risque pour ce germe par contre, l'hypogammaglobulinémie, la splénectomie et l'hyposplénisme sont des facteurs de risque bien connus. Généralement la maladie de Hodgkin et le myélome multiple sont les cancers qui exposent le plus aux infections à Pneumocoque [65,122].

Une atteinte pulmonaire est présente dans 75% des cas de bactériémies à Pneumocoque. Il s'agit là de la principale porte d'entrée du germe. L'évolution des bactériémies à Pneumocoque peut être fatale et la mortalité globale varie selon les études pouvant dépasser 30% [122].

Ces bactéries posent les mêmes problèmes de résistance que les streptocoques viridans notamment pour la pénicilline [108].

Dans notre étude, aucun cas à Pneumocoque n'a été noté chez un malade suivi.

❖ Les bactéries à Gram négatif :

Chez le patient neutropénique, les infections à BGN ont pour origine le tube digestif.

Depuis le milieu des années 80, une nette régression des infections à BGN au dépend des CGP a été observée dans les pays développés.

Actuellement les BGN les plus fréquemment rencontrés restent les entérobactéries dont le chef de file est E. coli suivie par klebsiella, avec en contre partie, une régression des infections à P. aeruginosa à moins de 10% [104,106]. Les infections à pyocyanique, bien que rares, restent encore redoutables avec une mortalité allant jusqu'à 10% [123]. Cependant, des variations considérables peuvent exister entre les différents centres selon les particularités épidémiologiques et écologiques propres à chaque hôpital.

En effet, dans notre hôpital et particulièrement dans notre service, nous remarquons la fréquence encore élevée du P. aeruginosa (5 cas).

○ Les entérobactéries :

Ce sont les BGN les plus fréquemment rencontrés. Ils sont dominés par : E. coli et K. pneumoniae, et plus rarement : Salmonella et Enterobacter, ceci est concordant avec nos résultats. En effet, E. coli et K. pneumoniae sont les entérobactéries prédominantes retrouvées dans respectivement 15,15% et 12,12%.

Cependant, dans la littérature la fréquence d'isolement de ces souches a considérablement diminué au cours de ces dernières années due à l'antibioprophylaxie et à l'antibiothérapie probabiliste de première ligne visant la majorité des entérobactéries [101]. Ces dernières posent des problèmes de résistance à de nombreux ATB depuis plusieurs années. Chez les neutropéniques, les pourcentages de résistance varient selon les différentes études : résistance aux FQ

dans 5 à 25% des cas [108,124], aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) par acquisition d'une β -lactamase à spectre élargie (BLSE) dans 5 à 40% des cas [125].

- Pseudomonas aeruginosa :

La contamination par le *P. aeruginosa* est soit exogène d'un patient à un autre expliquant son origine nosocomiale fréquente, soit endogène à partir de la flore digestive qui s'enrichit par ce germe au fur et à mesure de son séjour intra-hospitalier et qui devient virulent lors des épisodes de neutropénie [126].

Avant les années 90, *P. aeruginosa* était le 2^{ème} germe isolé (après *E. coli*) des pays occidentaux avec des taux variants entre 18 et 34% [96,97,98] et une mortalité élevée pouvant atteindre 47% selon Verment et al [127].

Depuis les années 90, grâce à une antibiothérapie empirique large et adaptée, ce taux a considérablement baissé à moins de 10% [128,129] avec une mortalité qui ne dépasse pas actuellement les 10% [123].

P. aeruginosa est une bactérie naturellement résistante à plusieurs ATB. Les résistances acquises chez les patients neutropéniques sont: résistance à la ceftazidime dans 9 à 12% des cas, aux carbapénèmes dans 15 à 20% des cas et aux FQ dans plus que 20% des cas [108]. Dans notre série, *P. aeruginosa* était retrouvé chez 5 patients.

- Autres :

Les autres BGN (autres que les entérobactéries et *P. aeruginosa*) ont été rarement incriminées dans les infections chez les sujets neutropéniques. Il s'agit essentiellement de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii* [101,102]. Ces bactéries sont saprophytes et souvent non pathogènes mais peuvent devenir pathogènes à l'occasion d'une immunodépression. Ces BGN sont le plus souvent multirésistantes aux ATB notamment aux β -lactamines et aux aminosides [130]. Ces micro-organismes sont responsables d'infections dont

le mauvais pronostic est lié au terrain sous-jacent. Ils doivent impérativement être identifiés car ils nécessitent une antibiothérapie adaptée. Dans notre série, aucune bactériémie n'a été retrouvée parmi ses bactéries

○ Les germes anaérobies :

Les anaérobies sont rarement mis en évidence durant les NF. On les retrouve le plus souvent dans des infections polymicrobiennes liées à une cellulite périnéale, des gingivites nécrosantes...Ils sont rarement la cause d'une bactériémie avec une fréquence qui varie entre 2 et 4% selon les différentes études [59]. Une mucite sévère ou une périodontite sont souvent associées, et le taux de mortalité peut atteindre 30% [63].

Le cas de *Clostridium difficile* est particulier, puisque même s'il n'est pas responsable de bactériémies, il peut entraîner chez les neutropéniques des colites pseudomembraneuses.

iii. Les infections candidosiques :

Les champignons les plus fréquemment rencontrés sont les candidas et les aspergilloses favorisées par les neutropénies profondes et prolongées [131]. Ceci explique leur faible taux dans le cas des tumeurs solides et les lymphomes (<0,5%) [60] où la durée de la neutropénie est en général de courte durée.

a. Les infections à candidas :

Plusieurs facteurs de risque favorisent la survenue d'une candidose chez les patients neutropéniques [132]:

- Une neutropénie profonde ($PNN < 500 / mm^3$) et prolongée (> 7 jours)
- L'exposition à une antibiothérapie à large spectre
- Une mucite oro-pharyngée avec une altération des muqueuses digestives qui constituent des portes d'entrée aux candidoses

- Les effractions cutanées par les cathéters veineux centraux facilitant la colonisation et l'invasion ultérieure par les candidas, ces derniers ont une aptitude particulière à adhérer aux cellules de l'épithélium muqueux et au plastique des cathéters. L'évolution est défavorable en cas de maintien des accès intra-vasculaires et leur retrait immédiat permet d'améliorer leur pronostic [133].

Dans notre série nous n'avons noté aucun cas de candidémie à *Candida lusitaniae* sur site implantable. L'évolution était favorable après l'ablation du site implantable et un traitement antifongique systémique.

Dans la littérature, l'origine nosocomiale des infections à candida est retrouvée dans 95 à 100% après un séjour moyen de 21 jours. Le caractère nosocomial explique son association simultanée à une infection bactérienne dans 15 à 50% des cas (65% à des BGN, 18% à des CGP et 18% à une infection mixte) [134].

b. L'aspergillose :

C'est une complication favorisée par une neutropénie profonde et prolongée et une corticothérapie prolongée à forte dose [62]. Elle est rarement rencontrée lors des NF secondaires au traitement des cancers solides et des lymphomes vu qu'on voit généralement des neutropénies de courte durée.

Les localisations les plus fréquentes sont en 1^{er} lieu pulmonaire et sinusienne du fait d'une contamination aérienne. *L'Aspergillus fumigatus* est l'espèce prédominante [60]. Le diagnostic est souvent difficile porté tardivement par des signes cliniques (pneumopathie fébrile résistante aux ATB) et des signes radiologiques (signe du halo) [135]. La confirmation du diagnostic se fait par la mise en évidence du champignon dans l'expectoration ou le lavage broncho-alvéolaire ou par une biopsie de l'organe infecté. La sérologie aspergillaire est d'intérêt limité chez

les neutropéniques vu la réponse immunitaire très diminuée chez ces malades. La détection de l'antigène aspergillaire est très évocatrice du diagnostic [136].

Leur pronostic est sombre avec une mortalité de 40% en cas d'atteinte limitée aux poumons et pouvant atteindre les 80% lorsqu'elle est disséminée [60].

Dans notre étude, nous n'avons noté aucun cas d'aspergillose pulmonaire ou disséminée.

iv. Les infections virales :

Les atteintes virales chez les neutropéniques sont liées soit à des infections primaires (virus respiratoire syncytial VRS, parvovirus) ou à des réactivations virales (virus herpès-simplex HSV, virus varicelle-zona VZV) [60]. La corticothérapie prolongée, la neutropénie prolongée ainsi que les lésions oro-pharyngées constituent des facteurs de risque de ces infections [65].

Les infections à HSV et VZV se voient surtout dans les hémopathies malignes et les lymphomes, mais ce n'est pas rare en cas de tumeurs solides, en particulier en cas d'utilisation d'une CT à haute dose [108].

Les infections à cytomégalovirus (CMV) sont plutôt rencontrées en cas d'une immunosuppression cellulaire T et concernent plutôt les patients infectés par le VIH et les greffés d'organe [60].

Le diagnostic repose sur la pratique de sérologies virales. En cas de positivité de ces dernières, la prescription systématique d'aciclovir en prophylaxie paraît nécessaire [112].

Dans notre étude, aucun cas n'a reçu d'aciclovir devant une suspicion clinique d'infection à HSV ou à VZV sans documentation virologique.

v. Les infections parasitaires :

Les infections parasitaires, telles que la toxoplasmose ou l'anguillulose, sont rarement en cause dans le contexte des NF. Elles surviennent plus volontairement, comme les infections à CMV, dans un contexte d'immunodépression cellulaire T associée [60,137].

