



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 177

PROFIL MICROBIOLOGIQUE DES NEUTROPENIES FEBRILES DANS LE SERVICE D'HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE **09/07/2018**

PAR

Mlle. **SALHI Salma**

Née Le 14 Juin 1993 à Safi

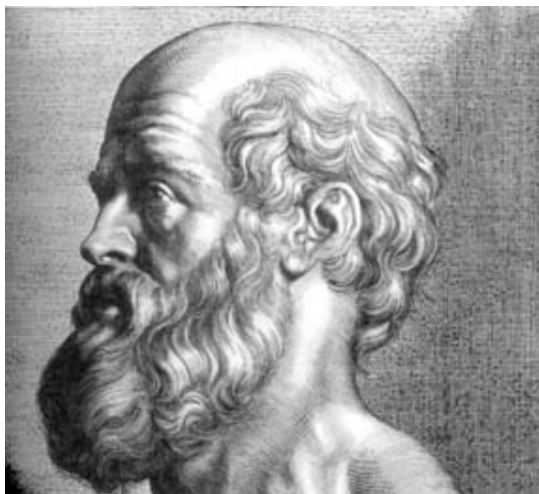
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Neutropénie fébrile - Enfant - Microbiologie - Hémoculture - Infection
Chimiothérapie – Antibiothérapie - Pronostic

JURY

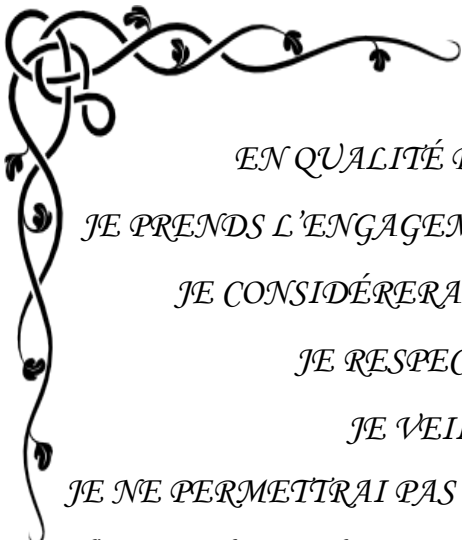
M.	M. BOUSKRAOUI Professeur de pédiatrie et doyen de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech	PRESIDENT
M ^{me} .	J. ELHOUDZI Professeur de pédiatrie	RAPPORTEUR
M.	S. ZOUHAIR Professeur de microbiologie	JUGES
M ^{me} .	N. SORAA Professeur agrégée de microbiologie - virologie	
M ^{me} .	G. DRAISS Professeur agrégée de pédiatrie	



VITA BREVIS, ARS LONGA,
OCCASIO PRAECEPT,
EXPERIMENTUM PERICULOSUM,
IUDICIUM DIFFICILE

Hippocrate





Serment du médecin :

EN QUALITÉ DE MEMBRE DE LA PROFESSION MÉDICALE

JE PRENDS L'ENGAGEMENT SOLENNEL de consacrer ma vie au service de l'humanité ;

JE CONSIDÉRERAI la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité ;

JE RESPECTERAI l'autonomie et la dignité de mon patient ;

JE VEILLERAI au respect absolu de la vie humaine ;

JE NE PERMETTRAI PAS que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de genre, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'orientation sexuelle, de statut social ou tout autre facteur s'interposent entre mon devoir et mon patient ;

JE RESPECTERAI les secrets qui me seront confiés, même après la mort de mon patient ;

J'EXERCERAI ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales ;

JE PERPÉTUERAI l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale ;

JE TÉMOIGNERAI à mes professeurs, à mes collègues et à mes étudiants le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;

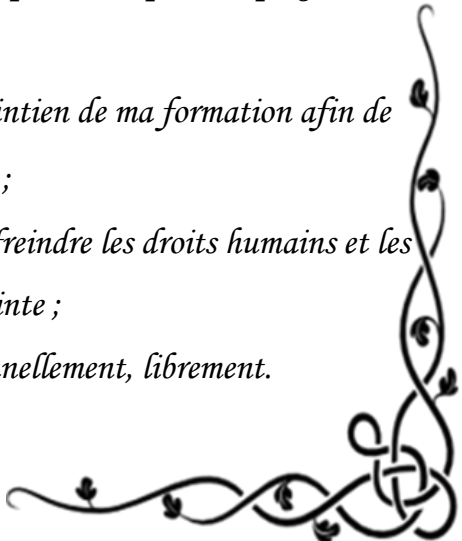
JE PARTAGERAI mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ;

JE VEILLERAI à ma propre santé, à mon bien-être et au maintien de ma formation afin de prodiguer des soins irréprochables ;

JE N'UTILISERAI PAS mes connaissances médicales pour enfreindre les droits humains et les libertés civiles, même sous la contrainte ;

JE FAIS CES PROMESSES sur mon honneur, solennellement, librement.

Déclaration de Genève



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018

REMERCIEMENTS

***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY MONSIEUR LE PROFESSEUR
Mohammed BOUSKRAOUI***

***Doyen de la faculté de médecine et de pharmacie et chef du service de pédiatrie
A au CHU Mohammed VI de Marrakech.***

*Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider
ce travail de thèse. Votre droiture, votre compétence et votre sens de
l'organisation nous ont énormément marqué. Grâce à vos grandes qualités de
leader, vous nous avez élevé vers de nouveaux horizons. Veuillez trouver dans
ce travail, le témoignage de notre gratitude, et de notre incontestable estime.*

***A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MADAME LE
PROFESSEUR Jamila ELHOUDZI***

Chef de service d'hémo-oncologie pédiatrique au CHU Med VI de Marrakech.

*Nous tenons à vous exprimer l'immense plaisir que nous avons eu à mener ce
travail sous votre regard bienveillant. Nous vous remercions, chère Maître,
autant pour vos qualités humaines distinguées que pour vos connaissances
partagées de bonne foi. Durant ce parcours, vous avez su faire preuve de
patience et de compréhension à notre égard, et vous avez bien pu contenir nos
maladresses. Nous espérons tirer bien des leçons à travers votre savoir-faire et
savoir-vivre. Veuillez croire, chère Maître, en notre reconnaissance et profond
respect.*

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE PROFESSEUR Nabila
SORAA***

Professeure agrégée en microbiologie - virologie au CHU Med VI de Marrakech.

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury
de thèse. Vous représentez pour nous l'exemple d'honnêteté et de sérieux. Nous
vous remercions pour votre collaboration enrichissante et votre aide précieuse.
Votre disposition et le dévouement dont vous faites preuve sont pour nous une*

référence à intégrer dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez accepter, chère Maître, l'expression de notre sincère estime et de notre très haute considération.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR Saïd
ZOUHAIR***

Professeur de microbiologie à l'hôpital militaire IBN SINA de Marrakech.

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour l'humilité et la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE PROFESSEUR
Ghizlane DRAISS***

Professeur agrégée en pédiatrie au CHU Med VI de Marrakech.

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons eu la chance de vous côtoyer et d'apprendre à travers vous l'empathie et la douceur. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

Liste des abréviations

ASCO	: American society of clinical oncology
ATB	: Antibiotique
BGN	: Bacille Gram négatif
BGP	: Bacille Gram positif
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CGP	: Cocci Gram positif
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
COH	: Centre d'oncologie-hématologie
COPADM	: Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone, Adriamycin, Methotrexate
CRP	: C-reactive protein
CTH	: Chimiothérapie
CVC	: Cathéter veineux central
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECR	: Essai clinique randomisé
FCD	: Fièvre cliniquement documentée
FLAG	: Fludarabine, Arabinofuranosyl, Cytidine, G-CSF
FMD	: Fièvre microbiologiquement documentée
FMRD	: Fièvre microbiologiquement ou radiologiquement documentée
FOI	: Fièvre d'origine indéterminée
G-CSF	: Granulocyte-colony stimulating factor
HC	: Hémoculture
HDJ	: Hôpital de jour
HRCT	: High-Resolution Chest Tomography
HVB	: Hépatite virale B
HVC	: Hépatite virale C
IDSA	: Infectious disease society of America
IRBP	: Infection respiratoire basse pulmonaire
IV	: Intraveineux
KTC	: cathéter central
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique

LAM	: Leucémie aiguë myéloblastique
LPN	: Lymphopénie
NF	: Neutropénie fébrile
OEPA	: Vincristine, Etoposide, Prednisone, Adryamicin
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PCT	: Procalcitonine
PNN	: Polynucléaire neutrophile
RAMED	: Régime d'assistance médicale aux démunis
R-CYVE	: Cytarabine, Etoposide
RE	: Risque élevé
RR	: Risque relatif
RS	: Risque standard
SHOP	: Service d'hémo-oncologie pédiatrique
TCSH	: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
TDM	: Tomodensitométrie
TTA	: Time to antibiotics
VBP	: Vinblastine, Bleomycin, Cisplatine
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VVC	: Voie veineuse centrale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie probabiliste au SHOP	8
Figure 2 : Distribution de l'effectif des patients selon la répétition des épisodes	11
Figure 3 : Distribution des épisodes selon les tranches d'âge	12
Figure 4 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le sexe	12
Figure 5 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le régime de couverture sociale	13
Figure 6 : Distribution des épisodes selon l'origine géographique	13
Figure 7 : Répartition du nombre d'épisodes selon le type de la pathologie sous-jacente	14
Figure 8 : Représentation des différents types de tumeurs identifiées au sein de l'échantillon	15
Figure 9 : Répartition des épisodes en fonction du stade de la pathologie tumorale	16
Figure 10 : Répartition des épisodes selon le statut de la maladie.....	16
Figure 11 : Répartition des épisodes selon la cause.....	17
Figure 12 : Distribution des différents protocoles thérapeutiques au sein de l'échantillon	17
Figure 13 : Représentation des phases des protocoles les plus fréquents dans l'échantillon	18
Figure 14 : Délai d'installation de la neutropénie.....	18
Figure 15 : Répétition des épisodes selon le type de la pathologie sous-jacente	19
Figure 16 : Fréquence des signes cliniques par appareil	20
Figure 17 : Distribution des signes cliniques au sein de l'échantillon	20
Figure 18 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile en fonction de la profondeur de la neutropénie.....	23
Figure 19 : Répartition du nombre de cas de neutropénie fébrile selon le taux de lymphocytes	23
Figure 20 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile selon la réalisation des hémocultures.....	24
Figure 21 : Pourcentage de réalisation des hémocultures selon la structure d'admission du patient.....	25
Figure 22 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le délai de réalisation des hémocultures par rapport au début de la fièvre	25
Figure 23 : Distribution de l'effectif des épisodes en fonction du délai du prélèvement d'hémoculture par rapport à la 1ère dose d'antibiotique.....	26
Figure 24 : Relation entre la positivité de l'hémoculture et son délai de réalisation par rapport à la 1ère dose d'antibiotique	26
Figure 25 : Représentation des résultats des hémocultures de notre échantillon	27
Figure 26 : Répartition des germes isolés dans les prélèvements d'hémocultures par genre	28
Figure 27 : Répartition des germes retrouvés par espèce tous prélèvements microbiologiques confondus.....	29
Figure 28 : Distribution du taux de CRP au sein de l'échantillon	30
Figure 29 : Opacités alvéolaires bilatérales et disséminées en faveur d'une pneumonie massive qui a été cliniquement latente puis compliquée de décès chez un enfant de 6 ans	30

Figure 30 : Pleurésie bilatérale de moyenne abondance à gauche associée à un syndrome interstitiel	31
Figure 31 : Répartition du nombre d'épisodes selon le résultat des sérologies virales	31
Figure 32 : Répartition du nombre d'épisodes selon le délai d'installation de la fièvre par rapport à la neutropénie	32
Figure 33 : Répartition du nombre d'épisodes selon la durée de la neutropénie fébrile	33
Figure 34 : Classification des épisodes de l'échantillon selon l'étiologie présumée	34
Figure 35 : Répartition des épisodes selon les molécules d'antibiotiques utilisés en 1ère intention.....	35
Figure 36 : Répartition des épisodes selon les paliers d'antibiotiques utilisés	35
Figure 37 : Répartition des cas selon le lieu de traitement de l'épisode fébrile	36
Figure 38 : Répartition des épisodes selon le jour d'introduction de l'antibiothérapie de 2ème ligne.....	36
Figure 39 : Représentation des molécules de l'antibiothérapie de 2ème intention au sein de l'échantillon.....	37
Figure 40 : Répartition des épisodes selon le recours aux glycopeptides et les molécules utilisées	38
Figure 41 : Répartition des épisodes selon le recours à l'antifongique et ses molécules.....	38
Figure 42 : Correspondance du jour d'introduction de l'antifongique et de son motif.....	39
Figure 43 : Taux d'utilisation des bains de bouche prophylactiques au sein de l'échantillon et leur correspondance avec la mucite.....	40
Figure 44 : Répartition du nombre d'épisodes selon la durée d'hospitalisation	41
Figure 45 : Distribution du nombre d'épisodes guéris selon la durée de la fièvre	41
Figure 46 : Représentation de la durée de la fièvre par paliers au sein de l'échantillon	42
Figure 47 : Répartition du nombre de cas selon le délai d'apyrexie et le type de la maladie sous-jacente.....	42
Figure 48 : Répartition des cas en fonction de la durée de la neutropénie.....	43
Figure 49 : Représentation de l'évolution des patients.....	43
Figure 50 : Comparaison de l'évolution des épisodes selon le type de la tumeur au niveau de l'échantillon.....	46
Figure 51 : Comparaison de l'évolution chez les différentes classes étiologiques	47
Figure 52 : Représentation de l'évolution selon le type d'abord veineux	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Effectif des épisodes selon les signes cliniques répartis en foyer	21
Tableau II : Identification des foyers infectieux par appareil et leur représentation au niveau de l'échantillon.....	22
Tableau III : Circonstances de survenue des décès	45
Tableau IV : Répartition de l'âge dans les séries.....	51
Tableau V : Distribution des hémopathies malignes et des tumeurs solides dans les différentes séries.....	52
Tableau VI : Fréquence des hémopathies malignes dans les séries	53
Tableau VII : Fréquence des tumeurs solides dans les séries	54
Tableau VIII : Classification des neutropénies fébriles dans les séries	57
Tableau IX : Proportions des foyers cliniques identifiés dans les séries	59
Tableau X : Distribution des pathogènes selon le type dans les séries	66
Tableau XI : Fréquence des germes identifiés dans les septicémies selon les études.....	67
Tableau XII : Spectre de pathogènes identifiés dans chaque série.....	68

PLAN

INTRODUCTION.....	1
I. PATIENTS ET METHODES.....	4
II. Type de l'étude.....	5
III. Critères d'inclusion.....	5
IV. Critères d'exclusion.....	5
V. Définitions.....	6
VI. Collecte des données.....	7
VII. Traitement.....	8
VIII. Analyse statistique.....	9
IX. Considérations éthiques.....	9
RESULTATS.....	1
I. Données épidémiologiques.....	1
1. Fréquence.....	1
2. Caractéristiques socio démographiques.....	1
a. Age.....	1
b. Sexe.....	1
c. Couverture médicale.....	1
d. Lieu de résidence.....	1
II. Affections sous-jacentes.....	1
1. Type de la maladie.....	1
a. Maligne.....	1
b. Bénigne.....	1
2. Différents cancers.....	1
3. Statut de la maladie.....	1
4. Chimiothérapie.....	1
III. Données cliniques.....	1
1. Comorbidités.....	1
2. Fréquence des épisodes infectieux.....	1
3. Examen clinique.....	1
a. Signes de gravité.....	1
b. Signes cliniques.....	2
4. Voies d'abord veineux.....	2
IV. Données paracliniques.....	2
1. Hémogramme.....	2
2. Hémocultures.....	2
3. Autres prélèvements.....	2
4. Profil microbiologique.....	2
5. Biologie.....	2
a. CRP.....	2
6. Radiographie du thorax.....	3
7. Sérologies virales.....	3
V. Classification des neutropénies fébriles.....	3
1. Délai d'installation de la fièvre.....	3
2. Durée de la neutropénie fébrile.....	3
VI. Sites de l'infection.....	3
VII. Traitement.....	3
1. Antibiothérapie initiale.....	3
2. Changement d'antibiothérapie.....	3
3. Antifongique.....	3

4. Antiviral.....	3
5. Antibioprophylaxie.....	3
6. Hygiène.....	3
VIII. Evolution.....	4
1. Durée d'hospitalisation.....	4
2. Délai d'apyrexie.....	4
3. Durée de la neutropénie	4
4. Décès	4
a. Délai	4
b. cause.....	4
c. Pathologies sous-jacentes.....	4
IX. Facteurs pronostiques.....	4
1. Influence de la pathologie sous-jacente sur l'évolution.....	4
2. Influence du foyer infectieux sur l'évolution.....	4
3. Influence d'une pneumonie cliniquement ou radiologiquement documentée sur	4
4. Influence de la présence d'un cathéter veineux central sur l'évolution.....	4
DISCUSSION.....	4
I. Epidémiologie.....	5
II. Age.....	5
III. Pathologie sous-jacente.....	5
1. Hémopathie maligne.....	5
2. Tumeur solide.....	5
IV. Etiologies.....	5
V. Evaluation clinique.....	5
1. Fréquence des épisodes infectieux.....	5
2. Signes cliniques et foyers infectieux.....	5
3. Utilisation des voies veineuses centrales.....	6
VI. Evaluation paraclinique.....	6
1. Hémogramme.....	6
2. Hémoculture.....	6
3. Marqueurs de l'inflammation.....	6
a. CRP.....	6
b. Pro calcitonine.....	6
4. Radiographie du thorax.....	7
VII. Stratégie thérapeutique.....	7
1. Historique.....	7
2. Délai.....	7
3. Stratification du risque.....	7
4. Choix des molécules des antimicrobiens.....	7
5. Lieu du traitement.....	7
6. Voie d'administration.....	7
7. Traitement préventif.....	7
a. Antibioprophylaxie.....	7
b. Mesures associées.....	7
CONCLUSION.....	8
RESUMES	8
ANNEXES.....	8
BIBLIOGRAPHIE.....	9

INTRODUCTION

La mortalité liée à l'infection est un problème majeur chez les enfants atteints de cancer dans les pays en voie de développement[1]. La neutropénie fébrile, principale complication infectieuse chez les cancéreux subissant une chimiothérapie, peut se révéler rapidement mortelle. Sa fréquence entretenue malgré les progrès réalisés dans les soins de support, est due à l'utilisation de nouveaux agents chimio thérapeutiques agressifs et au recours croissant à des modalités telles que la greffe de cellules souches hématopoïétiques ; Sa gravité, quant à elle, dépend de la profondeur de l'immunosuppression, et des comorbidités associées, prédisposant à une grande variété de pathogènes bactériens et fongiques, communs et opportunistes.[2], [3]

La neutropénie fébrile représente une urgence médicale en hématologie-oncologie pédiatrique. L'instauration d'interventions immédiates et ciblées dans le but d'améliorer le rendement devient alors indispensable. Le traitement, dans l'urgence et en absence d'orientation clinique et microbiologique, ne peut se concevoir qu'à l'aide d'une antibiothérapie empirique, concept utilisé depuis les années 80 et ayant révolutionné la prise en charge et le pronostic de ces patients[4]. La thérapie antimicrobienne probabiliste constitue depuis, la pierre angulaire de la gestion de la neutropénie fébrile. Toutefois, il s'agit d'une arme à double tranchant : par opposition à son efficacité remarquable, ses effets secondaires à long termes ne sont pas négligeables.

