

Année 2022

N° : MS2132022

Mémoire de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du Diplôme National d'Etudes
Spécialisées en
PEDIATRIE

Les neutropénies fébriles chimio-induites à propos
d'une série et revue de la littérature

Présenté par :

Dr. EL BAKKALI EL GAZUANI Ouajid

Sous la direction du : Pr THIMOU Amal

Sommaire

LISTE DES FIGURES ET TABLEAU	4
Introduction	6
Matériels et Méthodes.....	9
A. Type de l'étude.....	9
B. Sélection des patients et Critères d'inclusion	Error! Bookmark not defined.
C. Critères d'exclusion :	Error! Bookmark not defined.
D. Recueil des données	Error! Bookmark not defined.
E. Revue de la littérature	Error! Bookmark not defined.
Résultats	12
A-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	12
1-AGE :	Error! Bookmark not defined.
2-SEXE.....	Error! Bookmark not defined.
3- les nombres des épisodes :	Error! Bookmark not defined.
4- La pathologie sous-jacente	14
B- DONNEES CLINIQUES	15
1- Caractéristiques des épisodes fébriles	Error! Bookmark not defined.
2- les infections cliniquement documentées	Error! Bookmark not defined.
3- Les infections microbiologiquement documentées	16
4- Caractéristiques des neutropénies fébriles	16
C-Données thérapeutiques et évolutives.....	16
Discussion.....	18
I-Epidémiologie.....	19
II. Clinique	19
III. Les données paracliniques :	20

1.Hémogramme :.....	20
2. Les prélèvements bactériologiques :.....	21
3. Les agents pathogènes :	21
4. La C-Reactive Protein :.....	23
5. procalcitonine :.....	23
6. les examens radiologiques :	23
IV-Traitement.....	24
1. Facteurs de risques :.....	Error! Bookmark not defined.
2. Choix des molécules des antimicrobiens:	Error! Bookmark not defined.
3. Lieu du traitement :.....	Error! Bookmark not defined.
4. Voie d'administration :	Error! Bookmark not defined.
5. Traitement préventif :	Error! Bookmark not defined.
Conclusion.....	44
Bibliographie.....	49

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : la répartition des patients selon le sexe

Figure 2 : la répartition des patients selon les épisodes des nf

Figure 3 : la répartition des patients selon leurs pathologies sous-jacentes

Figure 4 : la répartition des patients suivis pour les hémopathies malignes

Figure 5 : la répartition des patients selon leurs épisodes fébriles

Figure 6 : les antis infectieux utilisés dans les neutropénies fébriles

Tableau 1 : les différentes infections cliniquement documentées

Tableau 2 : les différents agents pathogènes incriminés dans les neutropénies fébriles microbiologiquement documentées

Tableau 3 : principaux germes incriminés dans les neutropénies fébriles

Tableau 4 : les données clinique et évolutives des patients décédés

Tableau 5 : le traitement selon l'orientation clinique ou biologique ou devant un contexte particulier

Liste des abréviations

- ASCO: American Society Of Clinical Oncology
- BGN : Bacillse A Gram Negatifs
- BGP : Bacilles A Gram Positifs
- CRP : Protéine C-Réactive
- CVC : Cathéter Veineux Central
- FCD : Fièvres Cliniquement Documentées
- FMD : Fièvres Microbiologiquement Documentées
- FO : Fièvres D'origine Inexpliquée Ou Indéterminée
- G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
- HER : Hôpital d'Enfants De Rabat
- HRCT: Tomodensitométrie A Haute Résolution
- IDSA : The Infectious Diseases Society Of America
- LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique
- LPN: Lymphopénie
- MASCC : Multinational Association For Supportive Care In Cancer
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NF : Neutropénie Fébrile
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- PCT : Procalcitonine
- SHOP : Service d'Hématologie Et Oncologie Pédiatrique
- TDM : Tomodensitométrie

Introduction



La neutropénie fébrile est une complication infectieuse courante chez les patients cancéreux subissant une chimiothérapie. Il s'agit d'une urgence médicale en hémato-oncologie pédiatrique. Malgré les mesures de précaution prises, leur incidence reste élevée en raison de l'utilisation de nouvelles thérapies agressives et du recours croissant à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La gravité dépend de la profondeur de la neutropénie, de la prédisposition à divers agents pathogènes communs et opportunistes. La mise en place immédiate d'une antibiothérapie empirique sans orientation clinique et microbiologique améliore le pronostic chez ces patients [1] [2], [3]

La neutropénie fébrile est définie par de la fièvre et une neutropénie. La température doit être supérieure à 38°C deux fois ou supérieure à 38,3°C une fois par heure sans antipyrétiques. La température doit être mesurée avec un thermomètre individuel au niveau des aisselles et une valeur de 0,5 °C doit être ajoutée. La neutropénie est grave lorsque le nombre de neutrophiles circulants est inférieur à 500/mm³.

La neutropénie fébrile est classée selon la classification internationale établie par l'IDSA.

[Quatre]

- Fièvre documentée microbiologiquement (FA) :

Présence d'un ou plusieurs organismes (bactériémie/fongémie) avec ou sans site clinique d'infection

Foyers périphériques d'infection documentés microbiologiquement.

- Fièvre cliniquement documentée (FDC) :

Présence d'un foyer clinique sans documentation microbiologique (en raison de l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique ou d'échantillons inadéquats en raison d'une réponse inflammatoire atténuée.

- Fièvre d'origine inconnue ou inexplicée (FOI) :

Fièvre fraîche et isolée en l'absence de bactéries isolées au site clinique de l'infection ou dans l'échantillon prélevé. [3.4]

La profondeur et la durée de la neutropénie sont des facteurs de risque majeurs d'infection chez les patients subissant une chimiothérapie. La fièvre peut également être causée par des médicaments et des procédures paranéoplasiques, mais il est recommandé de traiter le patient comme une infection neutropénique.

Matériels et Méthodes



A. Type d'études

Notre travail est une étude prospective menée dans le service du Service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Enfant (SHOP) à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER).

B. Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive. Il s'est déroulé pendant quatre mois de février 2021 à mai 2021. Les patients observés au SHOP et présentés à l'admission ou hospitalisés pour neutropénie fébrile et répondant aux critères de la définition internationale IDSA ont été inclus.

C. Critères d'exclusion :

- Patients admis aux urgences pour oncologie hématologique et non traités en hospitalisation.

Patients neutropéniques avec fièvre non infectieuse :

- Fièvre après transfusion de sang ou de produits sanguins.
- Fièvre survenant dans les 24 heures suivant l'administration d'une chimiothérapie (aracitine à forte dose ou autres pyrogènes).

D. Collecte de données

La collecte des données s'est basée sur une fiche d'exploitation contenant :

- données épidémiologiques,
- pathologie sous-jacente,
- protocole de traitement,
- signes cliniques et source d'infection,
- documents microbiologiques,
- stratégie de traitement,
- Évolution (durée de la neutropénie, délai de chute de la fièvre, durée d'hospitalisation, etc.).

Des hémocultures ont été obtenues dans des conditions stériles via une ligne intraveineuse périphérique avant l'antibiothérapie, au pic de fièvre ou pendant l'hypothermie. Après le prélèvement sanguin, le sang a été inoculé dans des flacons d'hémoculture et immédiatement envoyé au service de microbiologie. L'identification des isolats et les tests de sensibilité ont été effectués au Département de microbiologie conformément aux procédures en vigueur. Un écouvillon muqueux de pus a été prélevé du site d'infection pour examen direct et culture.

L'examen cytobactériologique des urines et autres prélèvements microbiens, la radiographie thoracique étaient indiqués en fonction des manifestations cliniques.

Un même patient peut être sujet à de multiples inclusions dans des épisodes différents.

E. Revue de la littérature

Des recherches bibliographiques ont été effectuées en se référant à des bases de données bibliographiques (PubMed, EM-Consult, Science-direct, etc.).

Résultats



A- Données épidémiologiques

Nous avons examiné 36 épisodes de NF chez 27 enfants.

1-ÂGE :

L'âge des patients variait de 3 à 192 mois, avec un âge moyen de 82 mois.

2-SEXE

Une prédominance masculine a été observée avec un sex ratio de 1,25.

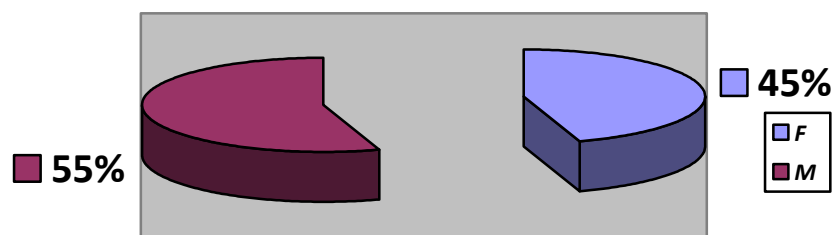


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

3- Nombre d'épisodes :

Nous avons constaté que 74 enfants (20 cas) avaient eu un seul épisode de NF et 26 % (7 cas) avaient eu plusieurs épisodes.

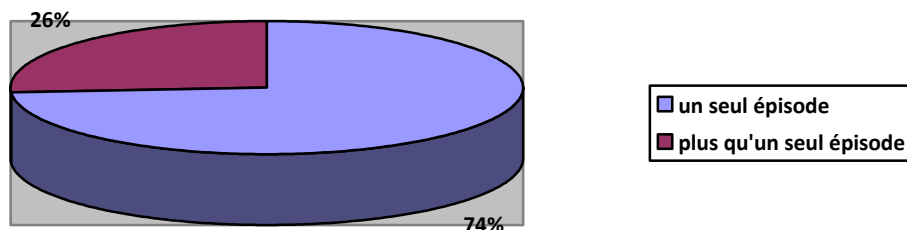


Figure 2 : Répartition des patients selon les épisodes des NF

4- pathologie sous-jacente

L'hémopathie maligne représente la condition médicale sous-jacente la plus courante. 86 % dans 48 cas (15/36) de leucémie aiguë myéloïde (LAM), 39 cas (12/36) de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), et 13 cas (4/36) de lymphome non hodgkinien.

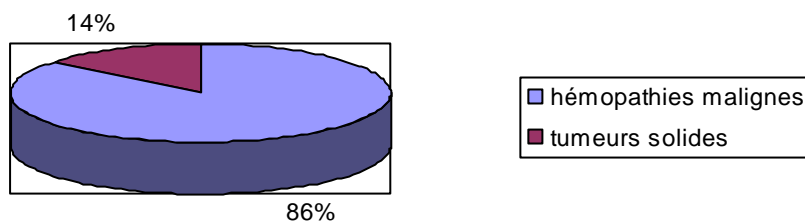


Figure 3 : Répartition des patients selon leurs pathologies sous-jacentes

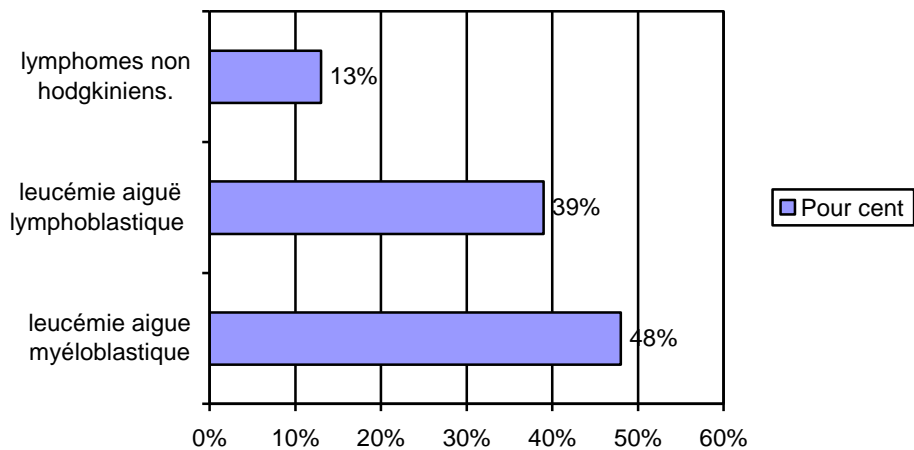


Figure 4 : Répartition des patients suivis pour les hémopathies malignes

B- DONNEES CLINIQUES

1- Caractéristiques des accès fébriles

La fièvre a été isolée dans 22,2 cas (8/36). Les infections étaient cliniquement documentées dans 33,3 % (12/36) des cas, et les infections microbiologiquement documentées représentaient 44,5 % (16/36) des cas.