D. Evaluation radiologique :

Une radio de thorax ne doit pas être obligatoire sauf en présence de signes pulmonaires.

Dans notre étude, un cliché thoracique était fait systématiquement chez tous les patients avec symptomatologie respiratoire.

V. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE :

A. Recommandations pour la prise en charge d'une neutropénie fébrile

1. Mesures d'isolement

En cancérologie, les patients neutropéniques sont classés en différents groupes selon le risque de développer une infection aspergillaire [138]. On distingue ainsi quatre groupes de risque croissant de R1 à R4 (Tableau 26). La majorité des patients neutropéniques fébriles admis aux urgences rentrent dans les critères des groupes R2 et R3, à savoir le risque aspergillaire modéré ou haut.

Quel que soit le groupe auquel appartient le patient et le type d'infections dont il est porteur, des mesures sont communes à chacun et sont à rajouter aux précautions standards tels que la chambre et les sanitaires individuels, la signalisation à l'entrée de la chambre, une limitation des sorties du patient (regroupement des soins et des examens), une éviction des sujets sources atteints de maladies

contagieuses ainsi qu'une limitation des visites.

Pour les patients du groupe R2, s'ajoutent les précautions suivantes :

- Précaution air (porte maintenue fermée, masque pour le malade lors des sorties),
- Précaution gouttelettes (port du masque pour tous les gestes inférieurs à un mètre ou soins invasifs) et précaution contact (surblouse propre lors des soins de cathéter et des plaies).

Pour les patients de groupe R3, s'ajoutent les précautions suivantes :

- Précaution air (masque pour la sortie du patient, interdiction d'introduire des fleurs ou des plantes),
- Précaution gouttelettes (masque pour tout geste inférieure à un mètre et sortie du patient avec un masque) et
- Précautions contact (surblouse pour toute entrée dans la chambre et personnalisation des équipements et du matériel).

Tableau 26 : *Les quatre groupes de risque croissant de R1 à R4 selon le risque de développer une infection aspergillaire.*

Groupes	Groupe R1	Groupe R2	Groupe R3	Groupe R4
Définition	Risque aspergillaire très faible	Risque aspergillaire modéré	Haut risque aspergillaire	Très haut risque aspergillaire
	Pas de neutropénie	Neutropénies courtes ≤ 7 jours restant < 500 PNN/mm ³	Neutropénies longues < 15 jours ou sévères < 100 PNN/mm ³	Neutropénies longues > 15 jours

2. Reconnaissance des états septiques graves

La reconnaissance des signes de sepsis grave est indispensable dans la mesure où l'antibiothérapie doit être instaurée dans la première heure de prise en charge [139].

L'infection ou sepsis se définit par de nombreux critères dont le principal est la fièvre (température supérieure à 38,3 °C) ou l'hypothermie (température inférieure à 36 °C) auxquels peuvent s'ajouter des signes cliniques ou biologiques de dysfonction d'organes.

Le sepsis sévère répond à des critères d'hypoperfusion d'organes : hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg ou pression artérielle moyenne < 70 mmHg) ou tachycardie sans hypotension associée à des marbrures cutanées et/ou une oligoanurie (diurèse horaire < 0,5 mL/kg pendant au moins deux heures), anomalies biologiques (élévation des lactates artériels, de la créatinine, de la bilirubine, de l'INR, thrombopénie), hypoxémie (diminution du rapport PaO₂/FiO₂ en dessous d'un certain seuil).

Le choc septique est la persistance des signes de défaillance hémodynamique malgré un remplissage vasculaire bien conduit pendant 1 heure ou la nécessité de recours aux amines vasopressives (noradrénaline).

(Tableau 13 en haut)

3. Critères d'admission en réanimation

Chez le neutropénique, les critères d'admission en réanimation sont superposables aux critères de gravité des sepsis graves en général.

Comme le précise la conférence de consensus SFAR-SRLF-SFMU de 2007 [140], il s'agit de critères avant tout cliniques (signes hémodynamiques accompagnant une infection) pouvant s'appuyer sur des données biologiques (marqueurs inflammatoires

élevés, élévation des lactates artériels [141]. L'identification d'un sepsis grave chez un patient neutropénique impose la mise en place d'un abord vasculaire de bon calibre pour remplissage vasculaire immédiat par cristalloïde (au rythme de 500 ml en 15 minutes), l'administration sans délai d'une antibiothérapie suivant le prélèvement de deux hémocultures, et le transfert en réanimation avec amines vasopressives si nécessaire en cas d'échec à 1 heure du remplissage vasculaire.

4. Antibiothérapie chez le patient neutropénique fébrile

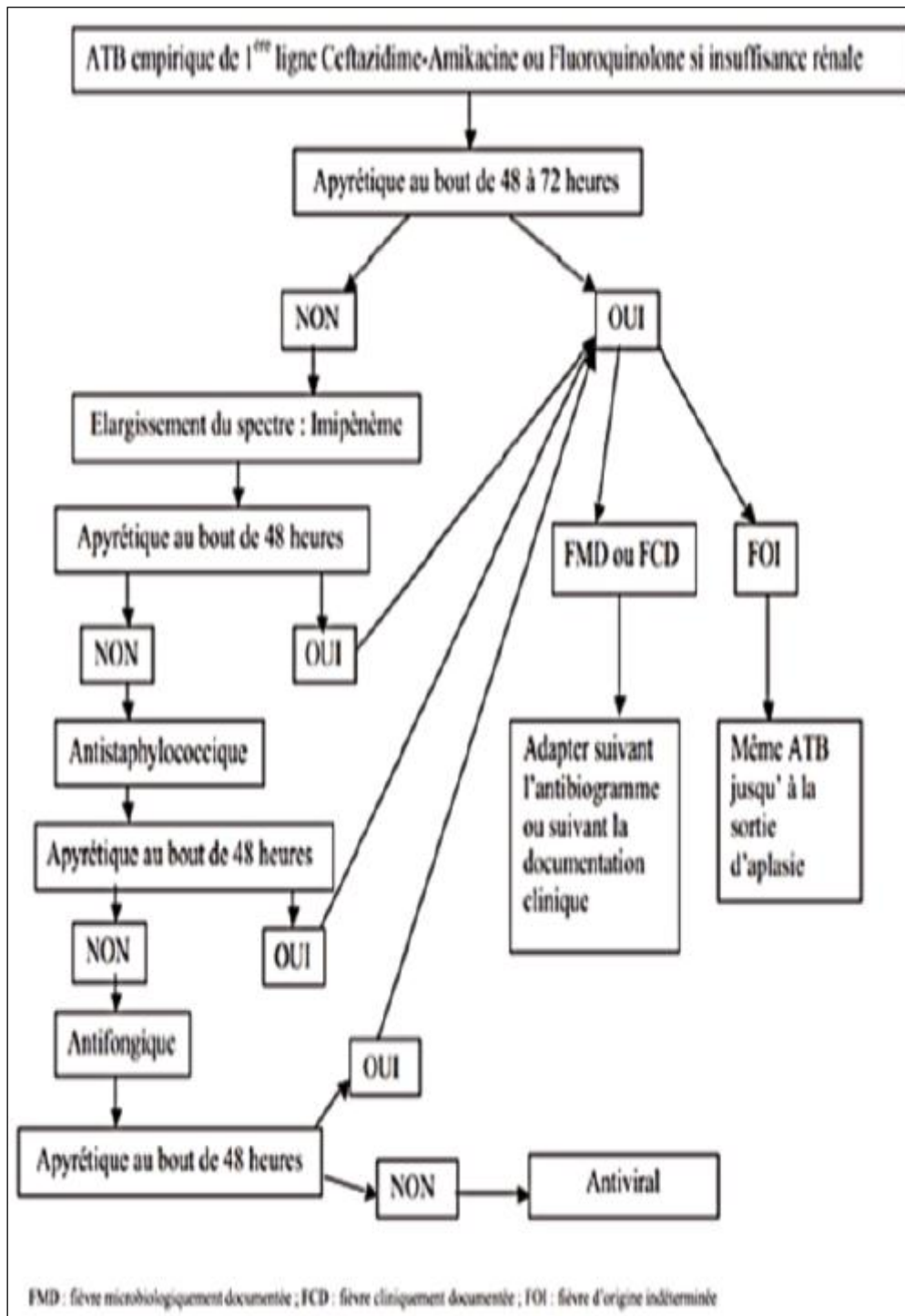


Figure 12 : TRAITEMENT DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE

a. ATB et score MASCC**Tableau 27 : Score MASCC**

score de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer	
Caractéristique	Nombre de points
Age < 60 ans	2
Pas de BPCO	3
Tumeur solide ou (en cas d'hémopathie) absence d'infection fongique	4
Retentissement de la neutropénie fébrile : - symptômes modestes ou absents - symptômes modérés	5 3
Patient ambulatoire lors du début de la fièvre	3
Pas de déshydratation	3
Pas d'hypotension	5

Score > 21 = bas risque

N.B : Le score est obtenu par l'addition de la valeur attribuée à chaque facteur de risque lors de l'évaluation initiale. Un score supérieur ou égal à 21 est associé à un faible risque de complications sévères.