La surconsommation en antibiotique qui en résulte a des conséquences sur le profil de résistance bactérien. Ainsi, la connaissance des caractéristiques microbiologiques de l'infection neutropénique dans chaque institution revêt un intérêt majeur. Elle permet de réduire l'émergence de germes résistants en ciblant électivement les pathogènes incriminés dans l'apparition de l'infection, par des stratégies d'antibiothérapie empirique personnalisées et adaptées à l'écologie bactérienne de chaque pays, hôpital, et unité de soins. Outre cela, ce spectre microbien, en perpétuel changement au fil des années, met ce sujet au premier rang dans l'actualité de la neutropénie fébrile.

Par ailleurs, l'hospitalisation systématique et la généralisation du traitement antibiotique chez ces patients semble une attitude abusive. D'autant plus que la documentation microbiologique de la neutropénie fébrile n'est acquise que dans 25% des cas et que l'admission pour chaque épisode s'ajoute au coût et augmente le risque d'infections associées aux soins de

santé, en plus d'alourdir le fardeau du système sanitaire[3]. Dans cette optique, de nouvelles approches sont proposées et appliquées par certains centres, basées sur une évaluation initiale par stratification du risque de survenue de complications, permettant l'introduction de nouveaux concepts pour les enfants classés à faible risque comme le traitement ambulatoire, la voie orale et l'arrêt précoce de l'antibiothérapie.

L'identification de facteurs prédictifs d'évolution défavorable ou de sévérité de l'infection est la clé pour l'élaboration de modèles de stratification du risque. Des études menées dans ce sens contribueront à améliorer considérablement la prise en charge de ces enfants.

Les objectifs de ce travail sont :

- D'identifier le profil microbiologique des neutropénies fébriles dans le service d'hématologie oncologie pédiatrique,
- De décrire les caractéristiques épidémiologiques et sociodémographiques de cette cohorte de patients,
- De discuter la stratégie thérapeutique adoptée par rapport à la littérature.

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive longitudinale et analytique observationnelle de type cohorte. Elle s'est déroulée sur une durée de 10 mois, d'Avril 2017 à Janvier 2018.

Elle porte sur l'observation des enfants suivis au service d'hémo-oncologie pédiatrique (SHOP) dans le centre d'oncologie hématologie (COH) du CHU Mohammed VI de Marrakech ayant présenté une neutropénie fébrile durant la période de l'étude.

L'étude a été menée au SHOP, conjointement au niveau de l'unité d'hôpital de jour (HDJ) et de l'unité d'hospitalisation, et exceptionnellement, au service de pédiatrie B lorsque l'hospitalisation au SHOP n'était pas possible par défaut de places.

II. CRITERES D'INCLUSION :

Les patients traités au SHOP admis pour ou présentant lors de leur admission une neutropénie fébrile répondant aux critères de la définition internationale émise par L'IDSA (voir définitions) quel que soit la pathologie sous-jacente (maligne ou bénigne).

III. CRITERES D'EXCLUSION :

Les patients du SHOP admis par le biais des urgences de l'hôpital mère-enfant du CHU non reçus en HDJ et non hospitalisés dans le service.

Les patients neutropéniques avec fièvre dont l'origine non infectieuse est évidente soit :

- Fièvre survenant pendant ou dans un délai de 6 heures après une transfusion de sang, de produits sanguins ou d'autres liquides intraveineux,
- Les patients ayant développé de la fièvre dans les 24 heures suivant l'administration d'une chimiothérapie comportant de l'aracytine à haute dose ou d'autres produits pyrogènes et dont la fièvre a disparu dans les 24 heures suivant l'achèvement de la chimiothérapie.

IV. Définitions :

La neutropénie fébrile a été définie selon l'IDSA par :

- Un taux de PNN $< 500 \text{ el/mm}^3$ ou compris entre 500 et 1000 el/mm^3 et prochainement (dans 24H) $< 500 \text{ el/mm}^3$ (susceptible de devenir $< 500 \text{ el/mm}^3$ dans 24H)

Et

- Une fièvre $\geq 38,3^\circ\text{C}$ une fois ou bien supérieure à 38°C à deux reprises à 1 heure d'intervalle, sans prise d'antipyrétique.

La température a été mesurée chez ces enfants au niveau axillaire, par des thermomètres individuels, avec ajout d'une valeur de $0,5^\circ\text{C}$ à la température affichée ; la voie rectale étant relativement contre indiquée vu leur condition d'immunodépression.

Les patients classés ayant des PNN susceptibles de devenir < 500 dans 24h sont ceux remplissant ce critère et qui, effectivement ont fait chuter leur taux de PNN après 24h.

La septicémie a été définie par l'obtention d'au moins 1 flacon d'hémoculture positif quelle que soit l'espèce.

Compte tenu du caractère immunodéprimé de nos patients, tous les organismes identifiés sur les prélèvements microbiologiques ont été jugés pathogènes.

Les neutropénies fébriles ont été classées selon la classification internationale établie par l'IDSA :[5]

- Une fièvre microbiologiquement documentée (FMD) a été définie par la mise en évidence d'une bactériémie ou d'une culture positive d'un prélèvement microbiologique recueilli au niveau d'un site considéré par le médecin traitant comme foyer infectieux. La documentation radiologique d'une pneumonie a également été incluse dans cette classe.
- Une fièvre cliniquement documentée (FCD) a été définie par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation.

- Une fièvre d'origine indéterminée (FOI) correspond à la présence d'une fièvre récente et isolée, en l'absence de foyer clinique après un examen clinique minutieux et en l'absence d'isolement d'un pathogène à la microbiologie.

V. COLLECTE DES DONNEES :

La collecte des données s'est faite par le biais d'une fiche d'exploitation, englobant les paramètres suivants : données épidémiologiques, pathologie sous-jacente et protocole thérapeutique, signes cliniques et foyers infectieux, documentation microbiologique, stratégie thérapeutique, et paramètres de l'évolution (durée de la neutropénie, délai d'apyrexie, durée d'hospitalisation...).

Des hémocultures ont été recueillies idéalement avant d'initier une thérapie empirique, dans des conditions d'asepsie rigoureuse et lors d'un pic fébrile ou d'une hypothermie documentée. Les cultures ont été principalement collectées à travers un abord veineux périphérique. Chez les patients porteurs de cathéter veineux central (CVC), des prélèvements ont été pratiqués parallèlement sur la voie centrale et au niveau périphérique. Immédiatement après la collecte, le sang a été inoculé dans des flacons d'hémocultures puis acheminé au service de microbiologie de l'hôpital Arrazi. Les tests d'identification et de sensibilité des isolats ont été effectués dans le service de microbiologie, conformément aux procédures de routine.

Le prélèvement d'urine pour ECBU a été obtenu le plus souvent par la technique du milieu de jet et rarement, à travers une sonde urinaire, dans un récipient stérile.

Les prélèvements cutanéomuqueux de pus ont été effectués sur des sites suspects et étudiés pour détecter la présence de pathogènes par examen direct et culture.

La radiographie du thorax, l'examen cytobactériologique des urines et les autres prélèvements microbiologiques ont été indiqués uniquement en cas de présence de signes cliniques infectieux des appareils correspondants.

Un même patient a pu faire l'objet de plusieurs inclusions pour des épisodes différents.

VI. Traitement :

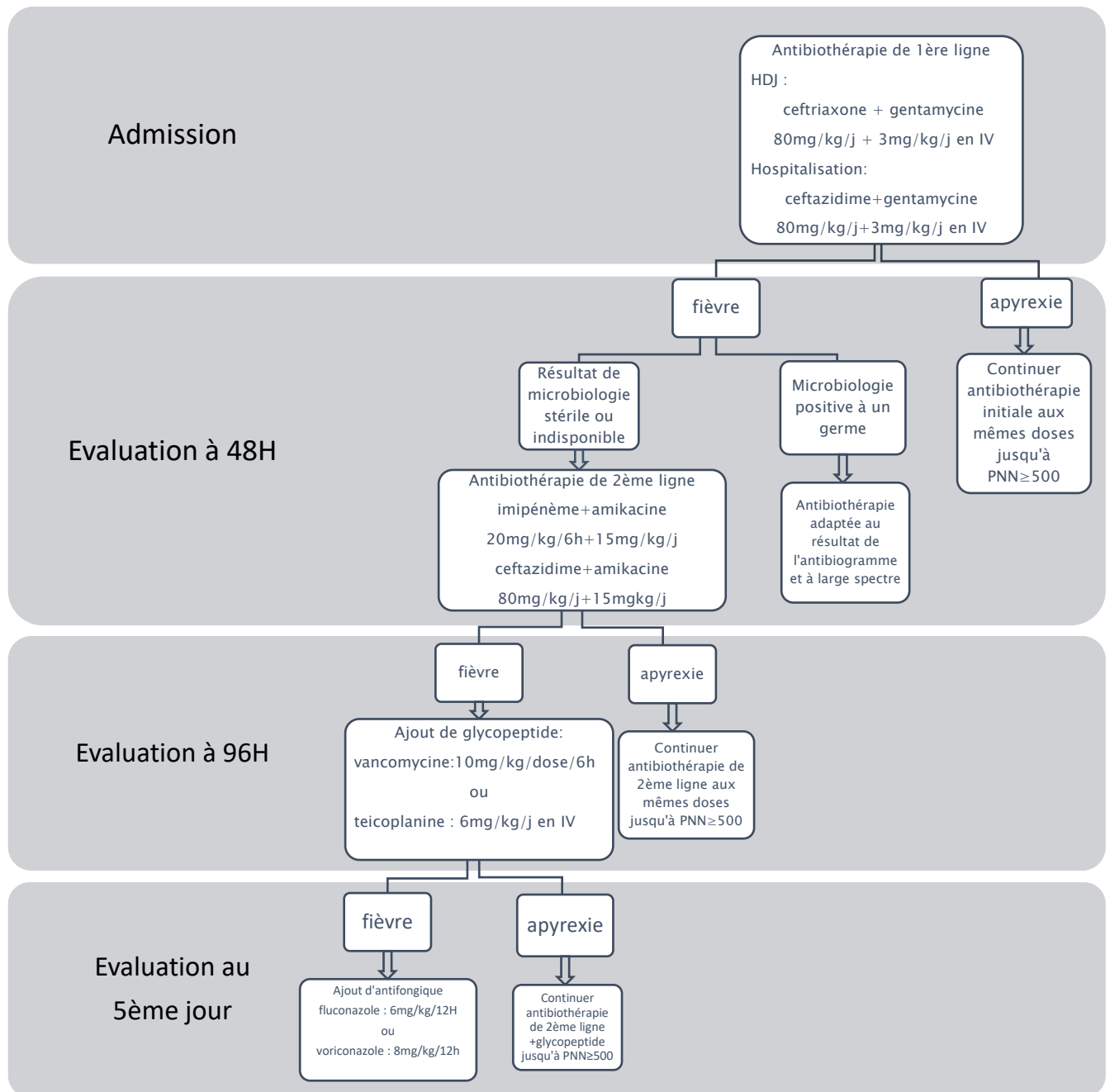


Figure 1 : Algorithme décisionnel de l'antibiothérapie probabiliste au SHOP

VII. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel® 2013. Les résultats en pourcentage ont été rapportés au nombre total des épisodes.

L'analyse bi-variée a été effectuée par le logiciel IBM SPSS Statistics2.0, en utilisant le test de Chi-2 et par le calcul du risque relatif. Le seuil significatif a été défini par $p < 0.05$.

Tous les tableaux de contingence réalisés dans le cadre du calcul des facteurs pronostiques ont l'effectif de 50% de leurs cases < 5 : la 3ème condition de validité du test de Chi-2 est non remplie vu le nombre limité de la population de l'échantillon.

VIII. Considérations éthiques :

Les données ont été exploitées dans le respect total de l'anonymat des patients.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Trente-neuf épisodes de neutropénie fébrile, survenus chez 32 patients, sur une période de 10 mois (avril 2017–janvier 2018), ont été retenus : 27 patients ont présenté un seul épisode, 1 seul patient a développé 2 épisodes et 3 patients ont eu 3 épisodes.

La répétition d'épisodes de neutropénie fébrile n'a concerné qu'une minorité de nos patients (12,5%).

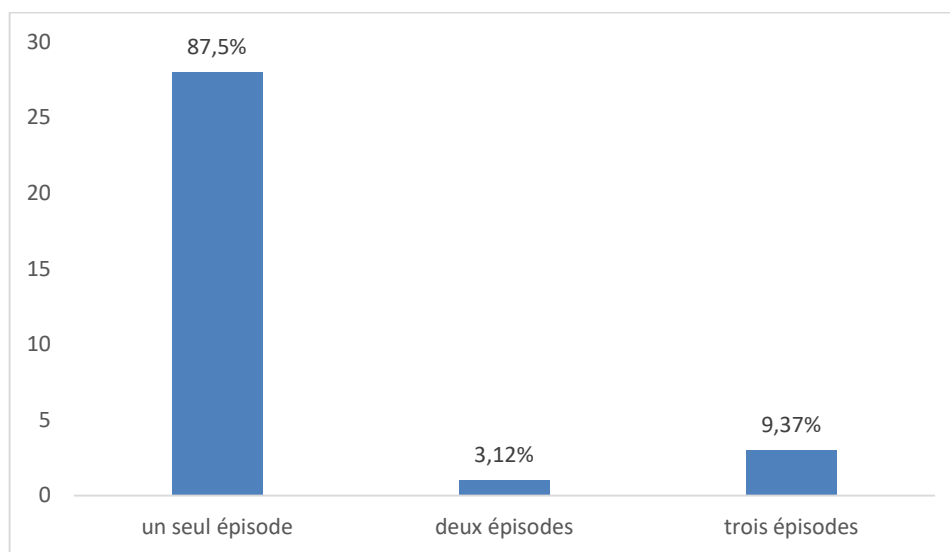


Figure 2 : Distribution de l'effectif des patients selon la répétition des épisodes

La neutropénie fébrile a constitué 9,29% des admissions urgentes de l'hôpital de jour, et 0,77% du total des admissions de cette unité.

2. Caractéristiques socio-démographiques :

a. Age :

La moyenne d'âge des patients de notre étude a été de 9,14 ans avec un écart type de 4,64 ans et des valeurs extrêmes allant de 5 mois à 17,66 ans.

La majorité des épisodes de notre échantillon, soit 82,05%, sont survenus chez des patients âgés de plus de 5 ans.

La tranche la plus représentée au sein de cette série est celle des enfants âgés de 5 à 11 ans (48,72%).

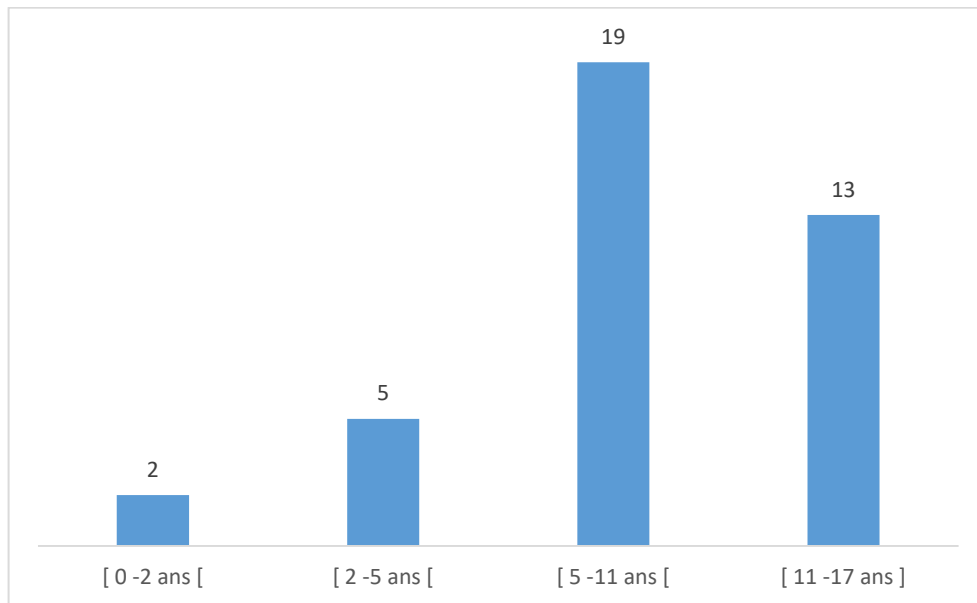


Figure 3 : Distribution des épisodes selon les tranches d'âge

b. Sexe :

Dans notre série, une prédominance féminine a été notée : 71,79% (n=28) d'épisodes chez des filles contre 28,21% (n=11) de cas de neutropénie fébrile chez des patients de sexe masculin, ce qui correspond à un sex-ratio de 0,39.