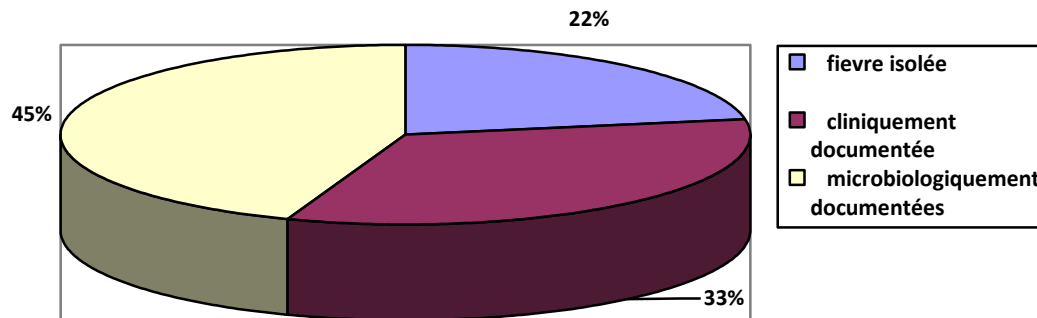


Figure 5 : Répartition des patients selon leurs épisodes fébriles

2- infection documentée cliniquement

La mucite prédomine dans 61,1% des cas, suivie de la pneumonie dans 19,4% des cas, de l'infection gastro-intestinale dans 19,4% des cas, de l'infection cutanée dans 5,5% des cas, et de l'infection ORL dans 5,5% des cas.

Localisation	pourcentage	N
mucite	61.1	22
pneumopathie	19.4	7
infection digestive	19.4	7
infection cutanée	5.5	2
infection ORL	5.5	2

Tableau 1 : Différentes infections cliniquement documentées

3- Les infections documentées microbiologiquement

Les infections microbiologiquement documentées représentaient 44,5 % (16/36) des cas, et les moyens d'isolement bactérien étaient les hémocultures et les prélèvements cutanés et les orifices. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées étaient les staphylocoques (11 cas), les entérobactéries (4 cas), les *Klebsiella pneumoniae* (2 cas), les *Pseudomonas aeruginosa* (1 cas) et les champignons (1 cas).

Agents pathogènes	pourcentage	N
Staphylococcus	30	11
enterobacter	11	4
klebsiella pneumoniae	5	2
Pseudomonas aeruginosa	3	1
Champignons : fusarium spp.	3	1

Tableau 2 : Différentes agents pathogènes incriminés dans les NF microbiologiquement documentées

4- Caractéristiques des neutropénies fébriles

Le délai médian d'apparition de la neutropénie fébrile était de 9 jours. Le nombre médian de neutrophiles à l'admission était de 100/mm³ (extrêmes 0–240/mm³), avec un nadir < 100 dans 94,4 % des cas et nul dans 47,2 % des cas. La durée médiane était de 13 jours (4–32 jours).

C-Données de traitement des neutropénies fébriles :

La liaison de la ceftriaxone et de l'amikacine était suffisante dans 13,8 cas et la liaison de la ceftazidime et de l'amikacine dans 27,7 cas. 47,2 cas ont nécessité l'utilisation de la Vancomycine® et cette association a entraîné une atrophie afebrile dans 5,5 cas. L'imipénem a été nécessaire dans 41,6 % des cas (au moment de l'isolement des bactéries multirésistantes). L'utilisation d'un médicament antifongique (fluconazole) a été utilisée dans 50 cas avant la mucosite ou les lésions fongiques. L'acyclovir a été administré à 5,5 patients. Les facteurs de croissance ont été utilisés dans 13,8 %. La durée médiane d'hospitalisation était de 16 jours (extrêmes 4–46 jours). La durée médiane du traitement antibiotique par voie intraveineuse était de 11 jours (extrêmes 7-19 jours).

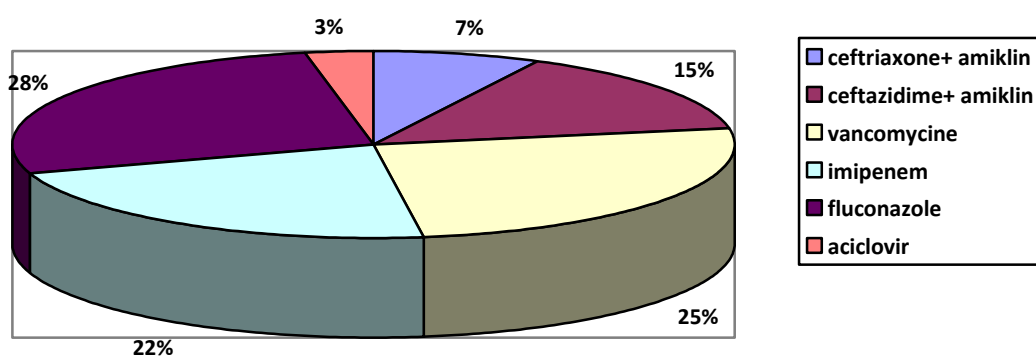


Figure 5 : les anti infectieux utilisées dans les NF

D- Données d'évolution :

91,6 cas ont eu une bonne évolution et 8,4 % (3 cas) sont décédés d'un choc septique (tableau 4).