L'antibiothérapie doit être la plus précoce possible, dans la première heure en cas de signes de sepsis sévère, et doit avoir été précédée des prélèvements bactériologiques systématiques.

Elle doit être active sur les germes de la flore digestive du patient (constituée essentiellement par les streptocoques et les bacilles Gram négatifs).

Les staphylocoques doivent être également pris en compte en cas d'effraction cutanée(ou de suspicion d'infection de voie veineuse centrale) ou de signes de gravité.

- **Pour les patients du groupe MASCC « risque faible »**, les patients peuvent être traités par une antibiothérapie orale associant amoxicilline-clavulanique et ciprofloxacine et regagner leur domicile, si les conditions sociales et l'observance thérapeutique sont bonnes (144).

TABLEAU 28 : Antibiothérapie orale de première intention pour les neutropénies fébriles à « bas risque ».

Antibiothérapie orale Références
Ofloxacin[e]150]
Ciprofloxacine [151]
Ciprofloxacine + clindamycine [152]
Ciprofloxacine + pénicilline[153]
Ciprofloxacine + ampicilline/sulbactam[154]
Ciprofloxacine + amoxicilline/acide clavulanique[155-157]

- **Pour les patients du groupe MASCC « risque élevé »**, les recommandations actuelles [142-143] préconisent une monothérapie par bêtalactamine à large spectre (exemples : ceftazidime, céfépime, pipéracilline-tazobactam, imipénem).

L'adjonction d'un aminoside est indiquée en cas de sepsis grave (exemples : amikacine, gentamycine).

L'adjonction d'un anti staphylococcique est indiquée en cas de sepsis grave, de colonisation connue à staphylocoque, ou de signe d'infection de voie centrale (exemples : vancomycine, linézolide) [145].

Dans la mesure où les aminosides [146] sont administrés en dose unique journalière avec une fourchette thérapeutique étroite (nécessité de concentrations plasmatiques élevées à opposer à une toxicité rénale potentielle), il est indispensable de réaliser le premier dosage pharmacologique (« pic » une heure suivant le début de l'administration) afin que les prescriptions ultérieures puissent être adaptées [147].

Tableau 29 : Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à « haut risque ».

Sociétés savantes	Monothérapie antibiotique
FNCLCC	b-lactamines à large spectre (sauf choc septique)
IDSA/NCCN/IHO/SEQ	Céfépime
IDSA/NCCN/IHO	Méropénem
IDSA/IHO/SEQ/EORTC	Ceftazidime
	Imipénem-cilastine
	Tazobactam-pipéracilline
Sociétés savantes	Association antibiotique
FNCLCC	Aminoside + b-lactamine
IDSA	Aminoside + tazobactam-pipéracilline
	Aminoside + céfépime/ceftazidime
	Aminoside + imipénem-cilastine
	Aminoside + méropénem
NCCN	Aminoside/ciprofloxacine+ b-lactamine antipyocyanique
	Aminoside + céphalosporine large spectre
IHO	Aminoside + acyl-aminopénicilline
	Aminoside + céphalosporine de troisième ou quatrième génération
SEQ	Non recommandé en pratique courante

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ;

IDSA : Infectious Disease Society of America ;

NCCN : National Comprehensive Cancer Network ;

IHO : Infectious Disease Working Party of the German Society of Haematology and Oncology ;

SEQ : Sociedad Espanola de Quemioterapia.

Tableau 30 : Adaptation du traitement dans certaines situations particulières chez les patients à haut risque [163,163,164,165]

Suspicion	Germes présumés	Adaptation de l'antibiothérapie (ATB)
Pneumopathies infectieuses à germes atypiques	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> ou <i>psittaci</i> 	ATB empirique IV + (tétracyclines ou macrolides)
Pneumopathies infectieuses parasitaires	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> 	ATB empirique IV + co-trimoxazole
Cellulite	<ul style="list-style-type: none"> • CGP dont staphylocoque (SARM) 	ATB empirique IV + vancomycine
Infection liée au cathéter central	<ul style="list-style-type: none"> • BGN et staphylocoque (SARM) 	ATB empirique IV + vancomycine Discuter l'ablation du cathéter central (tableau 5)
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> • BGN et anaérobies (<i>Clostridium difficile</i>) 	ATB empirique IV + métronidazole
Mucosite sévère	<ul style="list-style-type: none"> • CGP (flore oropharyngée) 	ATB empirique IV + vancomycine
Infection abdominale (entérocolite)/pelvienne	<ul style="list-style-type: none"> • BGN et germes anaérobies 	ATB empirique IV + métronidazole
Suspicion de méningite ou méningo-encéphalite	<ul style="list-style-type: none"> • Si suspicion de <i>Listeria monocytogenes</i> 	ATB empirique IV + ampicilline IV (si l'ATB empirique n'est pas le méropénèm)
Suspicion de méningite ou méningo-encéphalite virale	<ul style="list-style-type: none"> • Herpès simplex virus 	ATB empirique IV + acyclovir IV
Sepsis sévère/choc septique	<ul style="list-style-type: none"> • BGN et/ou CGP 	ATB empirique IV + vancomycine + amikacine
Suspicion d'infection fongique invasive et disséminée	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i> 	ATB empirique IV + caspofungine ou amphotéricine B

N.B : Antibiothérapie empirique IV : ATB à large spectre qui couvre également *Pseudomonas aeruginosa*.

BGN : bacilles Gram négatif ; CGP : cocci Gram positif.

Tableau 31 : indications de retrait du cathéter central

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infection de la tunnélisation • Thrombose septique du cathéter • Infection de cathéter à <i>Candida</i> spp. • Infection de cathéter liée à une mycobactérie • Suspicion d'infection de cathéter et instabilité hémodynamique • Bactériémie persistante ou détérioration clinique 72 h après l'initiation de l'antibiothérapie • Infection de cathéter à : <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Bacillus</i> spp, <i>Corynebacterium jeikeium</i>, entérocoque résistant à la vancomycine, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
|---|

b. Résumé de synthèse et suivi : (ANNEXE 5)

Pour résumer, en fonction du score du patient, voici les possibilités thérapeutiques :

- **Patients à faible Risque (score MASCC \geq 21):**
 - Prise en charge ambulatoire

- ATB orale :
 - Amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine
 - Moxifloxacine
- ***Patients à haut Risque (score MASCC < 21):***
 - Hospitalisation
 - ATB IV:
 - Pipéracilline-tazobactam
 - Céfépime

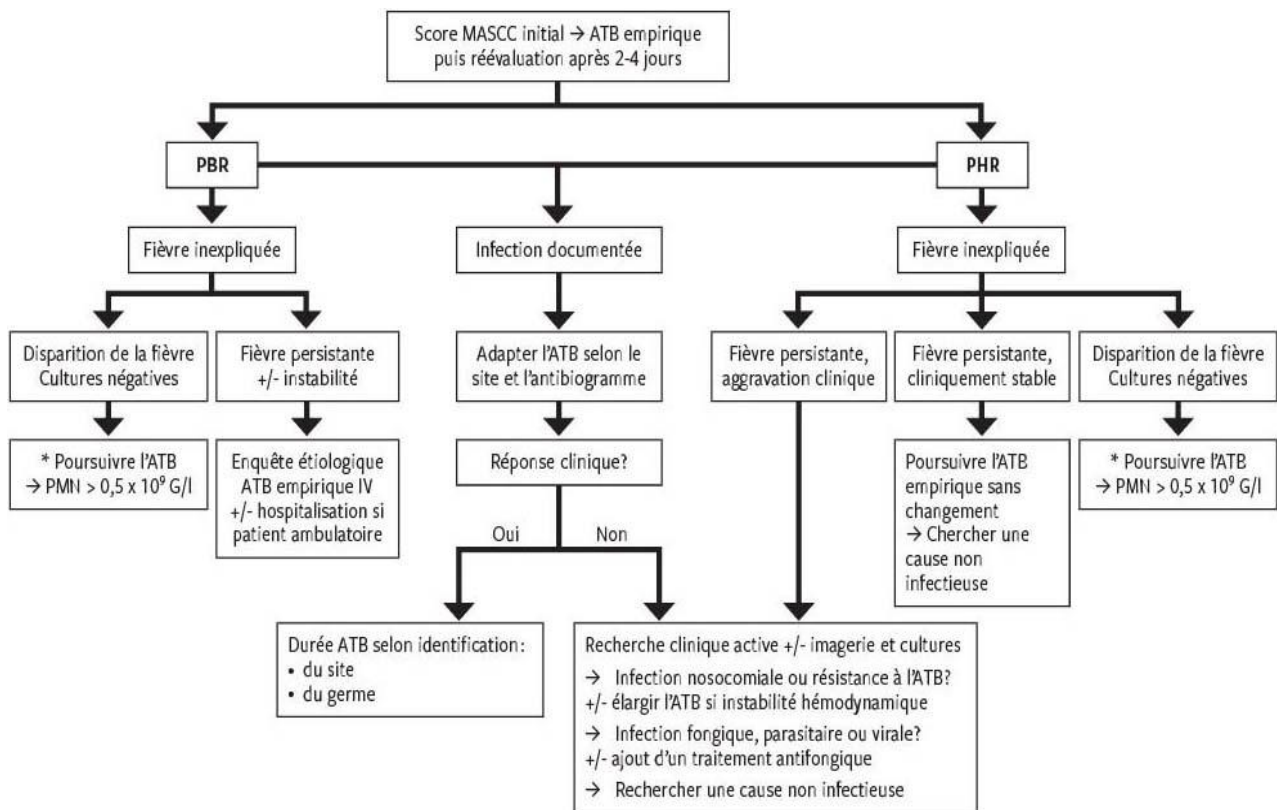


FIGURE 13 : Evolution et réévaluation des neutropénies fébriles en fonction du score MASCC [162, 166]

• Suivi:

Il est fait après 48 heures,

- Si apyrexie + PNN > 500/mm³ :

- Si aucun foyer infectieux n'est identifié: arrêter l'antibiothérapie
- Si un foyer infectieux est identifié: il faut adapter l'antibiothérapie

- Si fièvre persistante :***Si présence de stabilité hémodynamique :**

Il faut poursuivre le traitement initial

***Si absence de stabilité hémodynamique :**

Il faut faire une association de carbapénème + glycopeptide et un antifongique à partir du 3ème jour

6. Facteurs de croissance hématopoïétiques

La prophylaxie par G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) est efficace pour diminuer le risque de neutropénie fébrile lors de chimiothérapie [167,168]. Lors d'un épisode de NF, les G-CSF ne sont pas recommandés en première intention [169].