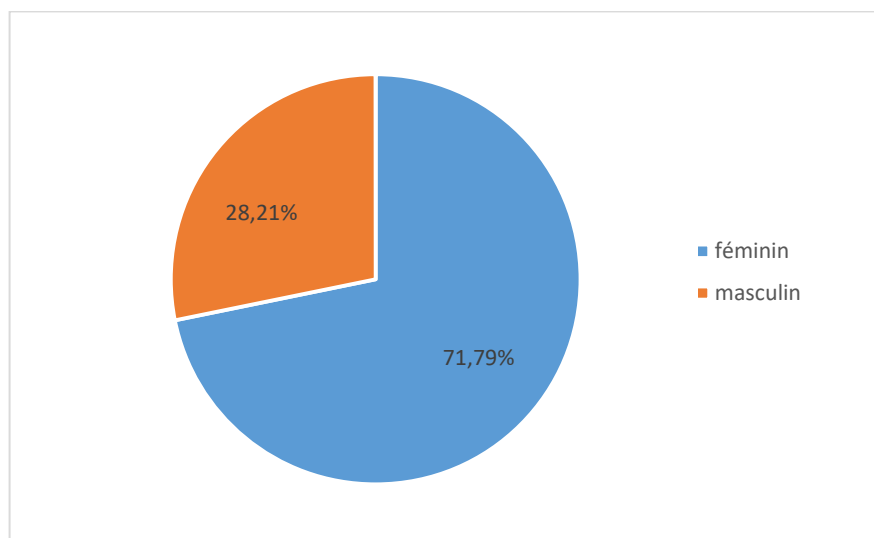


Figure 4 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le sexe

c. Couverture médicale :

Le système de couverture médicale le plus fréquemment retrouvé chez les patients de notre échantillon était le régime d'assistance médicale aux démunis (RAMED) et ce dans 22 cas, suivi par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) dans 7 cas, les patients de 3 épisodes bénéficiaient de la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) et 1 patient souscrivait une assurance.

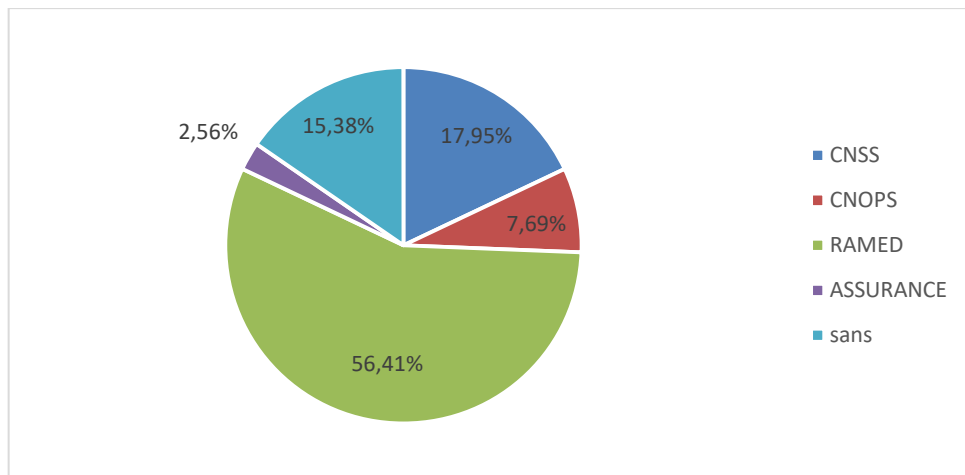


Figure 5 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le régime de couverture sociale

d. Lieu de résidence :

Environ deux tiers des épisodes (64,10%), concernent des patients d'origine rurale, alors que seulement 35,90% (n=14) se sont produits chez des enfants d'origine urbaine. Ces enfants provenaient de la région de Marrakech-Safi dans 46,15% des cas.

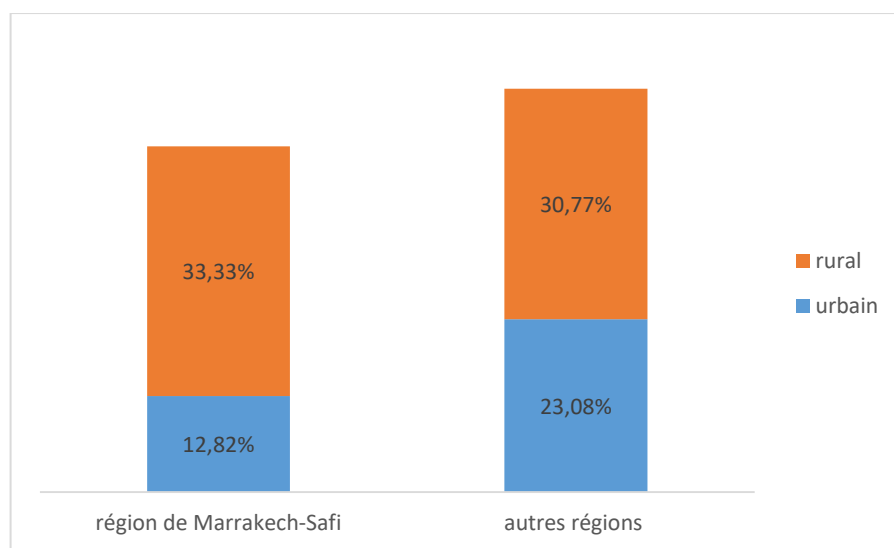


Figure 6 : Distribution des épisodes selon l'origine géographique

II. Affections sous-jacentes :

1. Type de la maladie :

a. Maligne :

La quasi-totalité des épisodes soit 94,87% est survenue chez des patients suivis pour une pathologie néoplasique.

Les hémopathies malignes ont été les plus responsables d'épisodes infectieux avec un taux de 61,54% contre 33,33% de tumeurs solides.

b. Non maligne :

Une minorité des épisodes (5,13%) a été observée chez des enfants porteurs de pathologies non malignes : il s'agit de 2 patients dont l'un a été traité pour neutropénie fébrile dans le cadre d'un déficit immunitaire (syndrome de Wiskott-Aldrich) alors que chez l'autre, cette complication infectieuse est survenue secondairement à une aplasie médullaire constitutionnelle (anémie de Fanconi).

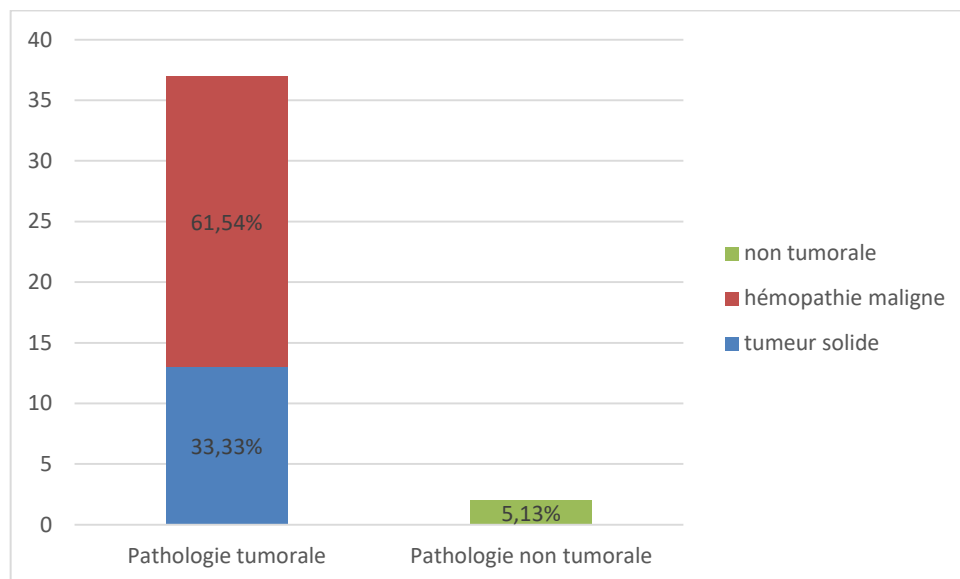


Figure 7 : Répartition du nombre d'épisodes selon le type de la pathologie sous-jacente

2. Différents cancers :

Sur le total des épisodes dont les patients sont suivis pour une pathologie cancéreuse, 27,30% (n=10) s'étaient produits chez des enfants traités pour LAL, 18,92% (n=7) pour LAM, et 13,51% (n=5) pour lymphome de Burkitt. Les tumeurs solides étaient dominées par le sarcome d'Ewing qui a été retrouvé dans 10,81% des cas (n=4) suivi par le sarcome rénal présent dans 8,11% (n=3).

Les autres tumeurs constatées ont été représentées à parts égales au niveau de l'échantillon : chacune retrouvée chez un seul patient soit dans 2,70% des cas.

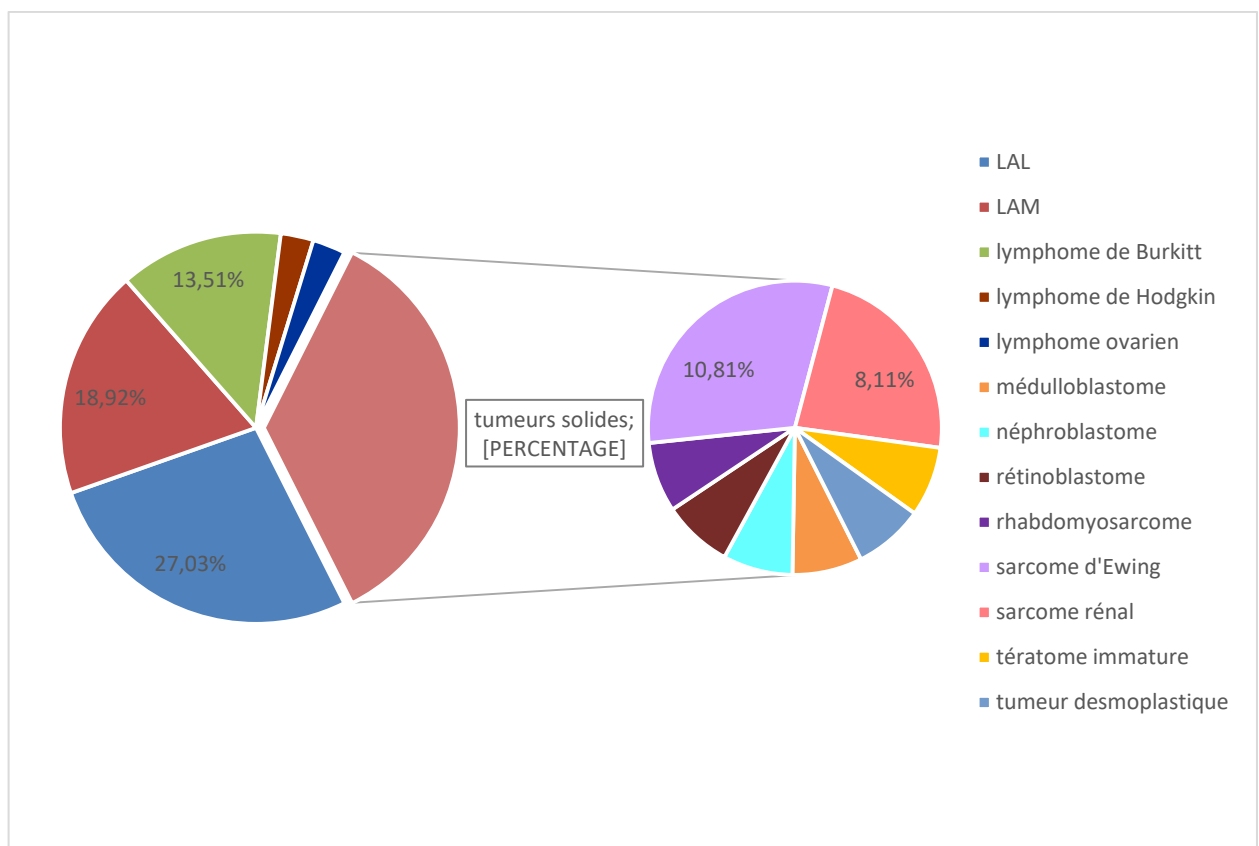


Figure 8 : Représentation des différents types de tumeurs identifiées au sein de l'échantillon

3. Statut de la maladie :

Presque la moitié des épisodes fébriles est survenue lors d'un traitement de 1^{ère} ligne, le reste étant divisé à parts égales entre les patients métastatiques et ceux en rechute. Aucun des patients inclus n'était en échec thérapeutique.

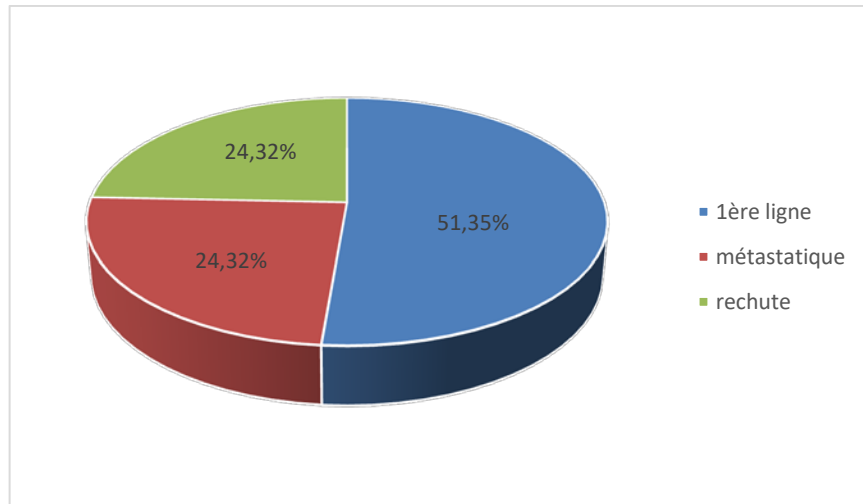


Figure 9 : Répartition des épisodes en fonction du stade de la pathologie tumorale

La majorité des épisodes de neutropénie fébrile (n=29) sont survenus chez des patients dont la pathologie sous-jacente n'est pas contrôlée.

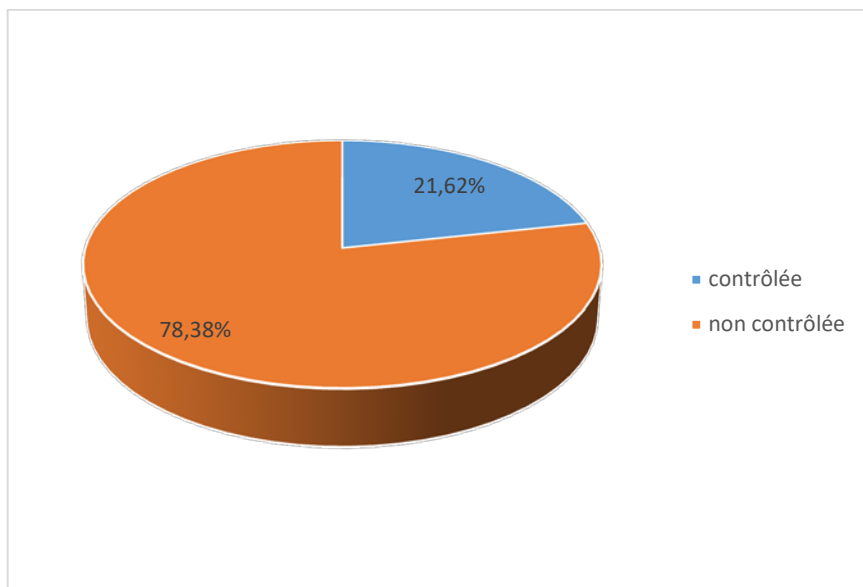


Figure 10 : Répartition des épisodes selon le statut de la maladie

4. Chimiothérapie :

Dans la majorité des cas : sur 30 épisodes, il s'agissait d'une neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie. Ce n'est que chez 9 patients que la neutropénie n'est pas survenue dans les suites d'un traitement cytotoxique.

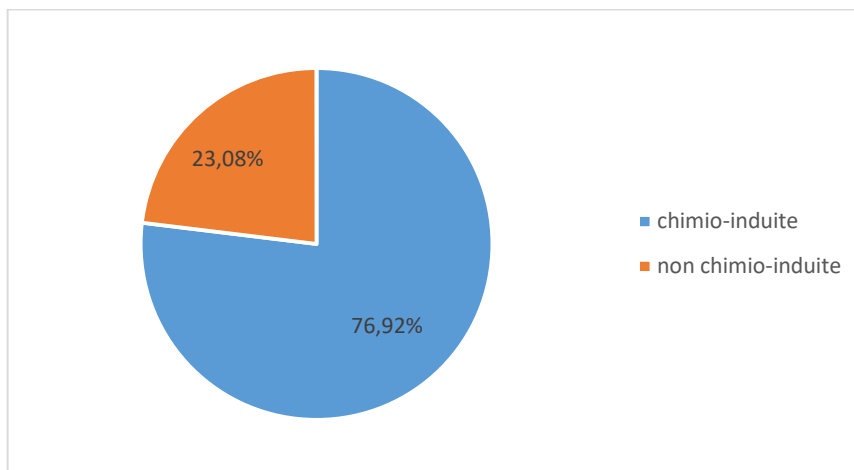


Figure 11 : Répartition des épisodes selon la cause

Sur le total des épisodes chimio-induits : soit 30 cas recensés, 6 ont été sous le protocole GFAOP/LB 2014 révisé, 5 épisodes sont survenus à la suite d'un traitement par Marall2006/RS et 2 secondairement au Marall2006/RE. Le protocole GFA/Néphro/2005 a été retrouvé dans 4 cas et l'EuroEwing dans 3 autres.