		Cas 1	Cas 2	Cas 3
Terrain		- 24 mois - Trisomie 21	- 4ans	- 3mois
Diagnostique		Leucémie aigue myéoblastique	Lymphome non hodgkinien de burkit	Neuroblastome stade 4
Phase du traitement		J16 de l'induction I	J19 de la cure CYM 1	J8 de la 1 ^{ère} cure (VP-16+ cisplatinine)
Signes cliniques		- Fièvre - Diarrhée - Mucite - Toux - Détresse respiratoire	- Fièvre - toux	- Fièvre - Détresse respiratoire
Germes isolées		Enterococcus faecium	Staphylococcus a coagulase négative	Staphylococcus lugdunensis
Antibiothérapie	Durée	6 jours	3 jours	3 jours
	Type	Imipenem Vancomycine Amikacine fluconazole	Imipenem Vancomycine Amikacine voriconazole	Ceftazidime amikacine
Jours et heures de décès		Mercredi à 05h35	Dimanche à 13h15	Mardi à 07h00

Tableau : les données clinique et évolutives des patients décédés



I-Epidémiologie

La neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente et grave après une chimiothérapie anticancéreuse [5]. Le nombre de patients atteints de neutropénie augmente avec l'utilisation de traitements cytotoxiques puissants [6]. Chez l'adulte, l'incidence est de 6 à 8 % (chimiothérapie conventionnelle) ou 40 % (chimiothérapie de soins intensifs) [4]. En pédiatrie, ce taux est facilement atteint avec la chimiothérapie conventionnelle (25 à 40 %) [2]. Plus de 80 personnes ayant suivi des hémopathies malignes ont développé une neutropénie fébrile au cours d'au moins un cycle de chimiothérapie. Des altérations de l'immunité innée et adaptative chez les enfants neutropéniques recevant une chimiothérapie et un risque accru de mortalité et de morbidité après infection sont associés à ce risque accru de fièvre et de neutropénie chez ces patients, ce qui explique l'augmentation de l'incidence et de la prédisposition. [7]

L'incidence et la sévérité de la neutropénie fébrile augmentent pendant le traitement des hémopathies malignes (lymphome ou leucémie aiguë lymphoblastique). Le plus grand risque est la greffe de moelle osseuse, qui peut s'accompagner d'une neutropénie plus sévère et persistante pendant 2 à 3 semaines. La chimiothérapie des tumeurs solides provoque des épisodes de neutropénie de courte durée (3 à 7 jours) et est moins susceptible de favoriser l'infection. [8]

Chez les patients atteints de LAM, le développement d'une neutropénie fébrile due à une chimiothérapie intensive avec une molécule agressive ciblant le système myéloïde (aracitine à haute dose) prédispose ces patients à des complications infectieuses à répétition entraînant une neutropénie sévère et durable [9]. En revanche, en hématopathologie maligne, la NF n'est pas seulement induite par la chimiothérapie, mais également retrouvée dans le cadre d'une infiltration blastique dans la moelle osseuse. De plus, la chimiothérapie cible les cellules sanguines et provoque une neutropénie.

II. Clinique

La fièvre est le symptôme le plus fréquent et peut être isolée au cours de l'infection chez les patients atteints de neutropénie ; environ 45 à 50 patients sont soit cliniquement soit microbiologiquement positifs (fièvre de cause inconnue). 20 à 25 patients ont des sites d'infection cliniquement identifiables mais sont bactériologiquement négatifs. Les 20 à 25 % restants ont des infections documentées et moins de 5 épisodes de fièvre secondaires à des causes non infectieuses (médicaments ou tumeurs). Les causes infectieuses doivent être mentionnées en premier avant de conclure sur les causes non infectieuses. [3]

La récurrence des épisodes fébriles au cours des cures de chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs n'est pas rare ; elle peut récidiver chez 15 % de ces patients. [10–12]

III. Les données paracliniques :

1. Numération des formules sanguins :

La valeur seuil pour déterminer la neutropénie dépend de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique du patient. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit lui, selon le degré de neutropénie, 5 niveaux, car seuls les individus, présentant une neutropénie sévère, peuvent développer un panel transfusionnel. L'infection aiguë est susceptible de participer au pronostic de survie. [8.13] :

- Niveau 1 :

Nombre de neutrophiles < 2 000 éléments/mm³,

- Niveau 2:

Nombre de neutrophiles < 1 500 éléments/mm³,

- Niveau 3 :

Nombre de neutrophiles < 1 000 éléments/mm³,

- niveau 4 :

Nombre de neutrophiles < 500 éléments/mm³ [14]

Chez les enfants recevant une chimiothérapie, l'évaluation du nombre de lymphocytes est essentielle. La leucopénie est un facteur pronostique de complications infectieuses dans les épisodes de neutropénie consécutifs à une chimiothérapie. La leucopénie précoce est un signe de toxicité hématologique de la chimiothérapie (la leucopénie précède la neutropénie induite par la chimiothérapie). D'autre part, les lymphocytes ont un rôle dans la restauration d'une hématopoïèse normale après la chimiothérapie (la lymphocytopénie entraînera une diminution des cytokines, et donc la récupération des neutrophiles sera faible). De plus, la leucopénie favorise l'infection chez les patients neutropéniques. [15,16]

La leucopénie $\leq 700/\text{mm}^3$ au jour 7 après la chimiothérapie est un facteur de risque de neutropénie fébrile chez les enfants atteints de tumeurs solides recevant une chimiothérapie. En revanche, c'est un prédicteur de la toxicité hématologique des agents chimiques, et la durée de l'antibiothérapie et de l'aplasie sera prolongée. [15,16]

Ces données permettent de sélectionner les patients à haut risque de survenue de neutropénie fébrile devant bénéficier de certaines mesures (G-CSF, antibioprophylaxie). [15,16]

2. Les prélèvements bactériologiques :

Fièvre chez les patients neutropéniques d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire. Les diagnostics cliniques et microbiologiques guident le choix de l'antibiothérapie et permettent d'évaluer le pronostic. [17] selon les recommandations proposées par l'IDSA, actualisées en 2018, 2 hémocultures de 2 sites différents seraient fortement recommandées, à la fois à partir de sang périphérique et à partir d'un cathéter veineux central. Cependant, certains centres autolimitent les cultures de sang périphérique (risque de faux positifs dans les cultures obtenues à partir de cathéters veineux centraux. [17]

3. Agents pathogènes :

Les bactéries sont responsables de la majorité des infections chez les patients neutropéniques. (Champignon surtout au cours de la neutropénie prolongée, ou chez les patients qui ont été traités avec des antibiotiques à large spectre, ont rarement des infections virales) [18].