En cas de sepsis sévère ou de neutropénie prolongée, ils peuvent être indiqués (ANNEXE 3).

Dans notre série, on a utilisé les facteurs de croissance hématopoïétiques dans 20 cas (30%).

B. Evolution ultérieure:

Lorsque l'hyperthermie se prolonge, il est nécessaire de réévaluer méticuleusement la situation du patient selon le même plan qu'à l'admission. Il faut alors pratiquer certaines explorations: scanner thoraco-abdominal, lavage broncho alvéolaire, biopsies diverses, exploration cardiaque, antigénémie aspergillaire

hebdomadaire, écho-doppler (à la recherche d'une thrombose profonde)...

- Si une cause précise est identifiée, le traitement est adapté en conséquence: Changement d'antibiotiques, adjonction d'un antiviral, d'un anti-anaérobie, le but étant d'élargir au maximum le spectre d'action.
- Si aucune cause n'est retrouvée et que la fièvre persiste après 3 à 7 jours, il est possible de :
 - Continuer le traitement initial si l'évolution se fait vers la stabilité et l'amélioration clinique.
 - Changer d'antibiotique ou ajouter un glycopeptide avec parfois la possibilité de s'orienter en fonction des signes de progression de l'infection (tableau cutané, abdominal, état de choc),
 - Conserver les antibiotiques (traitement initial et glycopeptide) et ajouter un antifongique, généralement l'amphotéricine B, qui trouve son utilité majeure chez un patient restant fébrile après une semaine d'antibiothérapie à large spectre, en dehors des administrations plus précoces lors d'un isolement significatif ou de lésions dues à Candida ou Aspergillus.

C. Management infirmier d'un patient neutropénique fébrile aux urgences

1. Critères de tri à l'accueil des urgences

Identification : patient se présentant aux urgences avec :

- un bilan biologique récent montrant une numération des polynucléaires neutrophiles $< 1\ 000/\text{mm}^3$

Ou

- la notion de fièvre au décours d'une chimiothérapie ou dans le cadre d'une hémopathie en cours de traitement

- Contact médical immédiat en cas d'anomalie d'un paramètre vital.
- Transfert immédiat en salle d'observation sans passer par les soins d'urgence après accord médical.

2. Conditionnement (dès l'accueil)

Le recueil de données soignantes comprend des données chronologiques (symptômes, temps écoulé depuis l'identification de la neutropénie) et des données individuelles (antécédents, traitement suivi et présence éventuelle d'une voie centrale et son aspect).

Le bilan initial, précédant la pose d'une voie veineuse périphérique de bon calibre (avec soluté salé isotonique), comprend un bilan inflammatoire (numération formule sanguine, CRP et procalcitonine), un bilan métabolique (ionogramme sanguin, urée, créatinémie, glycémie, calcémie, phosphorémie et protidémie), un bilan d'hémostase, un bilan hépatique et des lactates artériels en cas de sepsis sévère suspecté. Ce bilan biologique est complété par des examens bactériologiques systématiques qui comprennent un minimum de deux séries d'hémocultures (prélevées en moins d'une heure sur deux sites différents, sans attendre l'apparition de frissons ou de pic fébrile) et un examen cyto bactériologique des urines.

À ces examens bactériologiques systématiques peuvent s'ajouter d'autres prélèvements orientés par les symptômes du patient (examen cyto bactériologique des crachats, antigénuries pneumocoque et légionnelle, prélèvement d'une lésion cutanée ou muqueuse, coprocultures).

Les compléments de bilan (cliché thoracique au lit du malade, ponctions de liquides biologiques) sont décidés par le médecin urgentiste.

De manière concomitante, les mesures d'isolement protecteur sont mises en place par l'aide soignante. Ces mesures comprennent la désinfection du boxe, la

signalisation de l'isolement par l'affichage des précautions sur la porte du boxe (Annexe 4) et la mise à disposition à l'entrée du boxe de gants non stériles, de masques chirurgicaux et de surblouses.

Infirmière	Aide soignant
<ul style="list-style-type: none"> • Recueil de données (symptômes, traitements, suivis, durée depuis identification de la neutropénie, présence d'une voie centrale et aspect de celle-ci). • Pose d'une voie veineuse de bon calibre (au mieux un cathéter gris). • Prélèvements sanguins : NF, ST, HE, COAG, CRP, PCT ± GDS avec lactates artériels. • Transfert en UHCD juste après réalisation du cliché thoracique. • Prélèvements bactériologiques : 2 séries d'hémocultures (sans attendre la fièvre, répétées au moment des pics fébriles ou frissons), BU/ECBU, ECBC et Ag(u) pneumocoque et légionnelle en cas de signes respiratoires, coprocultures si diarrhées, écouvillon si lésion cutanée ou muqueuse. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en place de mesures d'isolement protecteur : <ul style="list-style-type: none"> - signalisation de l'isolement par une affiche, - personnalisation des équipements, - Vérification de la présence d'un produit - hydroalcoolique à proximité du boxe, - mise à disposition à l'entrée du boxe de gants non stériles, de masques chirurgicaux et de surblouses non stériles, - explications au patient et aux accompagnants des modalités de l'isolement (maintient de la porte fermée, limitation des sorties, limitation des visites, entrée interdite aux personnes contagieuses, friction hydro-alcoolique des mains). • Monitoring des paramètres vitaux sur prescription médicale.

CONCLUSION

La neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de polynucléaires neutrophiles en valeur absolue inférieure à 500 éléments/mm³ ou inférieure à 1000 éléments/mm³ avec une décroissance attendue à moins de 500 dans les 48 heures, et une température supérieure à 38,3°C lors d'une prise unique ou supérieure ou égale à 38°C lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 1h ou encore inférieure ou égale à 36°C.

La fièvre est souvent le premier symptôme de l'infection, imposant l'instauration en urgence d'une antibiothérapie à large spectre empirique, et cela sans attendre les résultats des bilans infectieux, tout en hospitalisant le malade suite au risque de décès suite aux infections et en insistant sur les mesures préventives. L'examen clinique est le plus souvent peu contributif et les germes sont rarement isolés, ce qui explique le taux élevé de FOI (46% dans notre série), mais l'évolution sous antibiothérapie est souvent favorable.

L'analyse de la réponse clinique à l'antibiothérapie des patients neutropéniques fébriles a montré que l'on pouvait différencier ceux à haut risque de ceux à bas risque de complications infectieuses, ce qui a permis une meilleure adaptation de l'antibiothérapie afin d'obtenir de meilleurs résultats avec un coût/bénéfice meilleur.

La prise en charge des patients neutropéniques fébriles demeure encore aujourd'hui difficile du fait de l'existence de nombreux protocoles locaux, motivés par l'oncologie du service, les résistances toujours émergentes aux antibiotiques et la politique antibiotique propre. Chaque établissement voire chaque service, c'est pourquoi la surveillance rigoureuse du patient, les mesures d'hygiène préventives et la réévaluation fréquente de l'efficacité des traitements mis en route apparaissent capitales

RESUME

RESUME

Introduction : Les infections représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients en neutropénie induite par une chimiothérapie anti-tumorale. Sa gravité est essentiellement liée à la profondeur et à la durée de la neutropénie. En effet, l'utilisation de nouveaux médicaments anticancéreux plus actifs mais aussi l'intensification thérapeutique entraînent une augmentation des effets indésirables et en particulier la toxicité médullaire dont la complication la plus sérieuse est la survenue d'une neutropénie.

But: Le but de notre travail est de rapporter les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de 67 épisodes neutropéniques fébriles chimio-induites.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de deux ans, du 1er janvier 2015 jusqu'au 31 décembre 2016. On a inclus tous les patients atteints d'un cancer solide confirmée qui présentent une neutropénie fébrile à la suite d'une cure de chimiothérapie (au maximum un mois après).