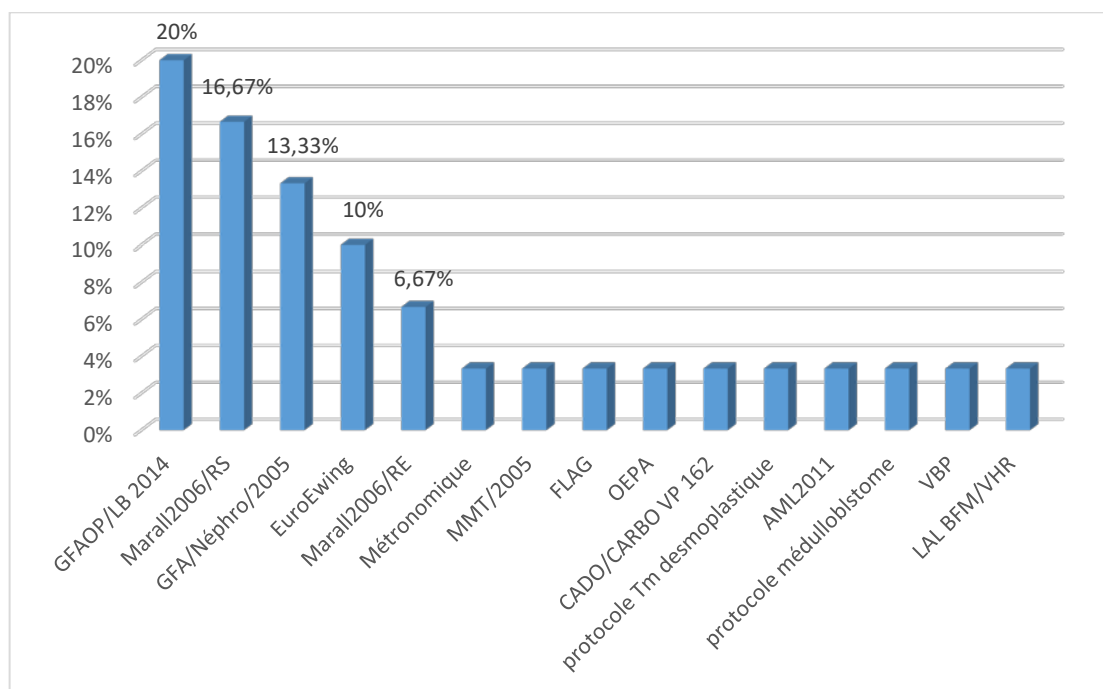


Figure 12 : Distribution des différents protocoles thérapeutiques au sein de l'échantillon

Les deux protocoles les plus représentés dans notre échantillon étant le MARALL/2006 et le GFAOP/LB 2014, leurs phases respectives- la réinduction et le COPADM 1/GrB – ont été les plus prédominantes au sein du groupe.

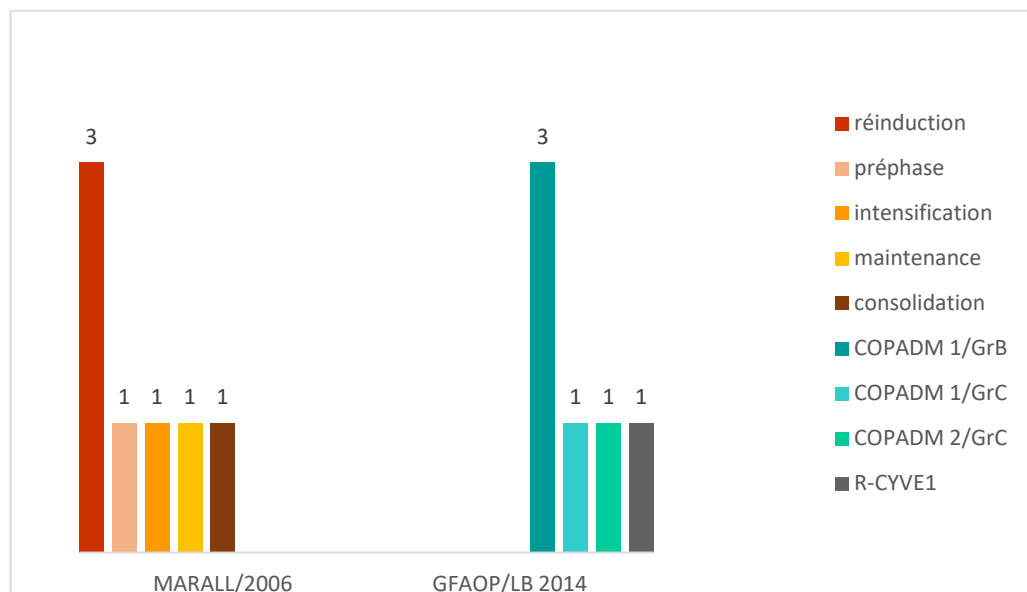


Figure 13 : Représentation des phases des protocoles les plus fréquents dans l'échantillon

La répartition du nombre d'épisodes selon le délai d'installation de la neutropénie chez nos patients recevant un traitement par chimiothérapie était assez hétérogène, avec des valeurs allant de 1 à 29 jours.

Le délai moyen d'installation de la neutropénie était de 11,5 jours et les valeurs variaient de 2 à 27 jours, la médiane était de 10 jours.

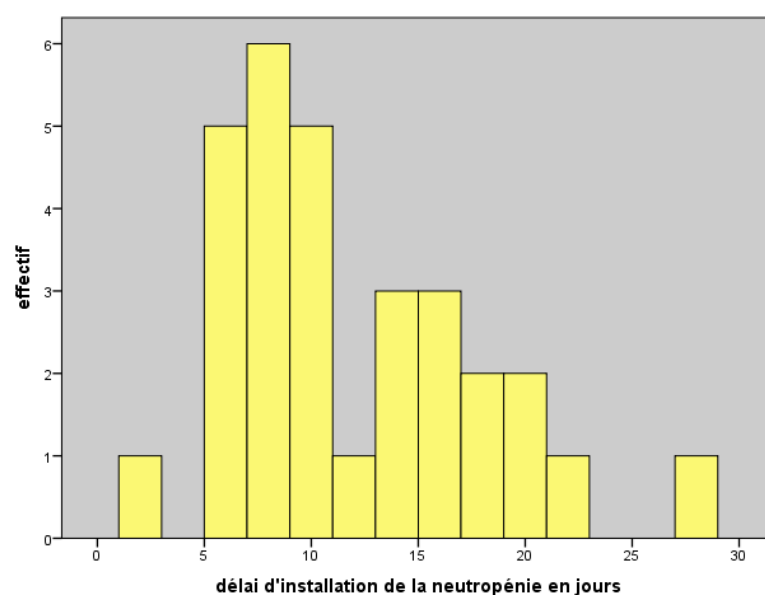


Figure 14 : Délai d'installation de la neutropénie

III. Données cliniques :

1. Comorbidités :

Dans notre échantillon, un patient souffrait d'une arthrogrypose congénitale et un autre avait une épilepsie.

2. Fréquence des épisodes infectieux :

Les patients ayant été sujets à une répétition des épisodes fébriles étaient suivis pour tumeur solide dans 2 cas (sarcome d'Ewing et sarcome rénal) et pour hémopathie maligne dans 2 cas (lymphome de Burkitt et LAM). Ainsi, dans notre échantillon, la récurrence de neutropénie fébrile concerne aussi bien les hémopathies malignes que les tumeurs solides.

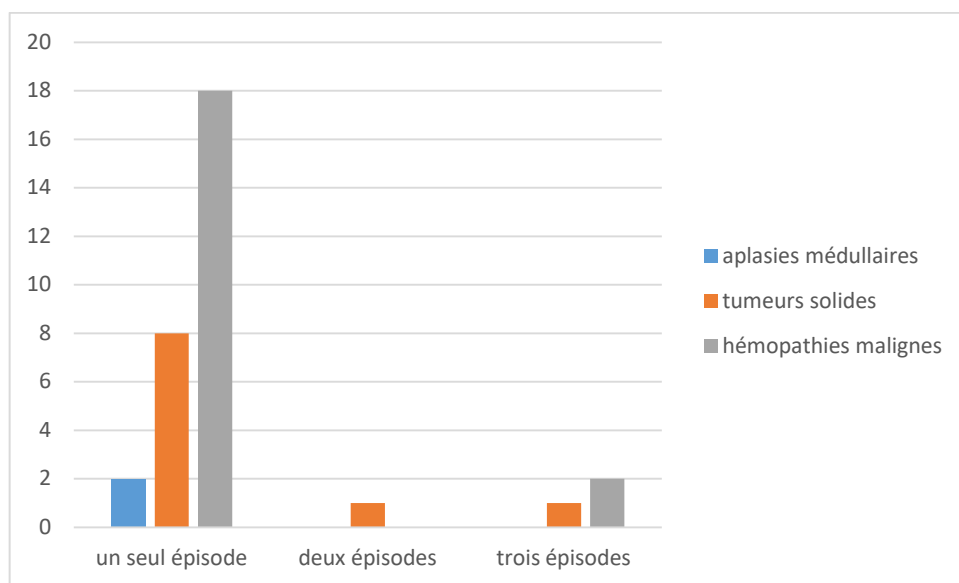


Figure 15 : Répétition des épisodes selon le type de la pathologie sous-jacente

3. Examen clinique :

a. Signes de gravité :

Les signes de gravité ont été définis dans notre échantillon par la constatation de signes de défaillance cardio-circulatoire à type d'un état hémodynamique instable ou de défaillance neurologique par l'installation de troubles de la conscience. Ils n'ont été retrouvés que dans 2 cas.

Dans ces deux cas, les patients étaient suivis pour des LAL, et l'infection était documentée par des hémocultures ayant isolé un *Klebsiella pneumoniae* dans 1 cas alors que dans l'autre, une colite du neutropénique était suspectée.

b. Signes cliniques :

Les signes d'infections ORL ont été retrouvés dans 9 cas, les signes pulmonaires et digestifs dans 7 épisodes chacun, les signes cutanéomuqueux se sont manifestés dans 3 cas et seulement 2 patients ont présenté des signes urinaires.

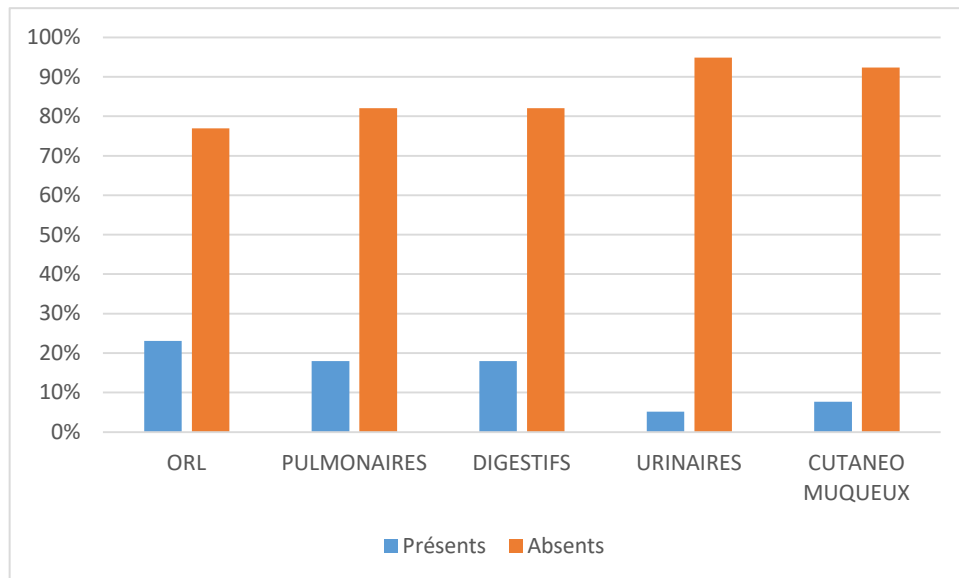


Figure 16 : Fréquence des signes cliniques par appareil

Le signe clinique le plus fréquemment rencontré a été les vomissements, en revanche il a été rarement spécifique d'une infection, souvent retrouvé en association avec un foyer infectieux d'un autre appareil.

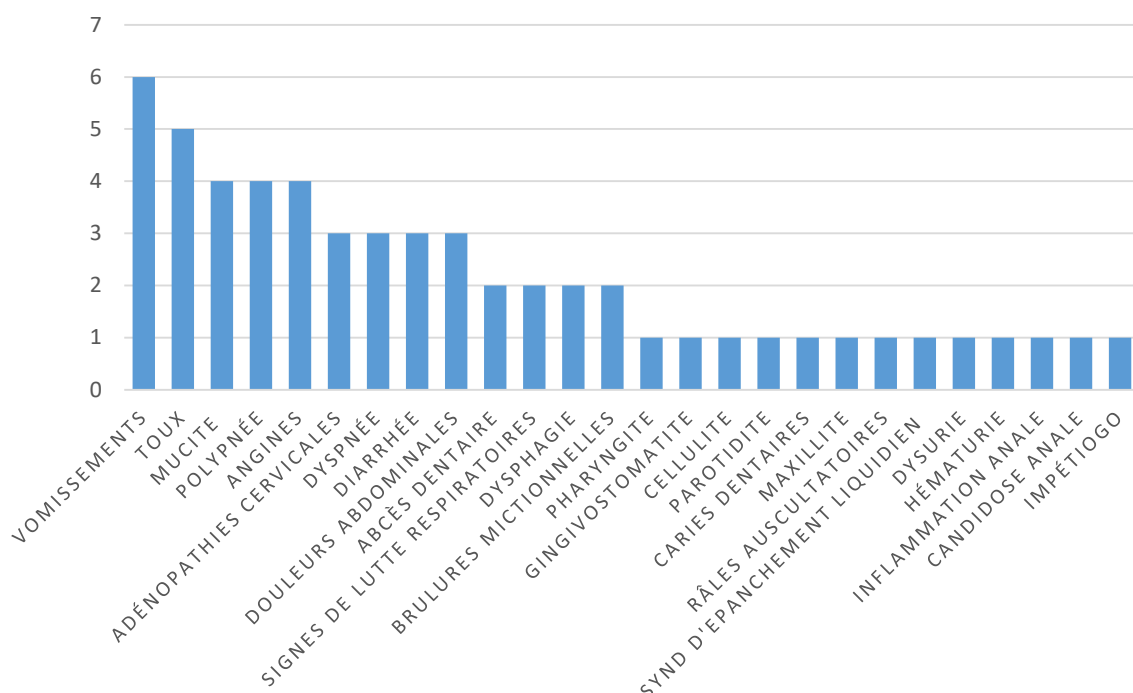


Figure 17 : Distribution des signes cliniques au sein de l'échantillon

Dans 51,28% des épisodes de neutropénie fébrile, la clinique n'a pas été contributive au diagnostic étiologique : aucun signe clinique d'orientation n'a été retrouvé. Quand celle-ci a permis d'identifier un foyer infectieux, soit dans 48,72% des cas, il s'agissait, dans 12 cas sur 19, d'un foyer infectieux unique, alors que, dans 7 sur 19 cas, en raison de la présence de signes d'appel de différents appareils difficilement imputables à une seule infection, des associations ont été définies.

Tableau I : Effectif des épisodes selon les signes cliniques répartis en foyer

			Effectif	%
Signes cliniques infectieux absents			20	51,28%
Signes cliniques infectieux présents	Un seul foyer	ORL	5	12,82%
		PULMONAIRE	1	2,56%
		DIGESTIF	2	5,13%
		URINAIRE	2	5,13%
		CUTANEOMUQUEUX	2	5,13%
	Association de foyers	ORL ET PULMONAIRE	1	2,56%
		ORL ET CUTANEOMUQUEUX	1	2,56%
		PULMONAIRE ET DIGESTIF	3	7,69%
		ORL, PULMONAIRE ET DIGESTIF	2	5,13%
Total			39	100,00%

On assiste à une multitude de foyers infectieux au niveau de l'échantillon, comportant des signes cliniques très variables d'un cas à l'autre, représentés comme suit dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

Dans les épisodes où la typhlite a été suspectée, l'échographie abdominale n'a révélée aucune anomalie et la TDM abdominale a été réalisée dans 1 cas, mais le résultat n'a pas été retrouvé.