Les prélèvements bactériens n'étaient positifs à la leucopénie qu'à 30 ans (en hémocultures) (Tableau 4) [19, 20, 21].

Les entérobactéries à Gram négatif sont les principaux agents pathogènes à l'origine d'infections graves [18, 19, 22]. De plus en plus d'infections bactériennes gram + (auparavant rares). En effet, les dispositifs intraveineux favorisent l'infection à *Staphylococcus aureus* en perturbant la barrière cutanée d'une part, et d'autre part par l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques agressifs qui induisent des lésions des muqueuses buccales (porte d'entrée du streptocoque) (Tableau 5) [21, 23].

les candidoses (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Tropical Candida* et *Candida parapsilosis*) et l'aspergillose sont les infections fongiques les plus fréquentes (Tableau 1).

L'utilisation d'une prophylaxie au fluconazole peut faciliter l'apparition de *Candida non albicans* et/ou de résistance aux azoles.

Les bactéries sont responsables de la majorité des infections chez les malades en neutropénie. (Fongiques surtout au cours des neutropénies de longue durée, ou chez les patients ayant reçu une antibiothérapie à large spectre, Les infections virales sont rares) [18].

Les prélèvements bactériologiques sont positives que dans 30% des neutropénies (dans les hémocultures) (Tableau 4) [19, 20, 21].

Les entérobactéries à Gram négatif sont les principaux germes responsables des infections graves, [18, 19, 22].

Les infections à germes à gram + sont de plus en plus fréquentes (rares auparavant). Ceci est dû aux dispositifs intraveineux qui favorisent les infections à staphylocoques aureus en rompant la barrière cutanée d'une part, et d'autre part à l'utilisation des agents de chimiothérapie agressives responsables de lésions de la muqueuse buccale (une porte d'entrée aux streptocoques) (Tableau 5) [21, 23].

les candidoses (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis*) et les aspergilloses sont Les infections fongiques les plus représentées (Tableau 1).

L'utilisation de fluconazole en prophylaxie a probablement favorisé la survenue de candidoses à *Candida non albicans* et/ou résistant aux azolés.

Types		Germes
Bactéries	Gram +	<i>Staphylocoque Coagulase –</i> <i>Staphylocoque Aureus</i> <i>Streptocoque Viridans</i> <i>Streptocoque Pneumoniae</i> <i>Entérocoque</i>
	Gram -	<i>Escherieshia Coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas Aeroginosa</i>
Levures et champignons		<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Mucormycosis</i>

Tableau 3 : Principaux germes incriminés dans les NF [21]

4. La CRP :

La CRP est considérée comme un marqueur d'infection et aide souvent à différencier les infections virales des infections bactériennes. Cependant, des études ont montré qu'il n'y a pas de différence entre les niveaux moyens de CRP chez les patients cancéreux et les patients cancéreux infectés. [24]

5. La procalcitonine (PCT) :

La PCT est un signe précoce d'infection (septicémie) dans la population générale. Une méta-analyse a étudié le rôle de la procalcitonine dans le cancer et a constaté que les taux sériques

de procalcitonine étaient plus élevés chez les patients cancéreux au cours des stades infectieux (en particulier en cas de complications infectieuses graves).

septicémie, septicémie et choc septique) par rapport aux épisodes infectieux bénins (infection localisée). De plus, la surveillance de la cinétique de la procalcitonine est présentée comme un moyen de détecter l'infection et la réponse aux antibiotiques. [24]

6. la radiologie :

L'imagerie est utile dans certaines infections pulmonaires et avec un traitement adapté [25]. Les radiographies thoraciques standard sont souvent normales, peuvent retarder le diagnostic et le traitement ou révéler des anomalies non spécifiques. La tomодensitométrie à haute résolution (HRCT) reste l'étalon-or. est actuellement utilisée pour évaluer le parenchyme pulmonaire dans la neutropénie fébrile. Ce test est souvent réalisé précocement chez les enfants immunodéprimés en raison de sa plus grande sensibilité et spécificité dans les infiltrats pulmonaires. Malgré ces avantages, il entraîne une exposition aux rayonnements plus élevée que les autres tests, ce qui constitue une limitation majeure. [25]

IV- Traitement

L'antibiothérapie probabiliste avec soins de support est le traitement de la neutropénie fébrile. Le retardement des antibiotiques est un déterminant de la mortalité en cas de septicémie sévère ou de choc septique, et tout retard peut entraîner des complications. Une mortalité de 90 % a été signalée chez des patients atteints de neutropénie fébrile avant l'utilisation d'antibiotiques. [7, 26, 27].

première. Facteurs de risques :

Le risque de développer des complications ou une infection sévère est une étape qui permet de déterminer la prise en charge optimale. Le but est de distinguer les patients à faible risque qui pourront bénéficier, d'un traitement ambulatoire [19, 21, 28].

Classiquement, les éléments de risque faible sont :

- absence de signes de gravité,
- état général conservé durée de neutropénie prévue <7j>ou = 100/mm³),

L'IDSA retient comme faibles facteurs de risque de développer une infection sévère

[18] :

- Sortie de neutropénie attendue < 10> 100/mm³
- Monocytes > 100/mm³
- Pas de comorbidité
- Radiographie pulmonaire normale Fonction rénale et hépatique normale
- Pas d'infection du site de cathéter central
- T° < 39° (pic fébriles)
- Maladie en rémission

Durée de la neutropénie < 7j

-

2. Choix des molécules des antimicrobiens:

Les critères de sélection de l'antibiothérapie empirique initiale sont proposés comme suit :

[8]

o Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital et du service quand la neutropénie survient à l'hôpital

o Être rapidement bactéricide

o Être à large spectre

o Tenir compte de la toxicité possible de l'accumulation de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'antibiothérapie (oto et néphrotoxicité).