Résultats : Il s'agissait de 67 épisodes de neutropénies fébriles chez 28 hommes et 24 femmes (sexe ratio de 1,16). L'âge moyen des patients était de 52,4ans (23-76ans). La pathologie néoplasique sous jacente était dominée par le cancer du sein (40%) et le cancer du colon (38%). Le délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile était de 6 jours après la chimiothérapie. 57% des patients avaient un nadir de PNN \geq 100 éléments/mm³. La fièvre était cliniquement documentée dans 16% des cas, avec une prédominance des foyers respiratoires (41%), ORL (28%) et urinaires (19%).

Un agent pathogène était identifié dans 27% des cas. Les germes les plus

fréquemment retrouvés étaient les bacilles gram négatif (61%) et les cocci gram positif (39%). Dans 57% des cas, la fièvre restait sans documentation ni clinique ni microbiologique. Tous les patients avaient reçu une antibiothérapie probabiliste à base de bêta-lactamines en monothérapie dans 92% des cas. La durée moyenne de la NF était de 4,45 jours. L'évolution était favorable dans la majorité des cas (97%). Deux patients sont décédés suite à un choc septique.

Conclusion : Au terme de ce travail, nous insistons sur la nécessité de la prise en charge rapide et adaptée de la neutropénie fébrile par une antibiothérapie empirique adaptée après enquête clinique et bactériologique. Nous insistons aussi sur la nécessité d'améliorer les moyens d'investigations microbiologiques, de développer les mesures préventives et de respecter les mesures d'hygiène afin de réduire l'incidence de l'infection, en informant et éduquant tous les patients sous chimiothérapie.

ملخص

مقدمة: تمثل العدوى السبب الرئيسي للمرض والوفيات عند المرضى المصابين بقلة العدلات الناجم عن العلاج الكيماوي

ضد الأورام.

وترتبط خطورته أساسا بعمق ومدة قلة العدلات. وبالفعل فإن استعمال عقاقير مضادة للسرطان جديدة وأكثر فعالية ولكن أيضا التكتيف العلاجي يؤدي كليهما إلى زيادة التأثيرات غير المرغوب فيها وبالخصوص سمية الحبل الشوكي حيث تكمن أخطر المضاعفات في حدوث العدلات.

الهدف: يهدف هذا العمل إلى الإبلاغ عن الخصوصيات الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية المتعلقة ب 67 حالة من حالات قلة العدلات الناجمة عن العلاج الكيماوي.

المرضى وطرق العلاج: يتعلق الأمر بدراسة ارتجاعية أنجزت بمصلحة علم الاورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي

اسماعيل بمكناس على مدى عامين (1 يناير 2015/31 دجنبر 2016). وقد شملت جميع المرضى المتقدمين لهذه المصلحة سواء من أجل الاستشارة أو إلى وحدة المستشفى خلال النهار أو إلى وحدة الاستشفاء.

النتائج: بلغ متوسط عمر المرضى 52.4 سنة (23-76 سنة) بنسبة جنس المريض بلغت 1.16، وقد هيمنت الأورام

السرطانية الخاصة بالثدي بنسبة 40% والأخرى المرتبطة بالقولون بنسبة 38% على مجموع الأورام السرطانية الأخرى، وكان متوسط الوقت لبدء العدلات المحمومة هو 6 أيام من بدء العلاج الكيماوي. وكان عمق العدلات متغيرا بحيث كان لدى 57% من المرضى 500 نظير في كل mm^3 و 34% كان لديهم 100 نظير في كل mm^3 ، وتم توثيق الحمى سريريا في 44% من الحالات، مع هيمنة بؤر الجهاز التنفسي بنسبة 41% تليها الانف والحنجرة ب 28% والبولية ب 19%،

كما تمثل عصيات سلبيات الغرام (BGN) الغالبية العظمى من الجراثيم في مختلف العينات أي في 61% من الحالات.

كما تم العثور على مكورات (cocci) ذات الجرام الموجب (CGP) في 39% من الحالات

كما أن 46% من الحالات موضوع البحث لوحظ خلالها وجود حمى غير مبررة.

لقد تلقى جميع المرضى العلاج بالمضادات الحيوية بروبيوتك مع لاكتامين كعلاج وحيد في 92% من الحالات مع إشراكه

أو خلطه بمادة الامينوزيد في 8% من الحالات، وكان متوسط مدة قلة العدلات الحموي 4.45 أيام، ولوحظ تطور ايجابي في

95% من الحالات، وسجلت حالتي وفاة في عملنا هذا.

الخاتمة: في نهاية هذا العمل، نؤكد على ضرورة التحمل السريع والمتكيف من قبل قلة العدلات الحسوي بواسطة العلاج

بالمضادات الحيوية المناسبة وذلك بعد إجراء تحقيق أو بحث سريري بكتريولوجي مناسب تجريبيا، كما نؤكد على ضرورة تحسين وسائل البحث الميكروبيولوجي وتطوير التدابير الوقائية مع احترام شروط النظافة للحد من انتشار العدوى عن طريق تحسيس وتوعية جميع المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي.

ABSTRACT

Introduction: Infections are a major cause of morbidity and mortality in patients with neutropenia induced by anti-tumor chemotherapy. Its severity is essentially related to the depth and duration of neutropenia. The use of new anti-cancer drugs and the therapeutic intensification have led to an increase in side effects and particularly in bone marrow toxicity that can lead to the most serious complication, which is neutropenia.

AIM: The purpose of our work is to report the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary particularities of 67 episodes of chemotherapy-induced febrile neutropenia .

PATIENTS AND METHODS: This is a retrospective study conducted in the medical oncology department of Moulay Ismail military hospital in Meknes over a two-years period, from January 1st, 2015 to December 31st, 2016. We included all patients with confirmed solid cancer who experience febrile neutropenia following a cycle of chemotherapy (maximum one month after).

RESULTS: There were 67 episodes of febrile neutropenia in 28 men and 24 women (sex ratio of 1.16). The average age of the patients was 52.4 years (23–76 years). The underlying neoplastic pathology was dominated by breast cancer (40%) and colon cancer (38%). The average time to onset of febrile neutropenia was 6 days after chemotherapy. 57% of the patients had a PNF nadir ≥ 100 elements / mm³. Fever was clinically documented in 16% of cases, with a predominance of respiratory (41%), ORL (28%) and urinary (19%) foci.

A pathogen was identified in 27% of cases. The most common pathogens were gram-negative bacilli (61%) and gram-positive cocci (39%). In 57% of cases, the fever remained without documentation, clinical or microbiological. All patients had received probabilistic beta-lactam antibiotics as monotherapy in 92% of cases. The mean duration of NF was 4.45 days. The evolution was favorable in the majority of the cases (97%). Two patients died as a result of septic shock.



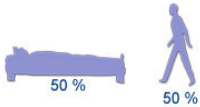
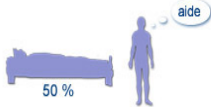
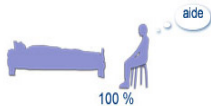
CONCLUSION: At the end of this work, we insist on the need for fast and adapted treatment of febrile neutropenia by empirical antibiotherapy adapted after clinical and bacteriological investigation. We also emphasize the need to improve the means of microbiological investigations, to develop preventive measures and to respect hygiene measures in order to reduce the incidence of infection by informing and educating all chemotherapy patients.

ANNEXES

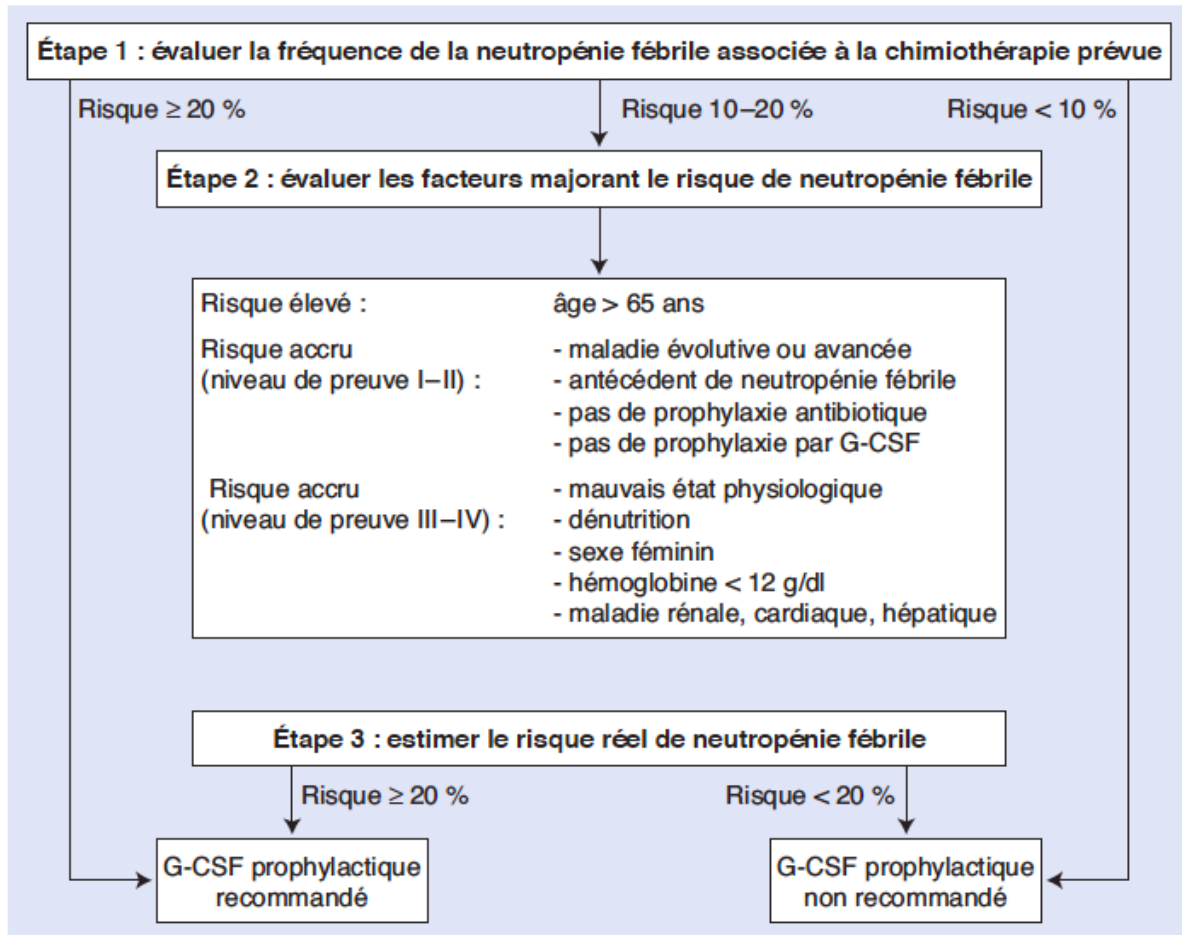
Annexe1 : Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie

Type de toxicité		Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Toxicité hématologique	Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
	Leucocytes (10 ⁹ /l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
	Neutrophiles (10 ⁹ /l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
	Plaquettes (10 ⁹ /l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Toxicité de la muqueuse buccale (mucite)		Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible

Annexe 2 : Evaluation de l'état général selon OMS ou performance status

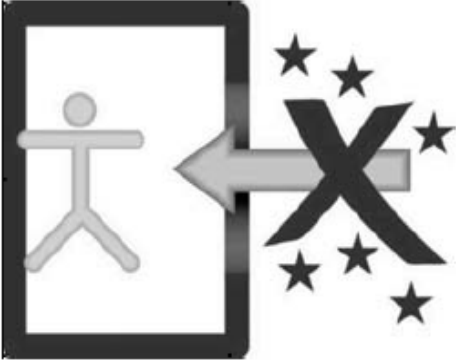
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction		OMS 0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail		OMS 1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps		OMS 2
Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps		OMS 3
Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence		OMS 4

ANNEXE 3: *Algorithme de prescription de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) pour le traitement prophylactique de la neutropénie fébrile.*



ANNEXE 4 : Neutropénie fébrile – Affiche pour signalisation des boxes d'isolement

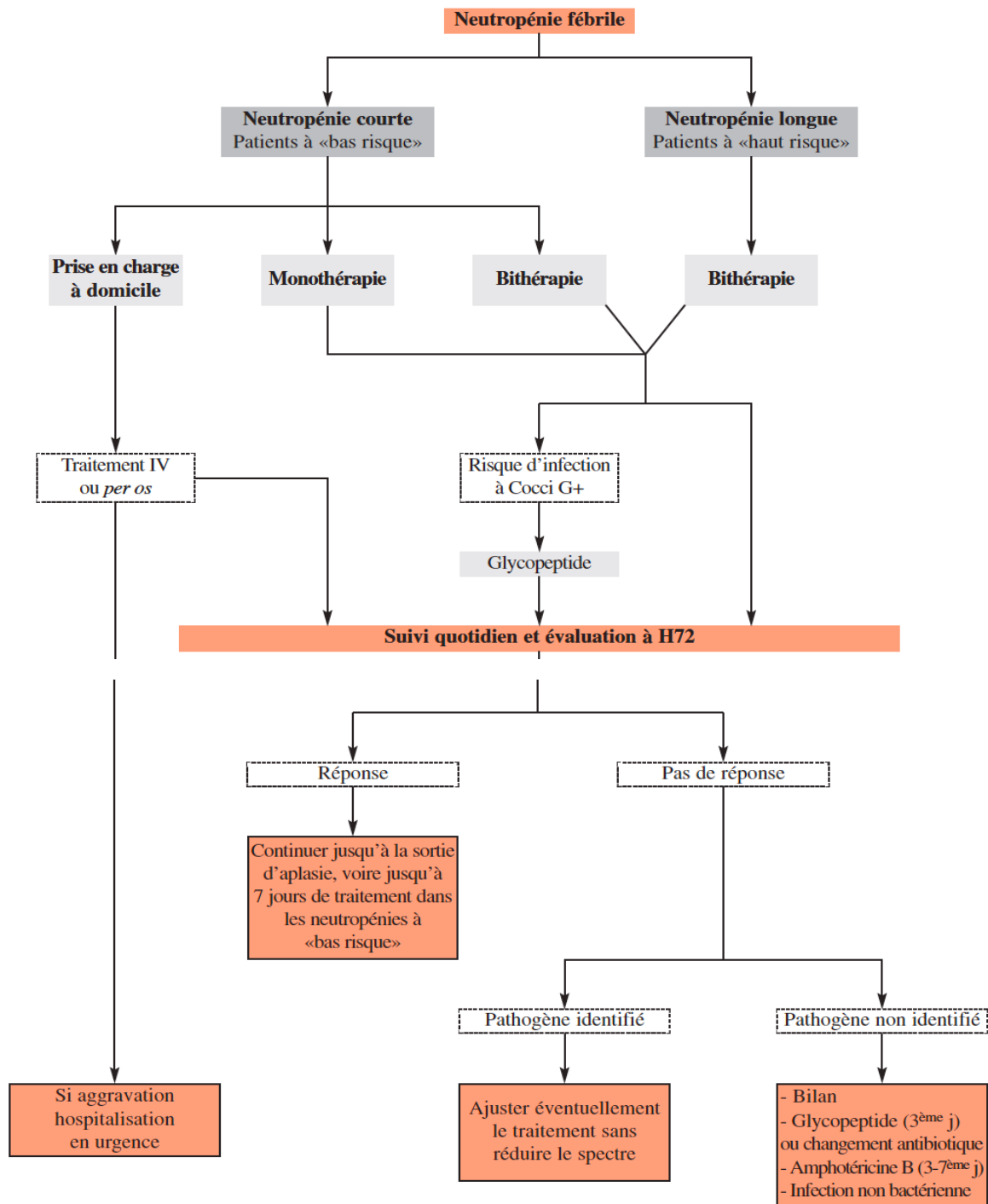
ISOLEMENT PROTECTEUR



The icon shows a stick figure inside a rectangular box. To the right of the box, a large 'X' is superimposed over a grey arrow pointing left towards the box. Several small stars are scattered around the 'X' and the arrow, suggesting a warning or a specific protocol.

- **Maintenir la porte fermée**
- **Visites limitées**
- **Mesures d'hygiène avant l'entrée dans le box:**
 - **masques chirurgicaux**
 - **gants**
 - **surblouses**

ANNEXE 5 : Arbre décisionnel : CAT devant une neutropénie



BIBLIOGRAPHIE

[1] Picazo JJ.

Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference.
Clin Infect Dis 2004;39:51–6.

[2] Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG.

Infection in the cancer patient. In: DeVita VH, editor. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed.,
Philadelphia, PA: Lippincott–Raven; 1993. p. 2292–337.

[3] C. Even, L. Taillade, J.P. Spano, S. Vignot.

Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale.
Bulletin du Cancer. 2010; 97 ; 547–557.

[4] Zinner SH.

Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria.
Clin Infect Dis 1999; 29: 490–4.

5] Paul M, Gafter–Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al.

The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988–2004.
Isr Med Assoc J. 2007 Jun;9(6):424–9.

[6] Ray–Coquard I, Borg C, Bachelot T, Fayette J, Zufferey L, Guastalla JP, et al.

Prognostic factors for febrile neutropenia. Bull Cancer.
2006 May; 93(5):501–6.

[7] Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L.

Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule.
J Clin Oncol. 1992 Feb;10(2):316–22.

[8] M.S. Aapro, J. Bohlius, D.A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, 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 tumours.

European Journal of Cancer 2011; (47) 8–32.

[9] Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J.

Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia.

Cancer 2010 ; 116 (23) : 5555–63.

[10] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH.

Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review.

J Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3158–67.

[11] J Klastersky, M Paesmans, B. Edward. Rubenstein, M Boyer, L Elting, et al.

The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients.

Journal of Clinical Oncology. 2000; 18: 3038–3051.

[12] Bruno Varet.

Réanimation hématologique: les infections bactériennes

Le livre de l'interne hématologie, chapitre 10, 1998, 388–395.

Médecine-Sciences 1997. Flammarion.

[13] New burger PE.

Disorders on neutrophil (number and function),

ASH educational program 2006, 1041–10

- [14] Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ.
Human neutrophil defensins selectively
Journal of Leukocyte Biology.2000; 68: 9–14
- [15] Gasquen J.
Le polynucléaire,
université de Rennes, cours de DCEM3 hématologie, 2009
- [16] Grange MJ.
Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes
Journal d'hématologie 2009,EMC
- [17] Berlink T et Al.
Congenital acquired neutropenia
ASH education program 2004, 63–79
- [18] Ishikawa F, Miyazaki S.
New biodefense strategies by neutrophils
Arch immunol the ex (warsz) 2005, 53:226–233
- [19] 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
- [20] Chakravarti A., Allaey I., 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)
- [21] 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

[22] Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ.