Tableau II : Identification des foyers infectieux par appareil et leur représentation au niveau de l'échantillon

				Effectif	%
Signes cliniques infectieux présents	Foyer clinique infectieux isolé	ORL	Angines	2	5,13%
			Mucite à dépôts blanchâtres grade 2	2	5,13%
			Abcès parotidien + cellulite faciale	1	2,56%
		PULMONAIRE	Toux + dyspnée + polypnée	1	2,56%
		DIGESTIF	Vomissements + diarrhée	1	2,56%
			Vomissements + dysphagie	1	2,56%
		URINAIRE	Brûlures mictionnelles + dysurie + hématurie	1	2,56%
			Brûlures mictionnelles	1	2,56%
		CUTANEOMUQUEUX	Impétigo	1	2,56%
			Anite	1	2,56%
	Association de plus d'un foyer infectieux clinique	ORL+PULMONAIRE	Mucite à dépôts blanchâtres + toux	1	2,56%
		ORL+CUTANEOMUQUEUX	Angines + abcès dentaire + candidose anale	1	2,56%
		PULMONAIRE+DIGESTIF	Toux + polypnée + vomissements + douleurs abdominales	1	2,56%
			Dyspnée + polypnée + SLR* + syndrome d'épanchement + suspicion de typhlite (vomissements+ diarrhée+ douleurs abdominales) + dysphagie	1	2,56%
			Polypnée + SLR* + vomissements	1	2,56%
		ORL+PULMONAIRE+DIGESTIF	Angines + toux + dyspnée + vomissements + douleurs abdominales	1	2,56%
			Mucite à dépôts blanchâtres+ toux + diarrhée	1	2,56%
Signes cliniques infectieux absents				20	51,28%
Total				39	100%

*SLR : signes de lutte respiratoire

4. Voies d'abord veineux :

Les systèmes d'accès intraveineux utilisés chez les patients de notre échantillon ont été un cathéter veineux central Broviac® chez 3 patients et la prise d'une voie veineuse périphérique chez la majeure partie d'entre eux (n=29).

Aucun patient n'a bénéficié d'une chambre implantable, en raison de leur indisponibilité à l'hôpital.

Des signes d'infection de la voie veineuse centrale n'ont été observés dans aucun cas.

IV. Données paracliniques :

1. Hémogramme :

Dans plus que la moitié des épisodes, les patients avaient une neutropénie profonde soit $<100 \text{ el/mm}^3$ ($n=22$), dans 11 cas le taux de PNN était $<500 \text{ el/mm}^3$ et dans 6 cas les PNN étaient susceptibles de devenir $<500 \text{ el/mm}^3$ dans 24H.

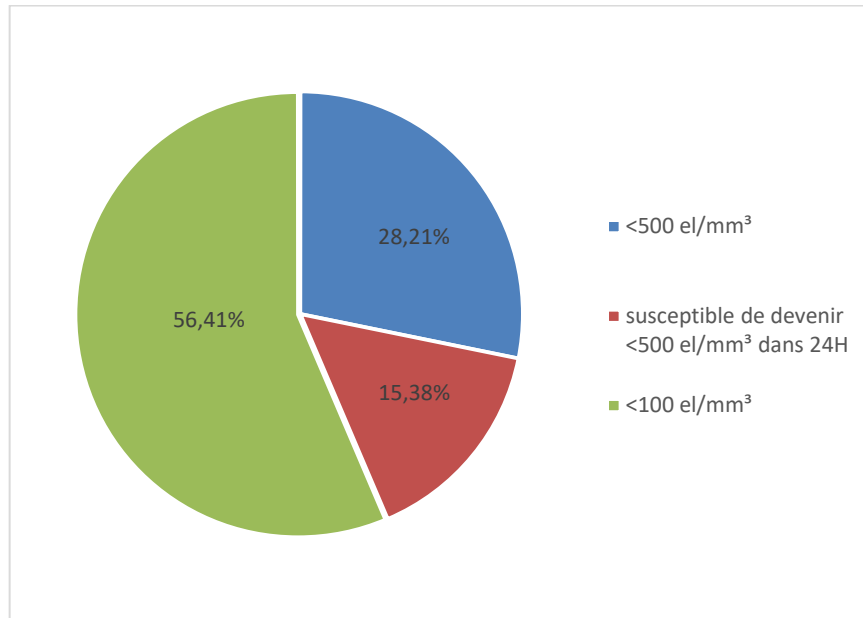


Figure 18 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile en fonction de la profondeur de la neutropénie

La moyenne du taux de lymphocytes dans notre échantillon était de $1147,82 \text{ el/mm}^3$ tandis que les valeurs variaient entre 0 et 5601 el/mm^3 . Dans la plupart des épisodes, soit 61,53% ($n=24$) les patients avaient une lymphopénie $<1000 \text{ el/mm}^3$.

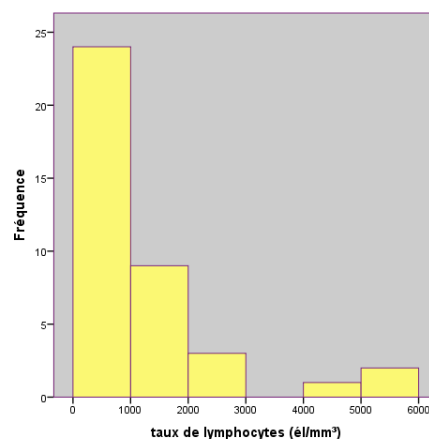


Figure 19 : Répartition du nombre de cas de neutropénie fébrile selon le taux de lymphocytes

2. Hémocultures :

Les hémocultures ont été réalisées dans 21 cas (53,85%), en revanche, dans 18 épisodes, les malades n'en ont pas bénéficié (46,15%).

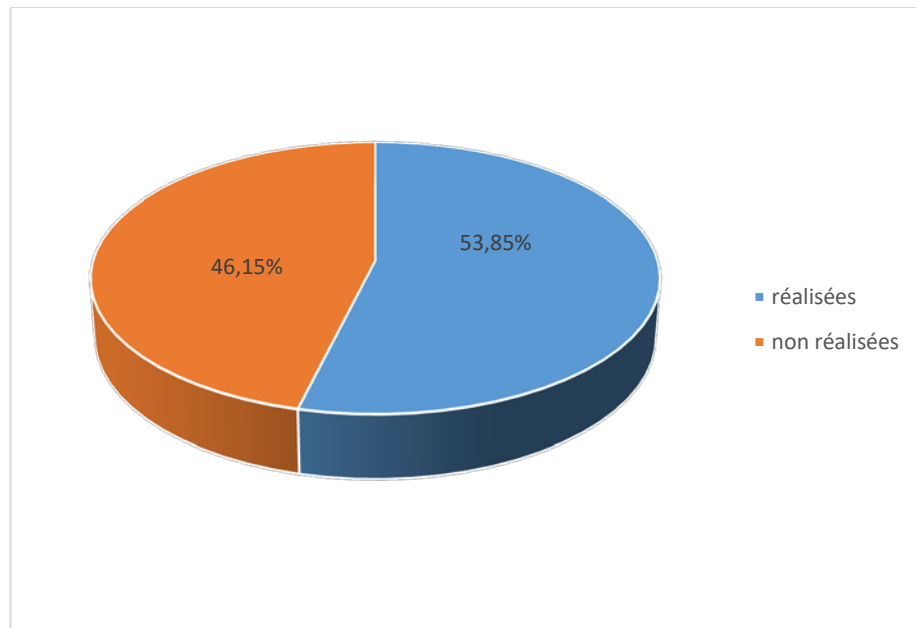


Figure 20 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile selon la réalisation des hémocultures

Les épisodes de neutropénie fébrile durant lesquels les hémocultures n'ont pas été réalisées (n=18) sont partagés à part égales entre l'unité d'HDJ (n=9) et le service d'hospitalisation (n=9). Leur moitié, soit 23,08% (n=9) représente la totalité des neutropénies fébriles ayant été suivies en HDJ- où les hémocultures ne sont pas réalisées- et traitées en ambulatoire ; l'autre moitié, a bénéficié d'une hospitalisation mais le prélèvement n'a pas pu être accompli en raison des conditions suivantes :

- 5 cas se sont soldés par une apyrexie précoce, dès les premières 24H d'antibiothérapie,
- Dans 2 cas, le traitement était initié en HDJ puis complété en unité d'hospitalisation, les patients étant déjà apyrétiques à leur arrivée au service,
- Chez 1 patient, le prélèvement microbiologique réalisé a été effectué au niveau du foyer infectieux clinique,
- Chez le dernier, admis en choc septique, l'état hémodynamique d'emblée instable ne permettait pas la réalisation du prélèvement d'hémoculture.

Ainsi, sur les 30 patients ayant bénéficié d'une hospitalisation, 21 ont été prélevé pour hémoculture soit un taux de réalisation de 70%.

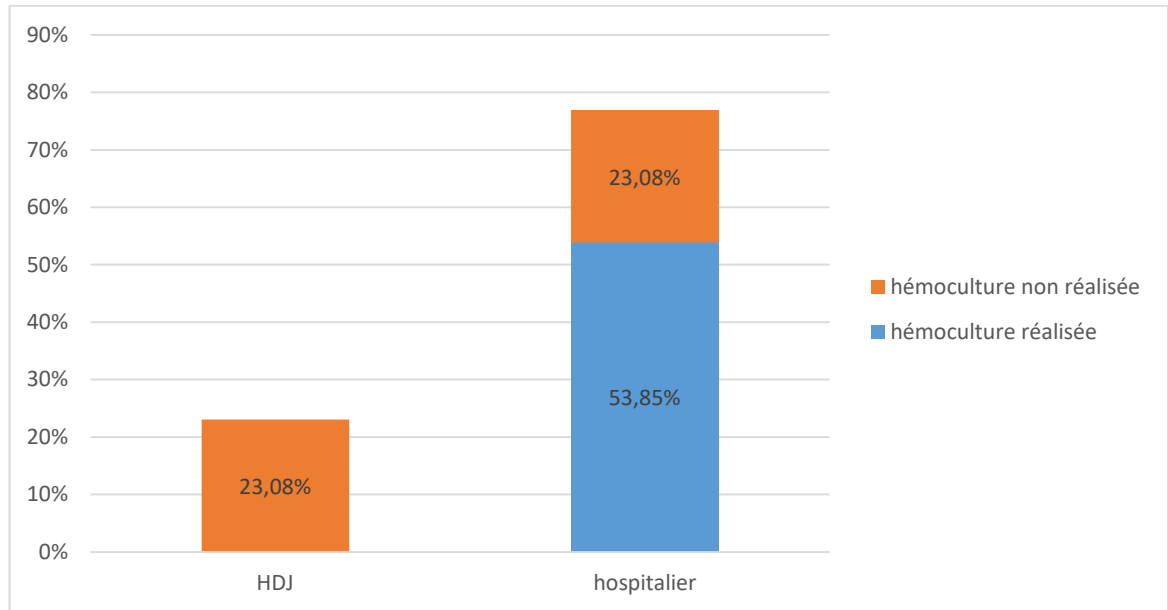


Figure 21 : Pourcentage de réalisation des hémocultures selon la structure d'admission du patient

Le délai de réalisation des hémocultures par rapport au début de la fièvre était variable dans notre échantillon : 7 prélèvements ont été effectués avant la 6^{ème} heure de fièvre ; 8 entre 6 et 24 heures et 6 après 24 heures de fièvre.

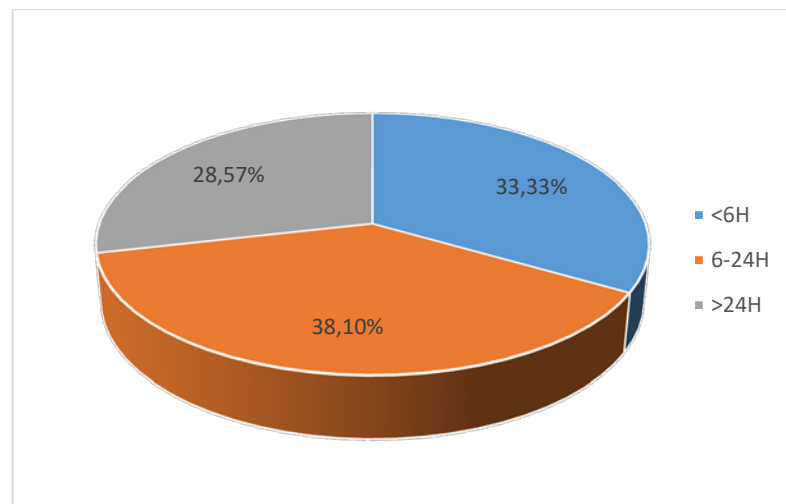


Figure 22 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le délai de réalisation des hémocultures par rapport au début de la fièvre

L'antibiothérapie a précédé le prélèvement d'hémoculture dans 38,10% des cas, de 1, 2 et 3 jours dans respectivement 23,81%, 4,76% et 9,52% des cas. Les molécules reçues étaient le plus souvent la ceftriaxone et gentamycine en bithérapie.

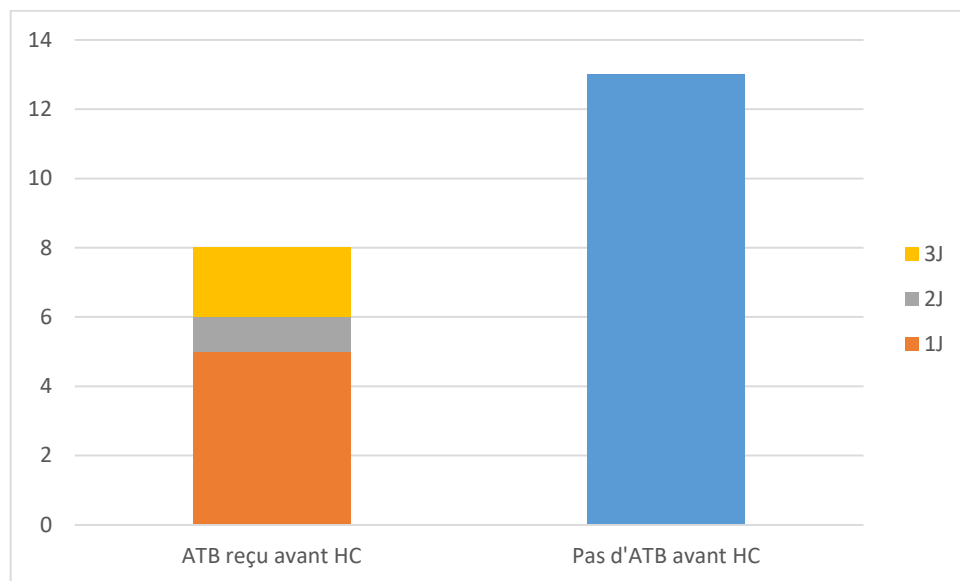


Figure 23 : Distribution de l'effectif des épisodes en fonction du délai du prélèvement d'hémoculture par rapport à la 1ère dose d'antibiotique

Dans notre échantillon, il y'a eu autant d'hémocultures négatives suite à une antibiothérapie préalable que d'hémocultures négatives sans antibiothérapie préalable.

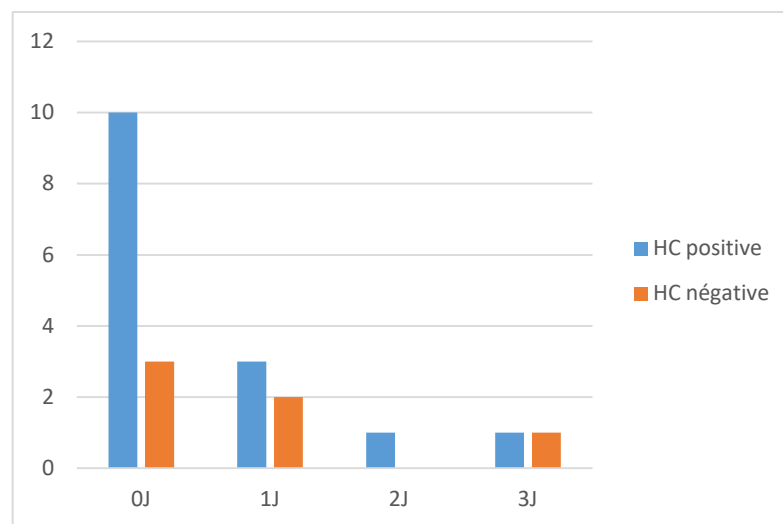


Figure 24 : Relation entre la positivité de l'hémoculture et son délai de réalisation par rapport à la 1ère dose d'antibiotique

Les hémocultures réalisées sont revenues stériles dans 6 épisodes, les hémocultures positives (n=15) ont mis en évidence des bacilles gram négatif (BGN) dans 6 cas, des Cocci gram positif (CGP) dans 6 cas, des levures dans 2 cas et un bacille gram positif (BGP) dans un seul cas.