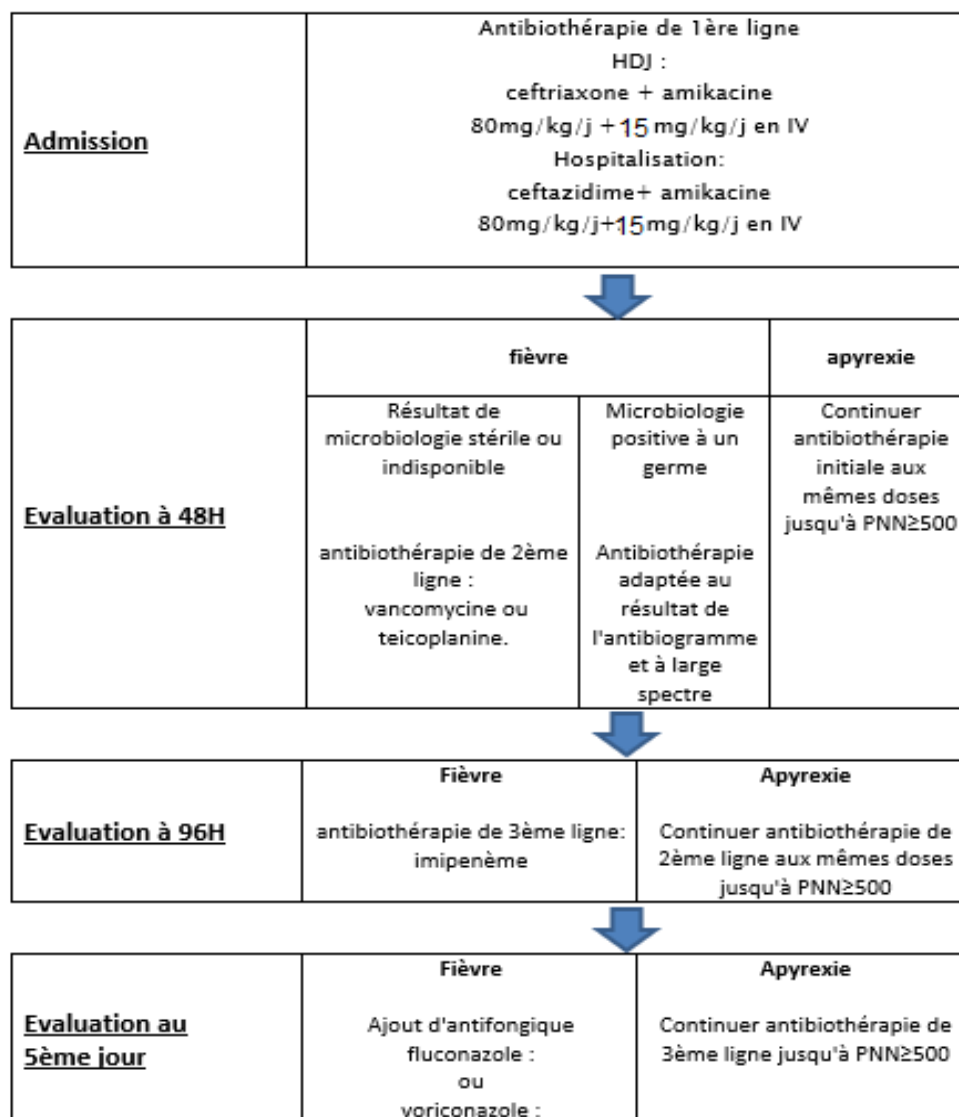
o Avoir une forte activité sur les BGN et en particulier le Pseudomonas (en raison de sa gravité immédiate qui engage le pronostic vital sans délai à la différence des CGP)

o Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique

o Limiter l'émergence de résistances

En cas d'instabilité hémodynamique et ou signes de sepsis sévère et ou suspicion d'une infection à Gram+ :

ceftazidime+amikacine+ vancomycine(ou teicoplanine)



Algorithme : prise en charge des neutropénies fébriles au SHOP

Si orientation clinique ou biologique ou contexte particulier, le patient sera traité selon le germe présumé (tableau 5).

Orientation clinique ou biologique	Molécules
mucite ou gingivite sévère	vancomycine ou teicoplanine métronidazole si lésions nécrotiques (anaérobies)
Patient ayant reçu aracytine HD	vancomycine ou teicoplanine d'emblée vu le risque d'infection à streptocoques viridans
lésions vésiculeuses ou ulcérées	acyclovir (herpes)
sinusite ou ulcération nasale	fluconazol (infections fongiques)
douleurs rétro sternales	Œsophagite fongique ou à HSV Fluconazol, si pas de réponse acyclovir, si pas de résultats après 48h : faire l'endoscopie
Cellulite anale-fissure anale	métronidazole (anaérobies)
douleurs abdominales, diarrhée	Typhite, appendicite : échographie abdominale + métronidazole (anaérobies)
infection sur cathéter	vancomycine ou teicoplanine
infection de la peau et ou des tissus mous	vancomycine ou teicoplanine
Colonisation connue au pneumo péni R ou au staph méti R	vancomycine ou teicoplanine
pneumopathie	Lésions nodulaires : fluconazol (infections fongiques) Si NF prolongée : voriconazole (aspergillose) Pneumopathie interstitielle: faire un LBA à la recherche de pneumocystis jirovecii , mycoplasme ou légionellose : TMP-SMZ, erythromycine Pneumopathie interstitielle : sérologie CMV positive + gancyclovire Pneumopathie interstitielle : SARS Cov-2 et des étiologies non infectieuses.

Tableau 5 : traitement selon l'orientation clinique ou biologique ou devant un contexte particulier.

1. Lieu de traitement :

Les patients à faible risque peuvent être pris en charge en ambulatoire immédiatement après un traitement hospitalier.

Le traitement à domicile des patients à faible risque assure une meilleure qualité de vie aux patients et à leur famille (sommeil, appétit, etc.).