Human neutrophil defensins selectively
Journal of Leukocyte Biology.2000; 68: 9-14

[23] Paesmans M.

Risk factors assessment in febrile neutropenia. Int J
Antimicrob Agents 2000;16:107-11.

**[24] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T,
et al.**

2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with
cancer.
Clin Infect Dis 2002;34:730-51.

[25] Forrest GN, Schimpff SC, Cross A.

Febrile neutropenia, colony-stimulating factors and therapy: time for a new
methodology?
Support Care Cancer 2002;10:177-80.

**[26] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA,
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:e56-93.

[27] Bone RC.

Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable
definitions.
Ann Intern Med 1991;114:332-3.

[28] 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.

[29] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.

Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.
Ann Intern Med 1966;64:328-40.

[30] Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla.

C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995;332:901-6.

[31] Dale DC, Guerry D, 4th, Wewerka JR, Bull JM, Chusid MJ.

Chronic neutropenia.
Medicine 1979;58:128-44.

[32] VISCOLI C., CASTAGNOLA E.

Treatment of febrile neutropenia: what is new ?, Curr. Opin. Infect. Dis., 2002, 15, 377- 382.

[33] 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

- [34] A. TALBI, R. AHMED NACER, M. BENAKLI, R. BELHADJ, F. MEHDID, M. BAAZIZI, N. RAHMOUNE, K. SAIDANI, D. AIT OUALI, S. MADENE, R.M. HAMLADJI
Fréquence et étiologies des épisodes fébriles au cours de la neutropénie induite par une chimiothérapie myéloablatrice pour greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), Mai 2008
SERVICE HEMATOLOGIE-GREFFE DE MOELLE OSSEUSE, CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE ALGER-ALGERIE
- [35] Harif M., Trachli A., Bennouna R., Benchekroun S., Mdaghri M., Benbachir N., Benchemsi N.
Fièvre et infections chez les patients neutropéniques fébriles, étude de 138 épisodes, service d'hématologie, CHU Ibn Rochd,
Med. et M. infect 1988, 11, 813-823.
- [36] 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 à propos de 200 épisodes : profil clinique microbiologique et thérapeutique, 2007
Pathologie Biologie 56 (2008) 154-157
- [37] Lyman GH, Lyman CH, Agboola O.
Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia.
Oncologist. 2005;10(6):427-37.
- [38] M.S. Aapro, J. Bohlius, D.A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, 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 tumours.
European Journal of Cancer 2011; (47) 8-32.

- [39] Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, Manegold CH, Burghouts J, van Meerbeeck J, et al.
Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study.
Ann Oncol. 2001 Oct;12(10):1359-68.
- [40] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.
Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia.
Ann Intern Med. 1966;64(2):328-40.
- [41] Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al.
Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia.
J Clin Oncol. 1996;14(2):636-43.
- [42] Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SC, et al.
Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia.
Am J Hematol. 2003;73(4):263-6.
- [43] Metcalf D.
Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety?
Blood. 1993;82(12):3515-23.
- [44] Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D.
A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.
Leuk Lymphoma. 2000;37(3-4):351-60.

[45] Lyman GH, Delgado DJ.

Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma.

Cancer. 2003;98(11):2402-9.

[46] Savvides P, Terrin N, Erban J, Selker HP.

Development and validation of a patient-specific predictive instrument for the need for dose reduction in chemotherapy for breast cancer: a potential decision aid for the use of myeloid growth factors.

Support Care Cancer. 2003;11(5):313-20.

[47] Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR.

First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy.

J Clin Oncol. 1998;16(7):2392-400.

[48] Rivera E, Haim Erder M, Fridman M, Frye D, Hortobagyi GN.

First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study.

Breast Cancer Res. 2003;5(5):R114-20.

[49] Ray-Coquard I, Le Cesne A, Rubio MT, Mermet J, Maugard C, Ravaud A, et al.

Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elyse 1 Study Group.

J Clin Oncol. 1999;17(9):2840-6.

[50] Davis M.

Gender differences in p-glycoprotein: drug toxicity and response.

J Clin Oncol. 2005;23(26):6439-40.

- [51] Voog E, Biennu J, Warzocha K, Moullet I, Dumontet C, Thieblemont C, et al.
Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system.
J Clin Oncol. 2000;18(2):325-31.
- [52] Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA.
The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity.
Cancer. 2000;88(4):796-803.
- [53] Morrison VA, Picozzi V, Scott S, Pohlman B, Dickman E, Lee M, et al.
The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis.
Clin Lymphoma. 2001;2(1):47-56.
- [54] Morrison VA, Caggiano V, Fridman M et al.
A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients.
Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23:742.
- [55] Lyman GH, Dale DC, Crawford J.
Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices.
J Clin Oncol. 2003;21(24):4524-31.
- [56] Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, et al.
Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18(8):539-44.

- [57] **Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.**
Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States.
Clin Infect Dis. 2003;36(9):1103–10.
- [58] **Bocquet P, Patris S, Dumartin C, Gottot S, Rykner G, Brücker G.**
The epidemiological surveillance network for nosocomial invasive aspergillosis of the Assistance Publique–Hôpitaux de Paris.
Ann Med Interne (Paris). 1995;146(2):79–83.
- [59] **Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al.**
Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy.
Clin Infect Dis. 2003;36(2):149–58.
- [60] **F. Blot.**
Pronostic des infections en oncohématologie.
Réanimation. 2003 ;12: 235–247.
- [61] **Tancredi CH, Andremont AO.**
Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies.
J Infect Dis. 1985;152(1):99–103.
- [62] **Lionakis MS, Kontoyiannis DP.**
Glucocorticoids and invasive fungal infections.
Lancet. 2003;362(9398):1828–38.
- [63] **D. Mokart, A. Sannini, J.P. Brun, J.L. Blache.**
Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique.
Réanimation. 2008 ;17: 213–224.

- [64] Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(2):111–8.
- [65] M Merad-Taoufik.
Neutropénie fébrile aux urgences.
Journal Européen des urgences. 2007; 20 :37–40.
- [66] Tsuchida K, Hayashi T, Hayashi S, Sawazaki S, Jin Y, Hasuo K, et al.
A case of pseudomembranous colitis with febrile neutropenia induced by chemotherapy and effectively treated by vancomycin enemas.
Gan To Kagaku Ryoho. 2010;37(9):1821–3.
- [67] Ligova A, Matuska M, Mrazkova P, Feltl D, Mayer J.
Clostridium difficile associated diarrhoea--problem of oncological patient?
Klin Onkol. 2009;22(3):108–16.
- [68] Giamarellou H, Antoniadou A.
Infectious complications of febrile leukopenia.
Infect Dis Clin North Am. 2001;15(2):457–82.
- [69] Bodey GP.
Unusual presentations of infection in neutropenic patients.
Int J Antimicrob Agents. 2000;16(2):93–5.
- [70] Dhedin N, Rivaud E, Philippe B, Scherrer A, Longchamp E, Honderlick P, et al.
Management of the pulmonary complications of haematological malignancy.
Rev Mal Respir. 2007;24(2):145–54.
- [71] Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP.
Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes.
Chest. 2004;125(1):260–71.

- [72] **Cohen JS, Paz IB, O'Donnell MR, Ellenhorn JD.**
Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation.
Dis Colon Rectum. 1996 Sep;39(9):981–5.
- [73] **Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P.**
Anorectal infections in patients with malignant diseases.
Rev Infect Dis. 1988;10(1):42–52.
- [74] **Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH.**
Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients.
Arch Intern Med. 1975;135(5):715–9.
- [75] **Freifeld AG, Pizzo PA.**
The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients.
Oncology (Williston Park). 1996;10(4):599–606.
- [76] **Aoun M, Klastersky J.**
Respiratory infections during chemotherapy-induced aplasia.
Rev Mal Respir. 2001;18(2):125–35.
- [77] **André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al.**
Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a
prospective multicentre survey. Crit Care 2010;14:R68.
- [78] **Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G,
Garnacho-Montero J, et al.** Improvement in process of care and outcome
after a multicenter severe sepsis educational program in Spain.
JAMA 2008;299:2294–303.
- [79] **Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani
C, et al.**
Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia
(FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies
(HM) is associated with the development of septic shock within
48 hours. Cancer Biol Ther 2010;9:585–9.

[80] Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW.

Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5.

[81] Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW.

Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med* 2007;35:192-8.

[82] Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al.

European Sepsis Study Group. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:461-8.

[83] Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR.

Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:S481-9.

[84] Lefort A, Panhard X, Clermont O, Woerther PL, Branger C, Mentré F, et al.

Host factors and portal of entry outweigh bacterial determinants to predict the severity of *Escherichia coli* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2011;49:777-83.

[85] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al.

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;18:3038-51.