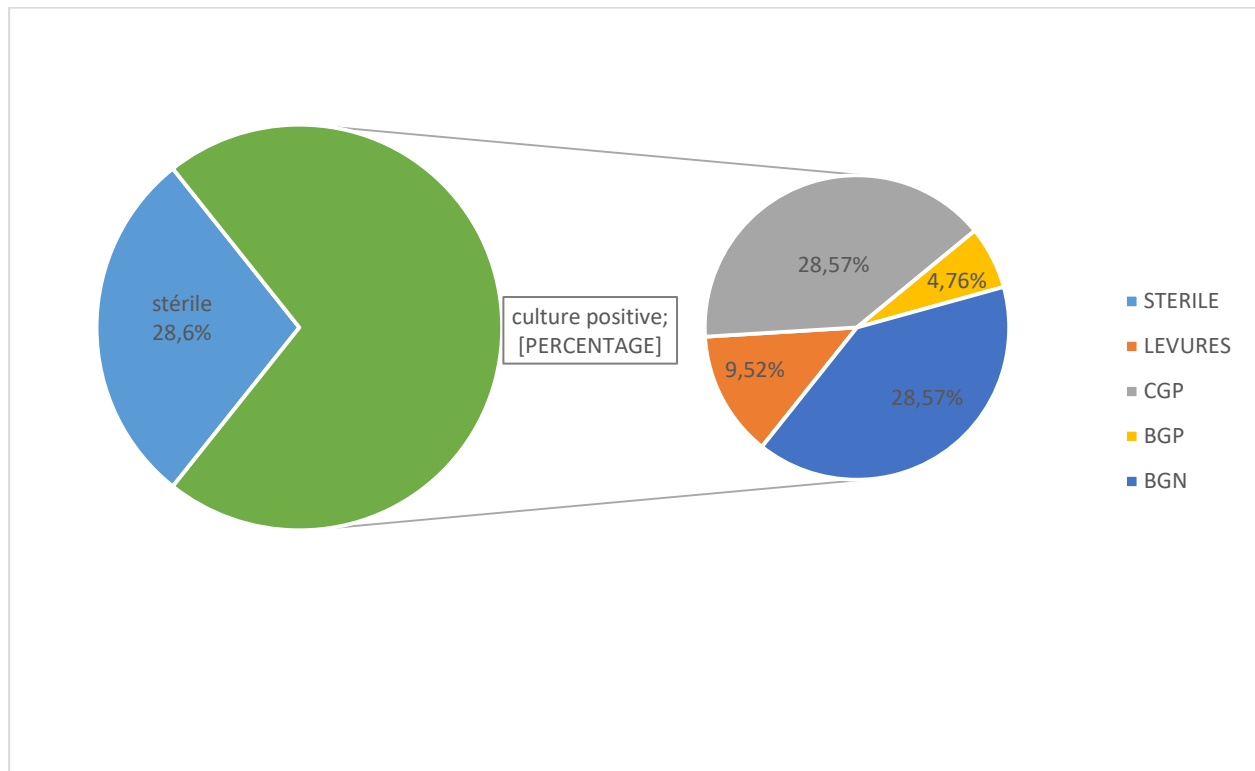


Figure 25 : Représentation des résultats des hémocultures de notre échantillon

La répartition des germes- retrouvés sur les prélèvements d'hémocultures -par genre s'est caractérisée par une prédominance du genre *Staphylococcus* (n=5) suivi par la famille des entérobactéries où les genres *Enterobacter* et *Klebsiella* ont été majoritairement représentés (n=2), le *Candida* a été mis en évidence dans 2 cas et les autres genres ont été retrouvés chacun dans un seul cas.

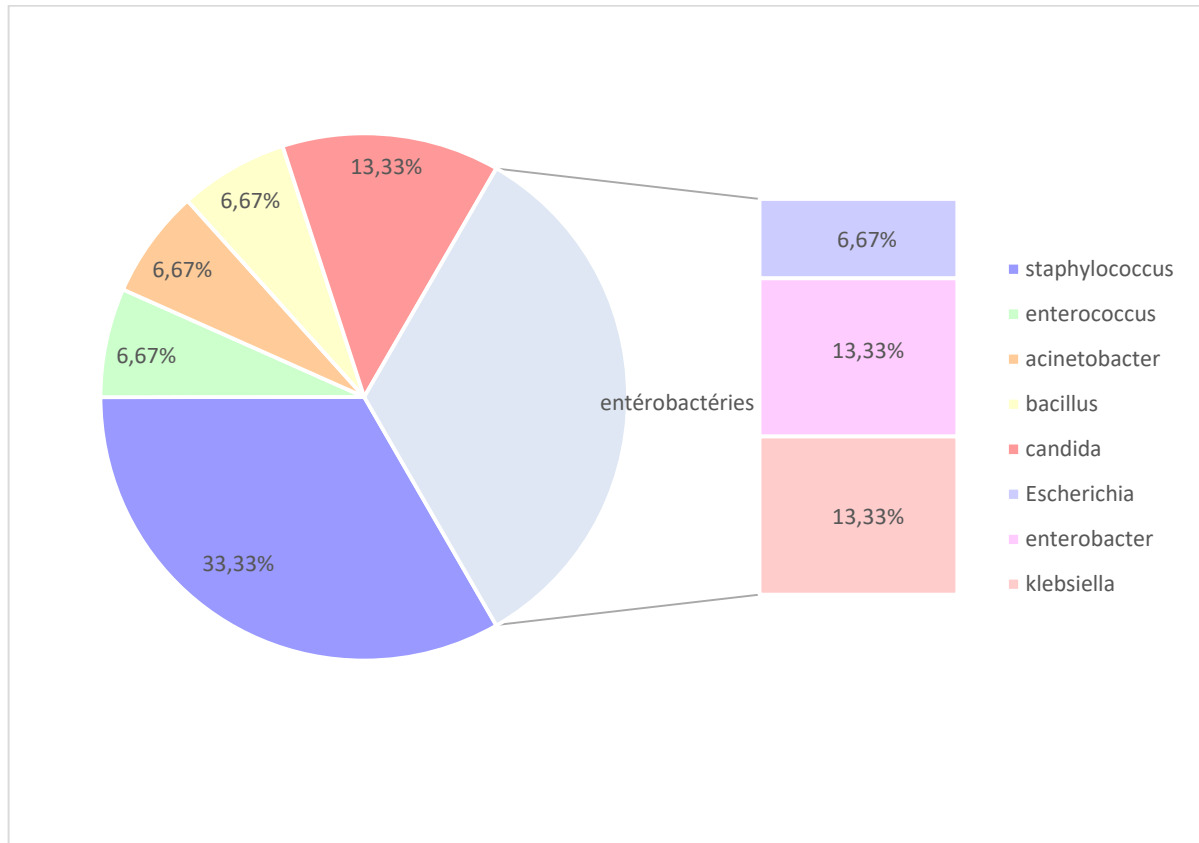


Figure 26 : Répartition des germes isolés dans les prélèvements d'hémocultures par genre

3. Autres prélèvements :

La réalisation de l'ECBU a été orientée par la présence de signes d'appel urinaire. Cet examen paraclinique a été effectué dans 4 épisodes, soit 10,26% des cas, le résultat est revenu normal dans 1 cas et a révélé des anomalies dans 3 épisodes : une infection à *Escherichia coli* résistante aux C3G, une infection à *Klebsiella pneumoniae* sensible aux C3G et un ECBU contaminé par une infection de proximité (candidose anale).

Une seule patiente a bénéficié d'une coproculture justifiée par la présence de diarrhée glaireuse associée à des vomissements, le prélèvement est revenu stérile.

Les autres prélèvements microbiologiques ont été réalisés chez une seule patiente, il s'agissait d'un prélèvement cutané d'un abcès parotidien fistulisé à la peau et dont le résultat s'est révélé stérile.

4. Profil microbiologique :

Dans notre série, et à partir des résultats de tous les prélèvements microbiologiques réalisés, les Staphylocoques à coagulase négative isolés, comprenant 3 espèces (*hominis*, *haemolyticus* et *epidermidis*) étaient majoritairement représentés (n=5), suivis par le *Klebsiella pneumoniae* et l'*Enterobacter cloacae* retrouvés chacun dans 3 et 2 prélèvements respectivement.

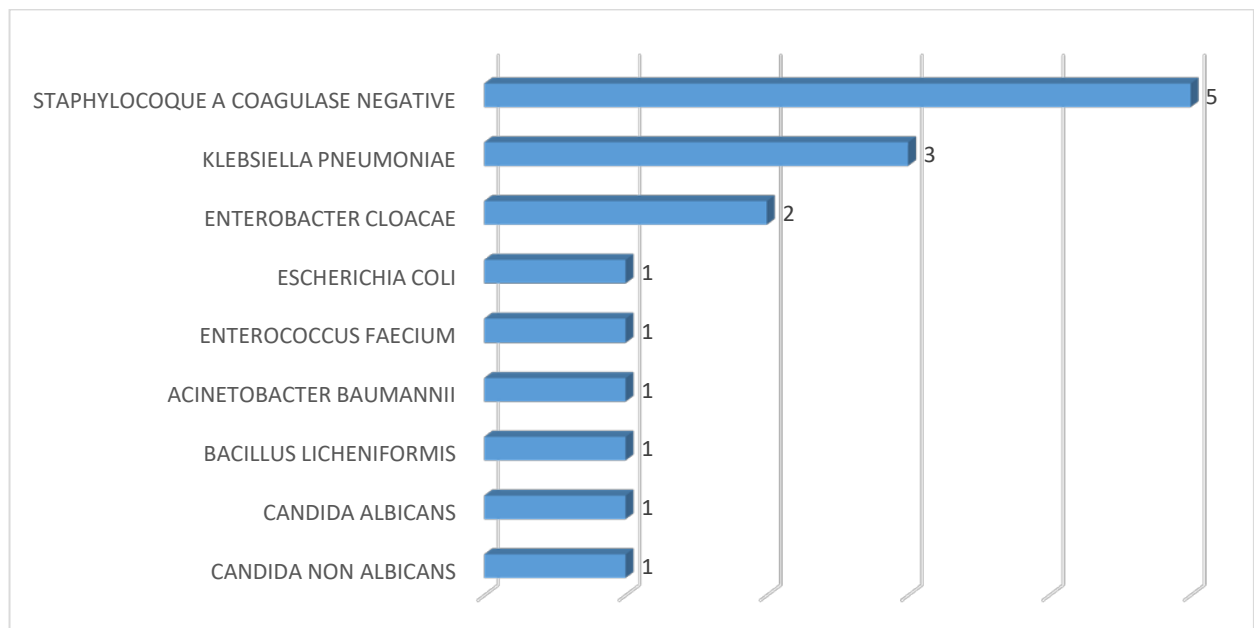


Figure 27 : Répartition des germes retrouvés par espèce tous prélèvements microbiologiques confondus

5. Biologie :

a. CRP :

Dans notre série, la CRP a été demandée chez tous nos patients hospitalisés, soit dans 30 épisodes. Le résultat n'est parvenu que dans 22 cas, soit 56,41% du total général des épisodes exploités, les 8 autres prélèvements n'ont pas pu être traités à cause de l'absence de réactif.

Sur les prélèvements reçus, le taux de ce marqueur a été élevé dans 100% des cas, avec une valeur moyenne de 166,36mg/l, et dépassant les 300mg/l dans 2 cas.

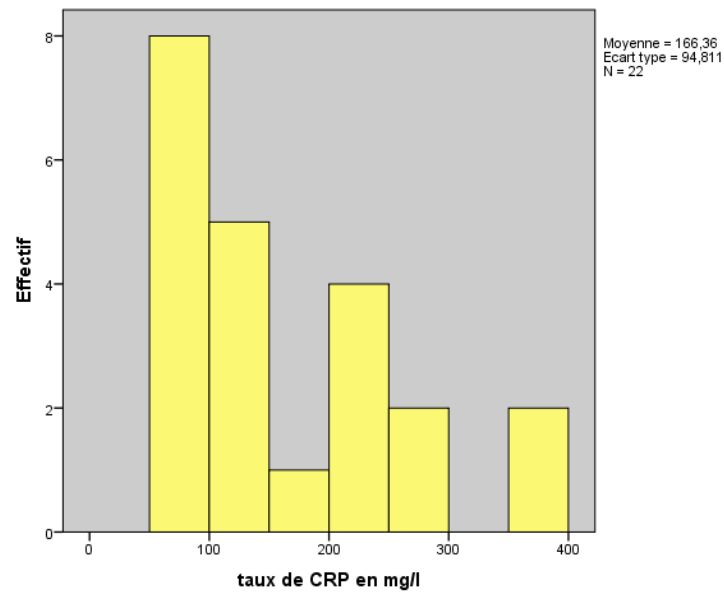


Figure 28 : Distribution du taux de CRP au sein de l'échantillon

6. Radiographie du thorax :

La radiographie du thorax a été réalisée chez 5 patients soit dans 12,82% des cas, elle s'est révélée sans anomalies dans 2 cas et a été anormale chez 3 patients. Elle a objectivé des opacités alvéolaires localisées bilatérales en faveur d'une pneumonie chez un patient, un syndrome infiltratif bilatéral dans un cas et une pleurésie bilatérale dans un autre.

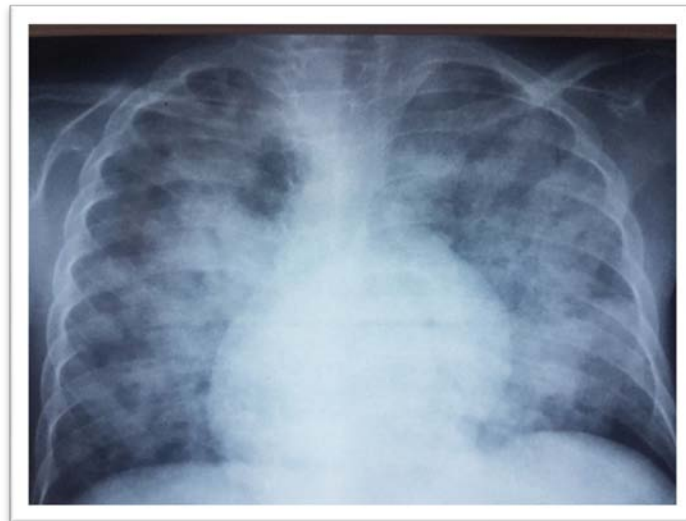


Figure 29 : Opacités alvéolaires bilatérales et disséminées en faveur d'une pneumonie massive qui a été cliniquement latente puis compliquée de décès chez un enfant de 6 ans



Figure 30 : Pleurésie bilatérale de moyenne abondance à gauche associée à un syndrome interstitiel

7. Sérologies virales :

Les sérologies virales ont été réalisées dans 64,10% des cas (n=25), elles ont été toujours négatives pour le VIH et l'HVC. Le profil sérologique de l'HVB était en faveur d'une vaccination contre le virus dans 16% (n=4) des cas et celui du CMV en faveur d'un contact antérieur avec le virus dans 20% (n=5) des cas.

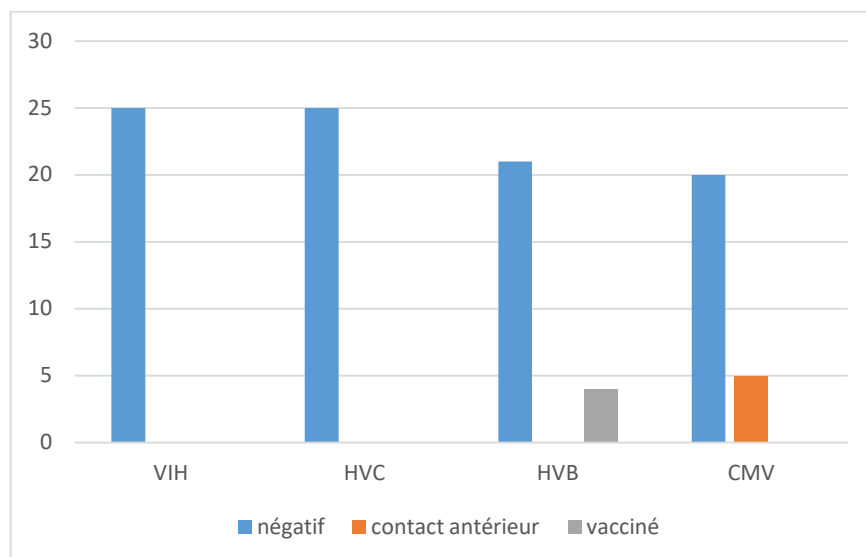


Figure 31 : Répartition du nombre d'épisodes selon le résultat des sérologies virales

V. Classification des neutropénies fébriles :

1. Délai d'installation de la fièvre:

Dans les épisodes qui ont évolué vers la guérison, la fièvre a compliqué la neutropénie dans un délai de moins de 48H jours dans la majorité des cas soit 67,67%, elle est survenue entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour dans 16,67% des épisodes et du 6^{ème} au 8^{ème} jour dans 3,33% des cas. Des valeurs limites ont été enregistrées chez certains patients, où la fièvre est arrivée tardivement au cours de l'évolution de la neutropénie au : 15^{ème} ; 27^{ème} ; 49^{ème} et 51^{ème} jour dans 4 cas différents.

Ce paramètre n'a pas pu être évalué dans 3 cas : une patiente qui a été perdue de vue pendant une longue période et qui s'est présentée fébrile et neutropénique à l'admission et deux autres malades qui sont suivis pour des pathologies non néoplasiques caractérisées par de longues durées de neutropénie avec des périodes de sortie d'aplasie quasi inexistantes.

Le délai moyen entre le début de la neutropénie et l'installation de la fièvre dans notre échantillon était de 6,1 jours, la valeur médiane était de 1 jour et l'écart type de 13,11 jours.

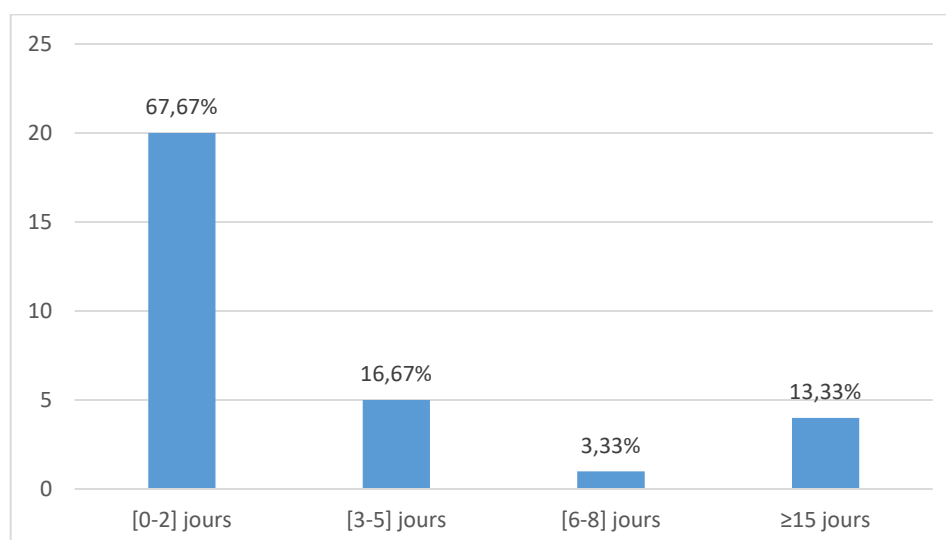


Figure 32 : Répartition du nombre d'épisodes selon le délai d'installation de la fièvre par rapport à la neutropénie

2. Durée de la neutropénie fébrile :

La durée de la neutropénie fébrile variait entre 1 et 11 jours dans notre échantillon, avec une moyenne de 4,06 jours et une médiane de 4 jours et un écart-type de 2,22 jours.