2. Voie d'utilisation :

L'efficacité de l'antibiothérapie orale est comparable à celle de la thérapie intraveineuse dans le traitement de la neutropénie fébrile chez les personnes à faible risque. Cependant, plusieurs facteurs limitent et peuvent réduire la tolérance et l'absorption des antibiotiques oraux (mucosite, vomissements, entérite) [33].

3. Traitement préventif :

a) Antibiotiques prophylactiques :

Médicament	Dose	Voie et rythme	Durée
TMP/SMX	5-10 mg/kg/j	Per os En 2prises 3 jours de suite/semaine	De la fin d'induction (jour 11) à la fin de chimiothérapie*
Fluconazole	5-10 mg/kg/j Si poids ≥ 40kg : 400mg//j	Per os en une prise unique	Intervalle de cures de chimiothérapie*
Vancomycine	10 mg/kg/dose = 400mg/m ² /dose	IV Toutes les 12 heures	Début à j1 de la cure de chimio, à poursuivre au moins 2 semaines et/ou jusqu'à PNN > 500mg/mm ³ et en augmentation
Ciprofloxacine	10 mg/kg/dose ou 250 à 350 mg/m ² /dose	IV ou per os Toutes les 12 heures	Début à j1 de la cure de chimio, à poursuivre au moins 2 semaines et/ou jusqu'à PNN > 500mg/mm ³ et en augmentation

*A partir de la fin de chaque cure de chimiothérapie, et doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux des PNN soit normal après la dernière cure. Le fluconazole doit être arrêté durant les cures de chimiothérapie à cause de son interaction.

Tableau 3 : Prophylaxie des infections chez les patients atteints de LAM (extrait de protocole National AML- MA 2011)

b) Mesures de liaison :

- hygiène et stérilité pour les patients et leurs familles
- Lavage des mains, hygiène buccale et corporelle,
- respecter les règles communautaires et hospitalières de protection des germes,
- La filtration de l'air ambiant à l'admission de ces patients est le principe d'une stratégie de prévention réussie.[8]

Conclusion



La neutropénie fébrile chimio induite entraîne des infections graves. Ils doivent être prévenus et traités précocement par une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

L'objectif de ce travail était de mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives de ces épisodes de neutropénie fébrile (NF).

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective des épisodes de NF chez des enfants suivis au Centre d'oncologie et d'hématologie pédiatrique de Rabat (CHOP) pendant quatre mois, de février 2021 à mai 2021. 27 enfants ont présenté 36 épisodes de NF. La survenue d'une neutropénie fébrile reste un événement redoutable, principalement chez l'enfant. L'utilisation de thérapies diverses et intenses est intéressante et efficace mais peut également conduire à une sélection pour la résistance. Par conséquent, il est essentiel de prendre des mesures préventives fortes basées sur l'évaluation des risques de complications.

Annexes



Bibliographie



1. Penel-Page M, Normand C, Bertrand ...A, Levard A, Boyle H, Riberon C, et al. Management of febrile neutropenias in... adolescents and young adults: Differences of practice between ..adult and pediatric units. *Bull Cancer (Paris)* 2015;102(11):915-22.
2. Mahmud S, Ghafoor T, Badsha S, Gul MS... Bacterial infections in paediatric patients with chemotherapy induced neutropenia... *JPMA J Pak Med Assoc* 2004;54(5):237-43.
3. Neshor L, Rolston KVI... The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014;42(1):5-13.
4. Masmoudi S, Khanfir A,. Maalej-Mezghan S,. Hammami A, Frikha M. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes.... Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. *Tunis Med* 2015;93(4):217-22.
5. Le Carrer L, Saulpic J, Dubrel M, Serinet MO, Pacquement H, Raimondo G, et al. .. Mise en place de recommandations thérapeutiques .pour la prise en charge des neutropénies fébriles chez les enfants atteints de cancer : expérience du RIFHOP... *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique.* 2014;2(3):132-40.
6. Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaab.ia N, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de .200épisodes: Profil clinique, microbiologique et théra.peutique. *Pathol Biol* 2008;56(3):154 7.
7. Cohen C, King A, Lin CP, Friedm.an GK, Monroe K, Kutny M. Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric P.atients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Effi.cacy and Barriers. *Pediatr Emerg Care* 2016;32(11):739-45.
8. Mohib S. Les neutropénies fébril.es chimio-induites chez l'enfant: profil clinique, microbiologique, thérapeutique e.t évolutif (A propos de 86 épisodes). Thèse de doctorat en médecine, Fès ; 2013 ; N°125.
9. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, .Deswarte-Wallace J, et al. Infections and association with different intensi.ty of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2009;115(5):1100-8.
10. Serra P, Santini C, Venditti M, Martino P, Man.delli F. Superinfections during antimicrobial treatment with betalactam-aminoglycoside combinations in neutropenic patients with hematologic malignancies. *In.fection* 1985;13(1):S115-22.

11. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1997;24(4):575-9.
12. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2005;40(2):239-45.
13. Thomas AE, Simpson LA. A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Paediatr Child Health* 2017;27(11):511-6.
14. Ghannam A. Facteurs pronostiques des neutropénies fébriles chimio-induites. Thèse de doctorat en médecine, Rabat ;. 2017 ; N°329.
15. Ben Nasr S, Zriba S, Kacem K, Yahyaoui Y, El Benna H, Mansouri R, et al. Impact of early lymphopenia on the risk of febrile neutropenia and hematological toxicity. *Tunis Med* 2015;93(5):283-6.
16. 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.
17. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1443-53.
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34: 730—51
19. Even C, Taillade L, Spano JP, Vignot S. Febrile neutropenia in adult patients with solid tumours: a review of literature toward a rational and optimal management. *Bull Cancer*. 2010 May;97(5):547-57.
20. Gabay M, Tanzi M. Guidelines of the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology News Special Edition*. 2010 ; 1 : 115-122
21. Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Commun Oncol*. 2006 ; 3 :585-591.
22. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, Bastuji-Garin S; Club de Réflexion sur les Infections en Onco- Hématologie group. Risk

- factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica*. 2005 Aug;90(8):1102-9;.
23. Schuttrumpf S, Binder L., Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 15;43(4):468-73. Epub 2006. Jul 6.
 24. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M, Italian Network for Supportive Care in Oncology (NICSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol* 2016;39(3):174-80.
 25. Sodhi KS, Khandelwal N, Saxena AK, Bhatia A, Bansal D, Trehan A, et al. Rapid lung MRI - paradigm shift in evaluation of febrile neutropenia in children with leukemia: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2016;57(1):70-5.
 26. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014;14:162.
 27. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(7):3799-803..
 28. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 ;42 :533-540

.Résumé

Titre : Les neutropénies fébriles chimio-induites à propos d'une série et revue de la littérature

Auteur : Ouajid el bakkali el gazuani

Mots clés : neutropénie, fièvre, chimiothérapie

Introduction : La neutropénie fébrile chimique rend les enfants vulnérables aux infections graves. Ces épisodes doivent donc être prévenus et traités précocement par une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

Objectif : mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives de ces épisodes de neutropénie fébrile.

Matériaux et méthodes : Nous rapportons les résultats d'une étude prospective d'épisodes de NF chez des enfants suivis au service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique (SHOP) de Rabat pendant quatre mois, de février 2021 à mai 2021. 27 enfants ont présenté 36 épisodes de NF. L'âge moyen était de 82 mois. Les cancers primitifs sont principalement des maladies du sang (86%). Le délai médian de début de NF était de 9 jours. La durée moyenne de la leucopénie était de 13 jours. L'infection a été notée microbiologiquement dans 44,5 %. Les germes trouvés étaient des Staphylococcus, des entérobactéries, des Klebsiella pneumoniae, des Pseudomonas aeruginosa et des champignons. Mouvement favorable 91,6 %. Le traitement composé de ceftazidime et d'amikacine était de 27,7 %, l'association efficace d'un glycopeptide était de 47,2 %. L'adjonction d'imipénem a été nécessaire dans 41,6%, des antifongiques ont été utilisés dans 50%.

Conclusion : La survenue d'une neutropénie fébrile reste un événement redoutable, principalement chez l'enfant. L'utilisation de plusieurs thérapies à haute intensité est excitante et efficace. Par conséquent, il est important de prendre des mesures préventives basées sur une évaluation du risque de complications.

Abstract

Title : Chemotherapy-induced febrile neutropenia: a case report and review of the literature

Author : Ouajid el bakkali el gazuani

Key words: neutropenia, fever, chemotherapy

Introduction: Febrile neutropenia (NF) predisposes children to severe life-threatening infections. Therefore, these episodes should be prevented and treated as a priority with broad-spectrum empirical antibiotic therapy.

Objectives: To highlight the epidemiological, clinical, microbiological, therapeutic and evolutionary features of these episodes of febrile neutropenia.

Materials and Methods: We report the results of a prospective study of NF episodes in children followed at the department of pediatric oncology and hematology in Rabat (SHOP) during four months, from February 2021 to May 2021. 27 children presented 36 episodes of NF. The median age was 82 months. The underlying cancer was dominated by haemopathies (86%). The median time to onset of NF was 9 days. The median duration of neutropenia was 13 days. Infection was microbiologically documented in 44.5%. The germs found were Staphylococcus, enterobacteres, klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and fungus. The outcome was favourable in 91.6%. Treatment consisted of ceftazidime and amikacin in 27.7%, the effective combination of a glycopeptide in 47.2%. The addition of imipenem was necessary in 41.6%, antifungals were used in 50%.

Conclusion: The occurrence of febrile neutropenia remains a dreaded event, mainly in children. The use of multiple and intensive therapies is very interesting and effective but can also lead to the selection of resistance. Thus, the implementation of robust preventive measures based on the assessment of the risk of complications is crucial.

ملخص

العنوان: قلة العدلات الحموية الناتجة عن العلاج الكيميائي حول سلسلة ومراجعة الأدبيات

المؤلف: واجد البقالي الغزواني

الكلمات المفتاحية: قلة العدلات ، الحمى ، العلاج الكيميائي

تعرض الأطفال لعدوى خطيرة تهدد الحياة. لذلك ، يجب منع (FN) مقدمة: قلة العدلات الحموية هذه النوبات ومعالجتها كأولوية من خلال العلاج التجريبي واسع النطاق بالمضادات الحيوية

الأهداف: إبراز الخصائص البوائية والسريرية والميكروبيولوجية والعلاجية والتطورية لنوبات قلة العدلات الحموية

عند الأطفال والتي تم اتباعها في NF المواد والطرق: قدمنا تقريرًا بنتائج دراسة مستقبلية لنوبات لمدة أربعة أشهر ، من فبراير 2021 إلى مايو (SHOP) قسم أورام الأطفال وأمراض الدم بالرباط كان متوسط العمر 82 شهرًا. سيطرت أمراض الدم على NF 2021. قدم 27 طفلاً 36 حلقة من أيام. كان متوسط مدة قلة العدلات 13 NF 9 السرطان الأساسي (86%). كان متوسط وقت ظهور يومًا. تم توثيق الإصابة ميكروبيولوجيا في 44.5%. كانت الجراثيم التي تم العثور عليها هي المكورات العنقودية ، المعوية ، الكلبسيلا الرئوية ، الزائفة الزنجارية ، والفطريات. كان التطور مواليا في 91.6%. يتكون العلاج من سيفتازيديم وأميكاسين بنسبة 27.7% ، وهو مزيج فعال من جليكوبيبتيد بنسبة 47.2%. كانت إضافة الإيميبينيم ضرورية في 41.6% ، واستخدمت مضادات الفطريات في 50%.

الخلاصة: لا يزال حدوث قلة العدلات الحموية حدثًا هائلًا ، خاصة عند الأطفال. يعد استخدام العلاجات المتعددة والمكثفة أمرًا مثيرًا للاهتمام وفعالًا للغاية ولكن يمكن أن يؤدي أيضًا إلى اختيار المقاومة. وبالتالي ، فإن تنفيذ تدابير وقائية قوية تستند إلى تقييم مخاطر المضاعفات أمر ضروري