- [86] **Klatersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M.**
Febrile neutropenia: a critical review of initial management.
Crit Rev Oncol Hematol
2011;78:185-94.
- [87] **Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, and Bates DW.**
Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med 2003 ; 31 : 670-675.
Groupe Transversal Sepsis « Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant », [http://www.sfm.org/documents/consensus/Groupe Transversal Sepsis Fn.doc](http://www.sfm.org/documents/consensus/Groupe%20Transversal%20Sepsis%20Fn.doc).
- [88] **Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al.**
Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. 2003; 31: 670-5.
- [89] **Crit Care Med 2003 Vol. 31, No. 3**
Nathan I. Shapiro, MD; Richard E. Wolfe, MD; Richard B. Moore, MD; Eric Smith, BA;
Elizabeth Burdick, PhD; David W. Bates, MD, MSc
- [90] **Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C et al.**
Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 171 : 461-468.
Groupe Transversal Sepsis « Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant »,
- [91] **Klastersky J.**
Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia-
more rational and less empirical? N Engl J Med 2004 ; 351 (14) :
1445-7.
- [92] **UPMC Life Changing Medicine.**
www.upmc.com/patientsvisitors/education/cancer/Pages/default.
Sections « Neutropenia (Low Neutrophil Count) » et « Neutropenic Diet ».

- [93] **FM. Jacobs, D. Prat, B. Grigoriu, F. Brivet.**
Comparaison du Mortality Emergency Department Sepsis (MEDS) score et de l'American Thoracic Society (ATS) score pour les pneumopathies graves communautaires admises en réanimation. SRLF – Soumission Congrès 2006.
- [94] **Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M.**
Febrile neutropenia: a critical review of the initial management.
Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(3):185–94.
- [95] **C. Even, L. Taillade, J.P. Spano, S. Vignot.**
Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale.
Bulletin du Cancer. 2010; 97 ; 547–557.
- [96] **Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH.**
Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy project group. J Infect Dis. 1978;137(1):14–29.
- [97] **EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group.**
Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med. 1987;317(27):1692–8.
- [98] **EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group.**
Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia.
Ann Intern Med. 1993;119(7 Pt 1):584–93.
- [99] **EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group.**
Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients.
J Infect Dis. 1991;163(5):951–8.

- [100] **G Lavigne-Lissalde, I Diaz, A Arnaud, J-F Schved, A Sotto, J-P Lavigne.**
Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles. *Spectra Biologie*. 2007 ; 158 : 26-39.
- [101] **Zinner SH.**
Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria.
Clin Infect Dis 1999; 29: 490-4.
- [102] **Karthaus M, Carratala J.**
Changes in the epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia.
Wien Med Wochenschr. 2001;151(3-4):47-52.
- [103] **Picazo JJ.**
Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference.
Clin Infect Dis. 2004;39 Suppl 1:S1-6.
- [104] **Bodey GP.**
Infections in cancer patients.
Cancer Treat Rev. 1975 Jun;2(2):89-128.
- [105] **Wisplinghoff H, Reinert RR, Cornely O, Seifert H.**
Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer.
J Clin Microbiol. 1999 Jun;37(6):1876-80.patients.
- [106] **A Marie-Cardine, P Schneider, N Blot, P Tron, J.P Vannier.**
Association céfépime-amikacine chez les enfants neutropéniques fébriles atteints d'hémopathies ou de tumeurs malignes.
Archives de Pédiatrie 2003 ;10 : 307-312.
- [107] **Mkaouar D, Mahjoubi F, Mezghani S, Znazen A, Ktari S, Hammami A.**
Resistance to third generation cephalosporins
Med Mal Infect. 2008;38(6):293-8.

[108] Rolston KV.

Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia.

Clin Infect Dis. 2005;40:S246-52.

[109] Rolston KV, Bodey GP, Safdar A.

Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity.

Clin Infect Dis. 2007;45(2):228-33.

[110] Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD, Pfaller MA.

Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients.

Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13(2):86-92.

[111] Souli M, Giamarellou H.

Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase-negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents.

Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(4):939-41.

[112] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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(4):e56-93.

[113] Raad I, Alrahwani A, Rolston K.

Staphylococcus epidermidis: emerging resistance and need for alternative agents. Clin Infect Dis. 1998;26(5):1182-7.

[114] R. Herbrecht.

Les infections à cocci à Gram positif en hématologie et en cancérologie.

Médecine et Maladies Infectieuses. 1994; 24:1222-8.

- [115] **Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Benezra D, Armstrong D.**
Clinical significance of colony counts in immunocompromised patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia.
J Infect Dis. 1987;155(6):1328–30.
- [116] **Devaux Y, Archimbaud E, Guyotat D, Plotton C, Maupas J, Fleurette J, et al.**
Streptococcal bacteremia in neutropenic adult patients.
Nouv Rev Fr Hematol. 1992;34(2):191–5.
- [117] **Patrick CC.**
Viridans streptococcal infections in patients with neutropenia.
Pediatr Infect Dis J. 1999;18(3):280–1.
- [118] **R. Herbrecht, V. Letscher.**
Episodes fébriles du patient neutropénique : quelle stratégie en 1995 ?
Médecine et Maladies Infectieuses. 1995 ; 25 :27–35.
- [119] **Kern W, Kurrle E, Vanek E.**
High risk of streptococcal septicemia after high dose cytosine arabinoside treatment for acute myelogenous leukemia.
Klin Wochenschr. 1987;65(16):773–80.
- [120] **Tunkel AR, Sepkowitz KA.**
Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia.
Clin Infect Dis. 2002;34(11):1524–9.
- [121] **Venditti M, Tarasi A, Visco Comandini U, Gentile G, Girmenia C, Micozzi A, et al.**
Enterococcal septicemia in patients with hematological malignancies.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12(4):241–7.

- [122] **Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A.**
Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998–2002). *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(5):303–12.
- [123] **Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, Gelmi M, Pagani C, et al.**
P. aeruginosa bloodstream infections among hematological patients: an old or new question?
Ann Hematol. 2012;91(8):1299–304.
- [124] **Bow EJ.**
Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients.
Curr Opin Infect Dis. 2011;24(6):545–53.
- [125] **Bradford PA.**
Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.
Clin Microbiol Rev. 2001;14:933–51.
- [126] **Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al.**
Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia.
Haematologica. 2005;90(8):1102–9.
- [127] **Vernant JP, Thibault M, Cordonnier C, Feghali W, Brun B, Dreyfus B, et al.**
Bacterial septicemia in neutropenia patients.
Ann Med Interne (Paris). 1983;134(7):629–35.
- [128] **Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al.**
Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study.
The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997;24(1):41–51.

[129] Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M.

Febrile neutropenia: a critical review of the initial management.
Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(3):185–94.

[130] Safdar A, Rolston KV.

Stenotrophomonas maltophilia: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer.
Clin Infect Dis. 2007;45(12):1602–9.

[138] FNCLCC

Standards, Options et Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en cancérologie. Bulletin du Cancer, 2000. 87 (7–8) :557–91.

[139] Dellinger R.P. et al.

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med, 2008. 34 (1) : 17–60

[140] Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant.

Réanimation, 2007. 16 (Supplement 1) : S1–S21.

[141] Mato A.R. et al.

Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. Cancer Biol Ther, 2010. 9 (8).

[142] Hughes W.T. et al.

2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis, 2002. 34 (6) : 730–51.

[143] Meunier F. et al. Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia:

ECIL1. European Journal Of Cancer Supplements, 2007. 5 (2) : 1–60.

[144] Klastersky J. et al.

Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (25) : 4129–34.

[145] Jaksic B. et al.

Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 2006. 42 (5) : 597–607.

[146] Boussekey N., Alfandari S.

Aminosides. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 5-0030, 2006.

[147] Wingard JR, Santos GW, Saral R.

Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. *Cancer*. 1987;59(4):844–9.

[148] Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G.

The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996;77(4):791–8.

[149] Vernant JP, Thibault M, Cordonnier C, et al.

Bacterial septicemia in neutropenia patients. *Ann Intern Med* 1983;134:629–35.

[150] Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A.

Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:87–91.

[151] Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS.

Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640–6.

[152] Velasco E, Costa MA, Martins CA, Nucci M.

Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1995;18:429-35.

[153] Samonis G, Anaissie EJ, Kalbakis K.

Therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: results of a prospective, randomised, trial with cost analysis. Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, 1997. Abstract LM51.

[154] Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al.

A double comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.

[155] Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H.

Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.

[156] 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. *Brit J Cancer* 2003;89:43-9.

[157] Commandeur D. et al.

Monitoring des aminosides en réanimation. *Médecine et Maladies infectieuses*, 2010. 40 (2) : 94-9.

[158] FNCLCC

Standards, Options, Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques en cancérologie. 1999.

[159] Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al.
Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study.

The French Cefepime Study Group. Clin Infect Dis. 1997;24(1):41–51.

[160] A Kanamaru, Y Tatsumi.

Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia.

Clin Infect Dis. 2004; 39:7–10.

[161] Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M.

Febrile neutropenia: a critical review of the initial management.

Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(3):185–94.

[162] AG Freifeld EJ Bow KA Sepkowitz .

Clinical practice guidelines 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)

[163] J De naurois I Novitzky–Basso MJ Gill.

Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010 (21)

[164] P * Villafuerte–Gutierrez L Villalon JE Losa.

Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies : A critical review and update. Adv Hematol 2014 (2014)

[165] L Zafrani E Azoulay.

How to treat severe infections in critically ill neutropenic patients ?. BMC Infect Dis2014 (14)

[166] RG Rosa LZ.

Goldani Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2014 (58)

[167] KL Cooper J Madan S Whyte.

Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy : Systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011 (11)

[168] CL Benett B Djulbergovic LB Norris.

Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer Therapy. N Engl J Med 2013 (368)

[169] LR Baden W Bensinger M Angarone.

Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw 2012 (10)