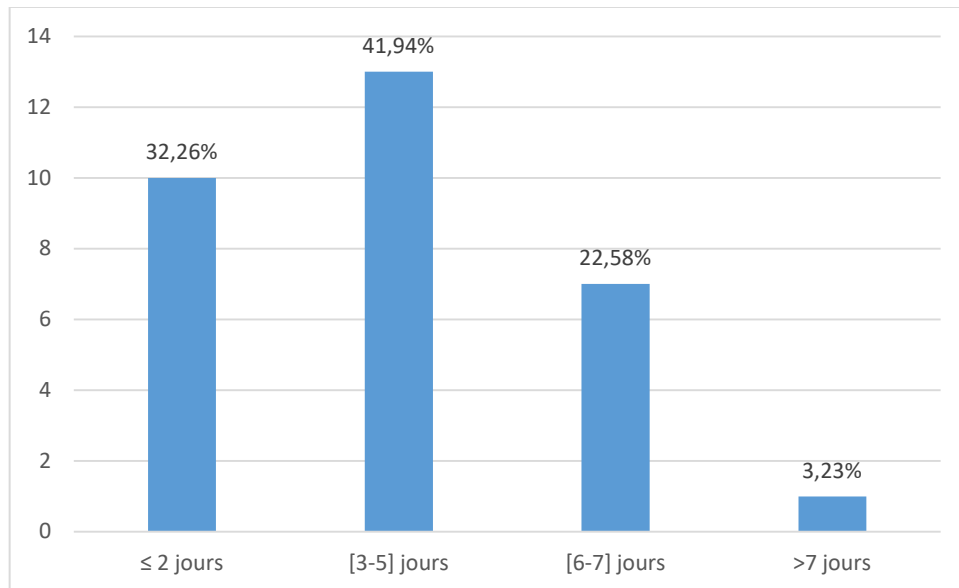


Figure 33 : Répartition du nombre d'épisodes selon la durée de la neutropénie fébrile

VI.Sites de l'infection :

Dans notre échantillon, le plus souvent, une étiologie de l'épisode fébrile a pu être identifiée, fondée sur le résultat d'examens paracliniques microbiologiques ou radiologiques, ou sur la base de renseignements cliniques. Ainsi, les fièvres microbiologiquement ou radiologiquement documentées représentent 46,15% (n=18) des cas, les fièvres cliniquement documentées (FCD) sont à l'origine de 20,51% (n=8) des épisodes, tandis que, dans 33,33% (n=13) des cas, l'étiologie de la fièvre était indéterminée (FOI).

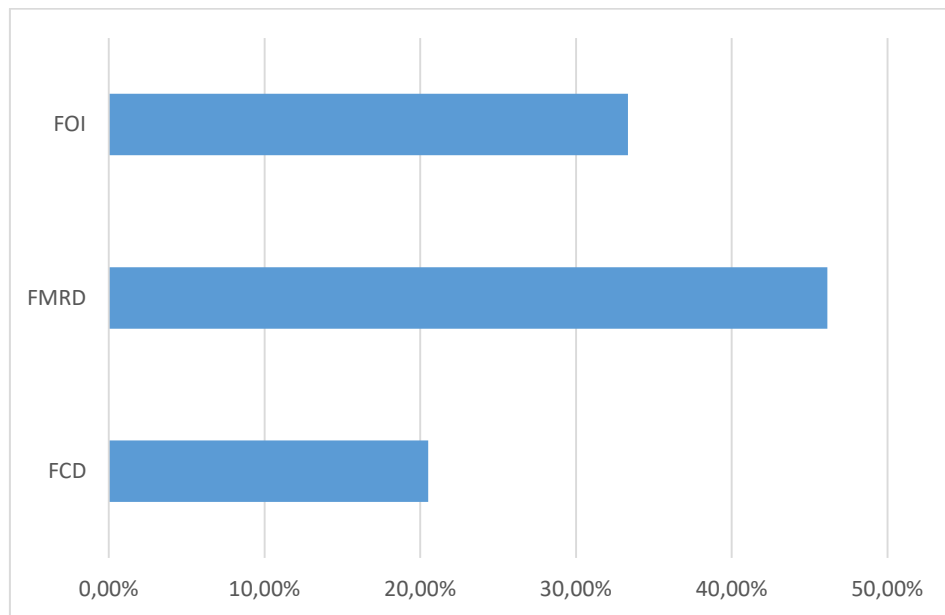


Figure 34 : Classification des épisodes de l'échantillon selon l'étiologie présumée

VII. Traitement :

1. Antibiothérapie initiale :

L'antibiothérapie de 1^{ère} intention a été une association médicamenteuse dans la totalité des cas.

Une bithérapie à base de ceftriaxone et gentamycine a été privilégiée dans 84,62% des cas (n=33). D'autres associations ont été préconisées, notamment l'ajout du métronidazole à la bithérapie faite de ceftriaxone et gentamycine, et ce dans 7,69% des cas –cette attitude a été motivée par la constatation d'un abcès parotidien dans 2 cas et par la mise en évidence de diarrhées glaireuses dans l'autre– ou encore, d'emblée, l'administration d'imipénème+ amikacine notée dans 5,13% des cas (n=2). En outre, la bithérapie faite de ceftazidime+ amikacine a été l'antibiothérapie de 1^{ère} intention dans 2,56% des épisodes (n=1). Ces 2 associations ont été privilégiées chez des enfants sujets à une récurrence de neutropénie fébrile et hospitalisés pour de longues durées.

Les patients de notre étude ont reçu les molécules d'ATB de 1^{ère} intention pendant une durée moyenne de 9,35 jours avec un écart type de 8,25 jours et des valeurs allant de 1 jour à 35 jours.

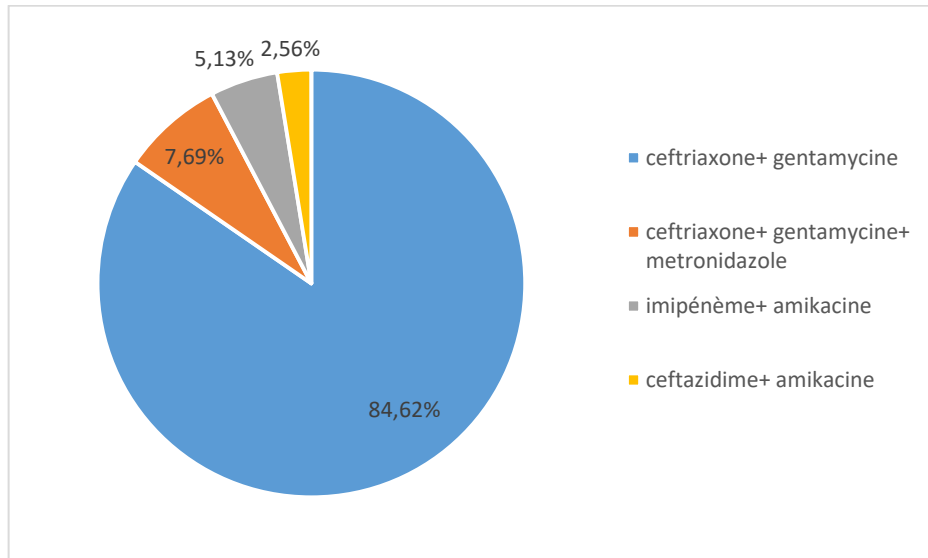


Figure 35 : Répartition des épisodes selon les molécules d'antibiotiques utilisés en 1ère intention

L'antibiothérapie de 1^{ère} intention seule a été suffisante pour traiter 69,23% (n=27) des épisodes de neutropénie fébrile de nos patients.

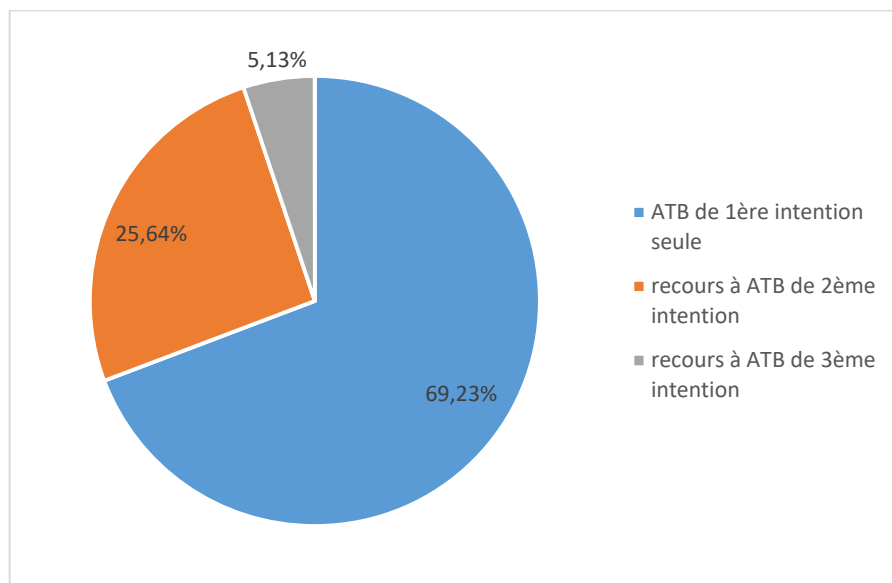


Figure 36 : Répartition des épisodes selon les paliers d'antibiotiques utilisés

L'antibiothérapie de 1^{ère} intention a été reçue immédiatement en hospitalisation dans 53,85% des épisodes (n=21), entièrement en ambulatoire dans 28,21% des cas (n=11) et initiée en ambulatoire puis poursuivie en hospitalisation dans 17,95% des cas (n=7) par manque de place au service.

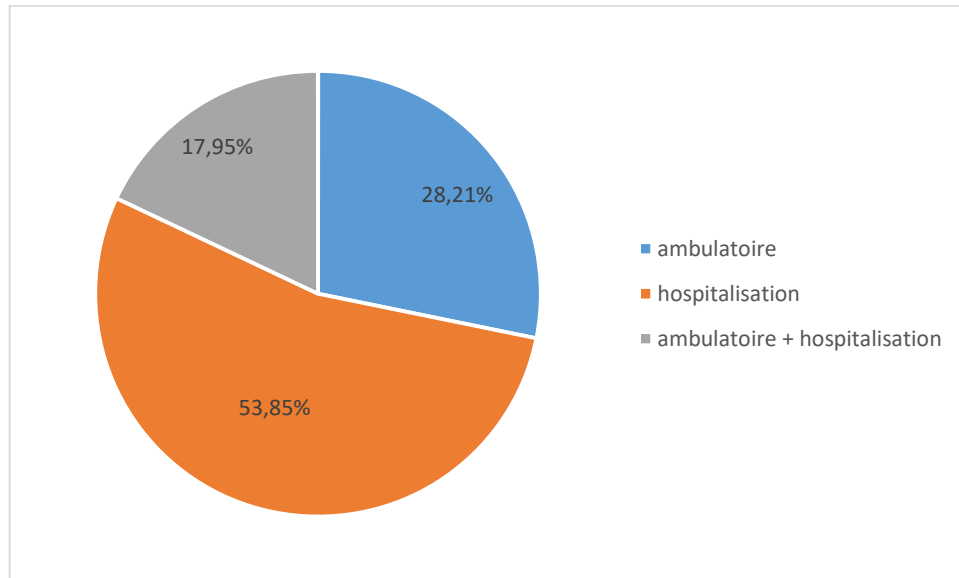


Figure 37 : Répartition des cas selon le lieu de traitement de l'épisode fébrile

2. Changement d'antibiothérapie :

Le recours à l'ATB de 2^{ème} intention s'est fait dans 12 épisodes, soit 30,77% des cas et a été justifié par la persistance de la fièvre sans amélioration clinique en absence de documentation microbiologique. Elle a été introduite à H48 dans la majorité des cas (n=10) soit 25,64% du total général des épisodes, et uniquement chez 2 patients soit dans 5,13% des cas au 5^{ème} jour de traitement.

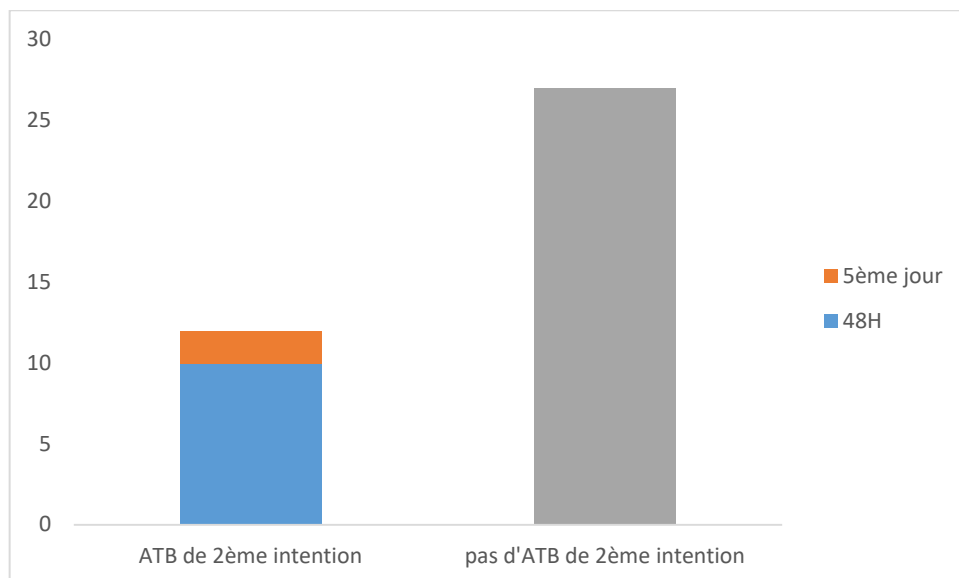


Figure 38: Répartition des épisodes selon le jour d'introduction de l'antibiothérapie de 2ème ligne

Chez les patients ayant nécessité une antibiothérapie de 2nde ligne, l'association de l'imipénème et amikacine était de mise dans 75% des cas (n=9), la monothérapie a été privilégiée par le remplacement de l'antibiotique initial par de la ceftazidime ou par du métronidazole dans respectivement 16,67% (n=2) et 8,33% (n=1) des cas.

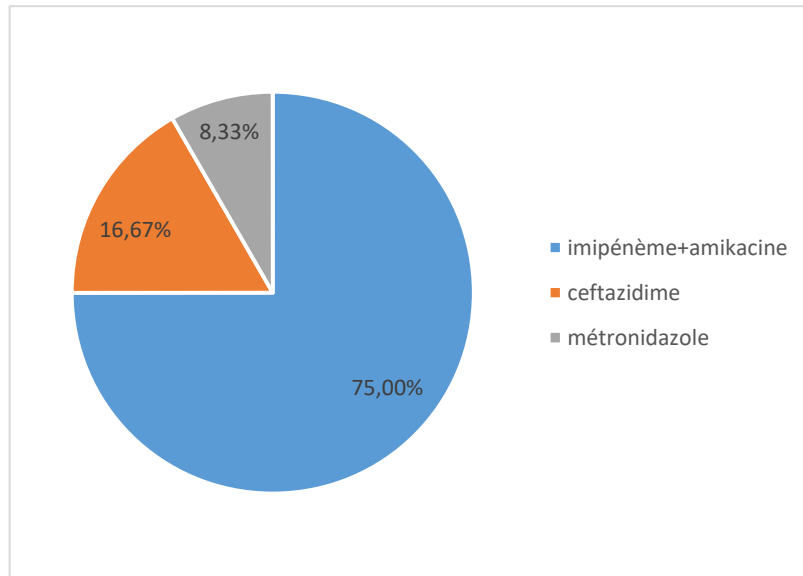


Figure 39 : Représentation des molécules de l'antibiothérapie de 2^{ème} intention au sein de l'échantillon

Une antibiothérapie de 3^{ème} intention a été utilisée seulement chez deux patients soit 5,13% des cas. Elle a été à base d'imipénème et amikacine dans un cas et imipénème seul dans l'autre et a été administrée chez des patients ayant reçu de la ceftazidime en monothérapie en traitement de 2^{ème} intention.

L'utilisation d'un glycopeptide n'a été indispensable que dans 25,64% des cas (n=10), la molécule privilégiée étant la vancomycine employée chez 7 patients tandis que la teicoplanine a été utilisée chez 3 patients.

La durée moyenne de traitement par un glycopeptide chez les patients de notre échantillon était de 11,8 jours avec un écart type de 7,61 jours et des valeurs oscillant entre 1 et 23 jours. Dans tous les épisodes, le traitement antibiotique a été arrêté après une apyrexie de plus de 3 jours et un taux de PNN ≥ 500 el/mm³.

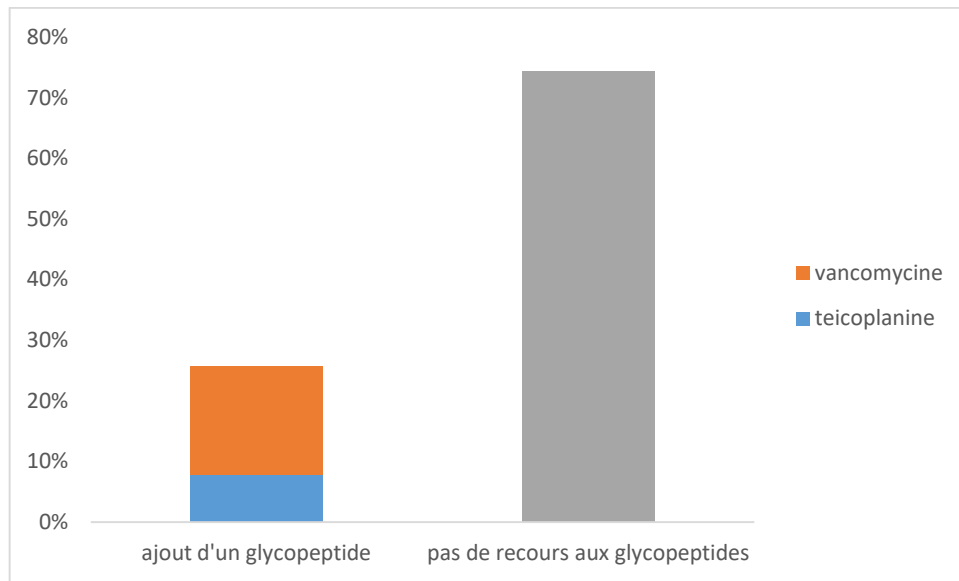


Figure 40 : Répartition des épisodes selon le recours aux glycopeptides et les molécules utilisées

3. Antifongique :

L'adjonction d'un traitement antifongique a été adoptée dans 30,77% des cas (n=12). Les molécules utilisées étaient le voriconazole ou le fluconazole, selon la disponibilité à l'hôpital, administré chez respectivement 7 et 5 patients.

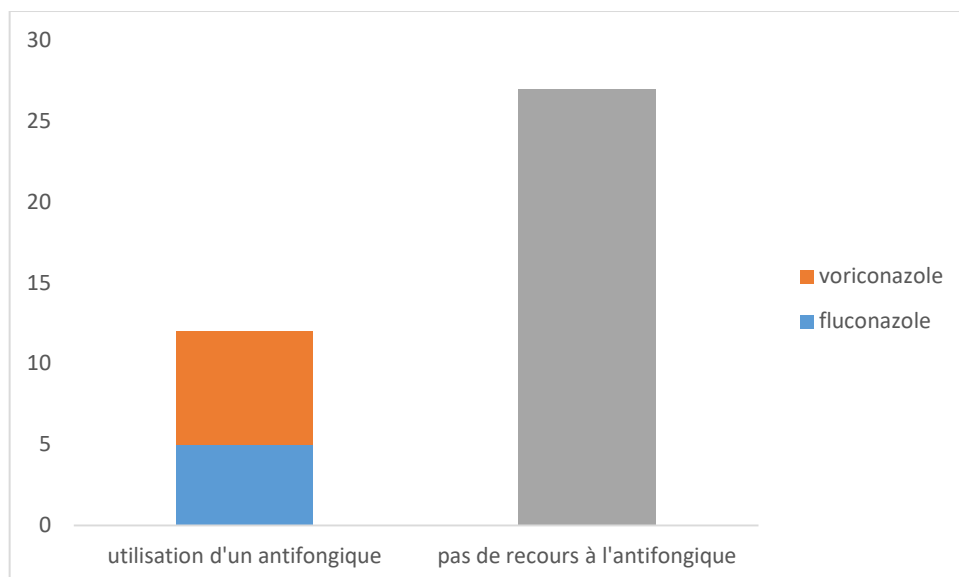


Figure 41 : Répartition des épisodes selon le recours à l'antifongique et ses molécules

L'antifongique a été administré le plus souvent après le 5^{ème} jour (75%, n=9), et de façon empirique devant la persistance de la fièvre sans documentation microbiologique. Lorsque ce traitement a été introduit avant le 5^{ème} jour (25%, n=3), il était, dans la majorité des cas (n=2), justifié par une documentation microbiologique à *Candida*.

La durée moyenne de traitement par un antifongique était de 8,25 jours avec un écart type de 6,64 jours et des valeurs variant entre 1 et 27 jours.

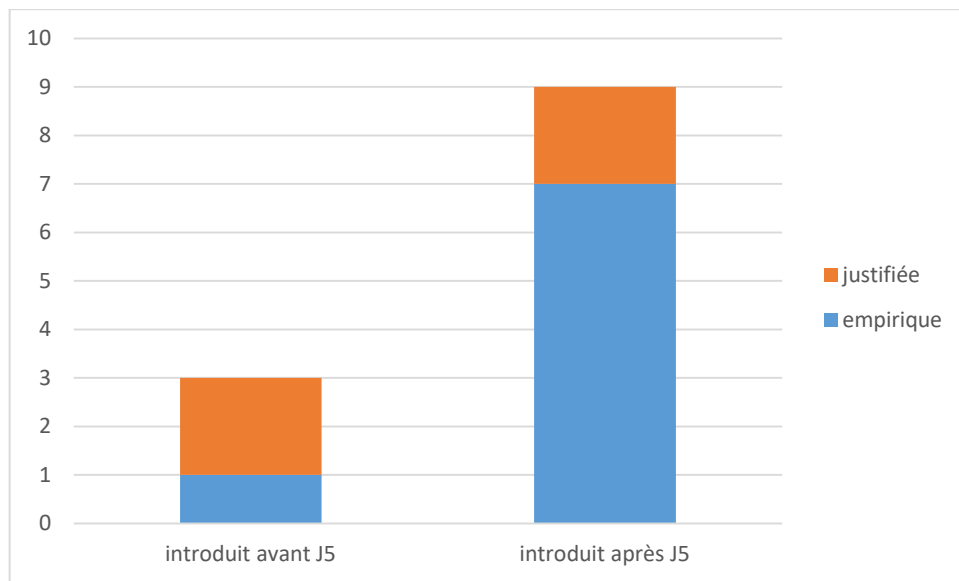


Figure 42 : Correspondance du jour d'introduction de l'antifongique et de son motif

4. Antiviral :

Le traitement antiviral n'a pas été utilisé chez les patients de notre échantillon, car aucune infection virale n'a été diagnostiquée.

5. Antibioprophylaxie :

Un seul cas bénéficia d'une antibioprophylaxie qui est utilisée uniquement chez les patients traités pour LAM par le protocole AML 2011 selon un schéma pré établi.

6. Hygiène :

L'hygiène locale et surtout celle des mains est fortement recommandée dans le SHOP. Elle est assurée par la mise à disposition des patients, personnel soignant et accompagnants de solutions hydro-alcooliques aussi bien dans les chambres que dans les couloirs.

En prophylaxie contre la mucite, des bains de bouche sont conseillés au SHOP, ils ont été prescrits dans 15,38% des épisodes. Le produit utilisé était une solution aqueuse sursaturée, de composition électrolytique : CAPHOSOL®. En son absence, une solution reconstituée par mélange de sérum bicarbonaté à 1,4%, sérum salé à 0,9% et antifongique a été préconisée.

La mucite a été retrouvée dans 10,26% des cas. Les patients ayant développé une mucite représentent uniquement 12,12% de ceux n'ayant pas bénéficié de bains de bouche prophylactiques, alors qu'en utilisant du Caphosol®, il n'a été noté aucun cas de mucite.

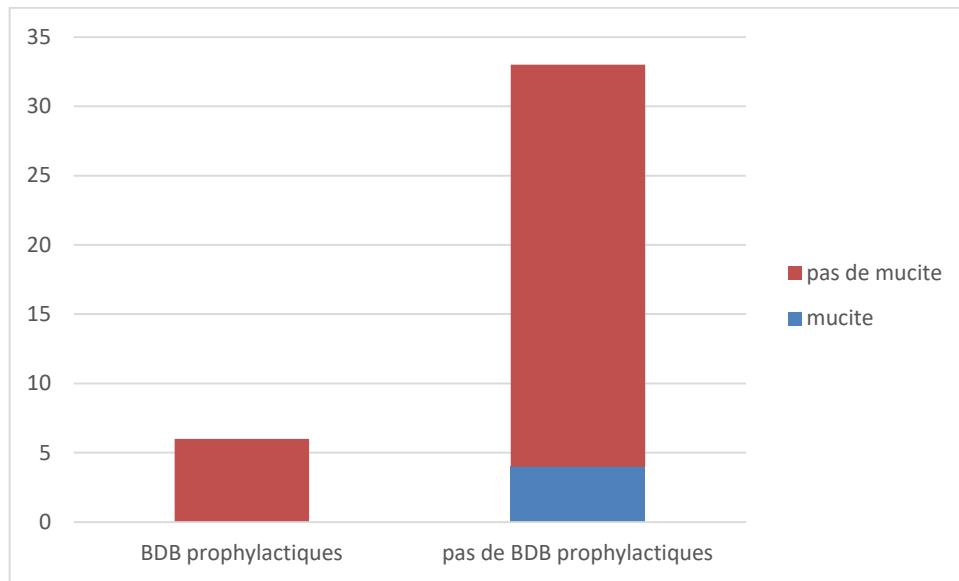


Figure 43 : Taux d'utilisation des bains de bouche prophylactiques au sein de l'échantillon et leur correspondance avec la mucite

VIII. Evolution :

1. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation pour neutropénie fébrile dans notre échantillon était de 17,76 jours.

Dans presque la moitié des épisodes (40%, n=12), elle était comprise entre 8 et 15 jours. Les patients étant hospitalisés pendant moins de 8 jours ou entre 15 jours et 1 mois représentent un cinquième des cas pour chaque tranche ; et 16,67% des épisodes ont été pris en charge au service pendant plus d'un mois.

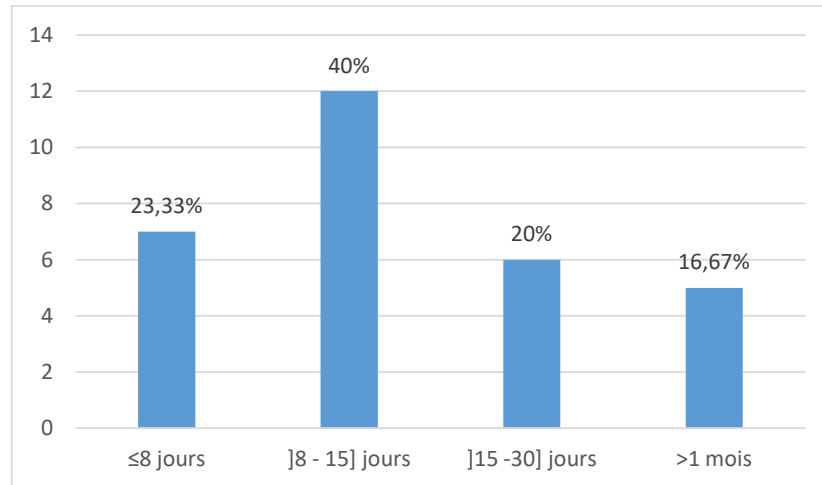


Figure 44 : Répartition du nombre d'épisodes selon la durée d'hospitalisation

2. Délai d'apyrexie :

La fièvre a duré en moyenne 4,18 jours chez nos patients ayant évolué favorablement (n=33), avec un écart type de 2,11 jours et des variations des valeurs allant de 2 à 11 jours.

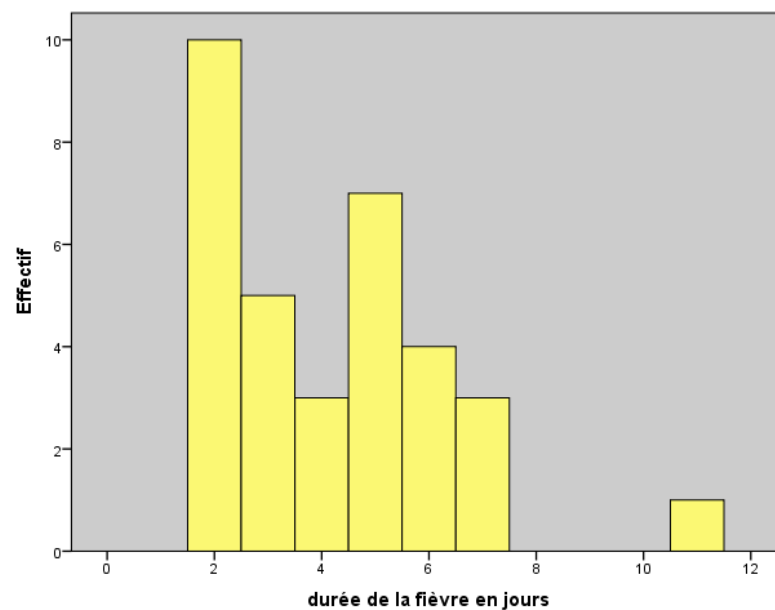


Figure 45 : Distribution du nombre d'épisodes guéris selon la durée de la fièvre

Dans notre série, l'apyrexie a été obtenue dès 48H dans 30,3% des cas, dès le 5^{ème} jour dans 45,45% des épisodes et après 5 jours dans 24,24% des cas.

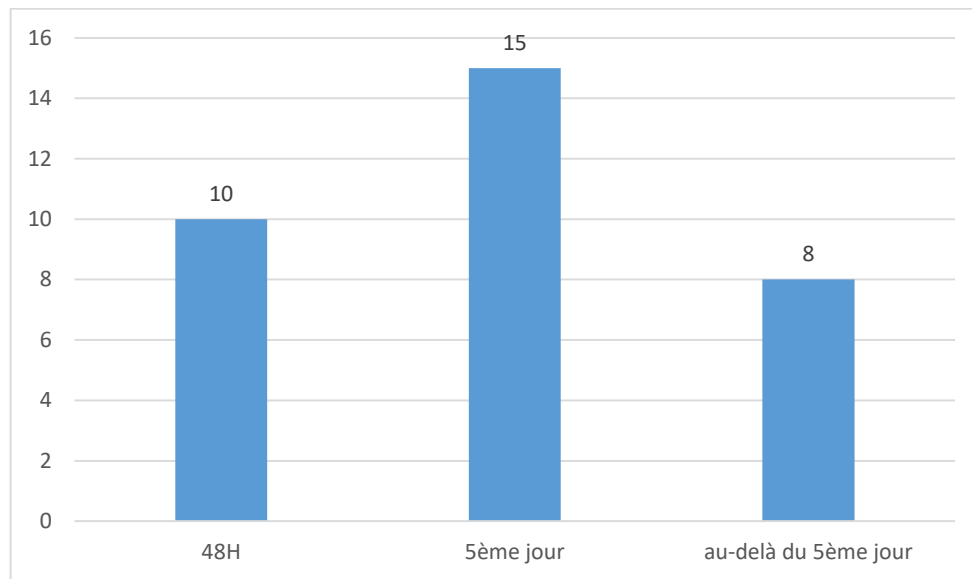


Figure 46: Représentation de la durée de la fièvre par paliers au sein de l'échantillon

Les épisodes qui ont été marqués par une apyrexie dès 48H sont survenus chez des patients suivis pour tumeur solide dans 12% des cas et pour hémopathie maligne dans 15% des cas. Ceux dont la fièvre a duré jusqu'au 5^{ème} jour représentent dans 24% des cas des hémopathies malignes et dans 18% des tumeurs solides et quand l'apyrexie s'est installée au-delà du 5^{ème} jour, il s'agissait dans 18% des cas d'hémopathies malignes et dans 6% de tumeurs solides.

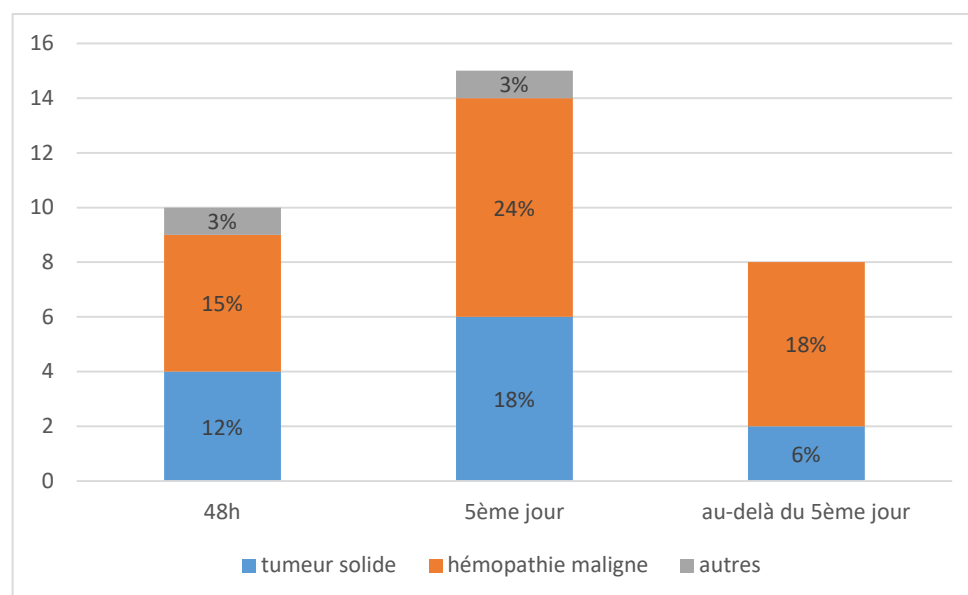


Figure 47 : Répartition du nombre de cas selon le délai d'apyrexie et le type de la maladie sous-jacente

3. Durée de la neutropénie :

Les neutropénies de longue durée (>7j) dominent chez nos patients (n= 35 épisodes) alors que les neutropénies courtes (<7j) représentent une minorité (n=2 épisodes).

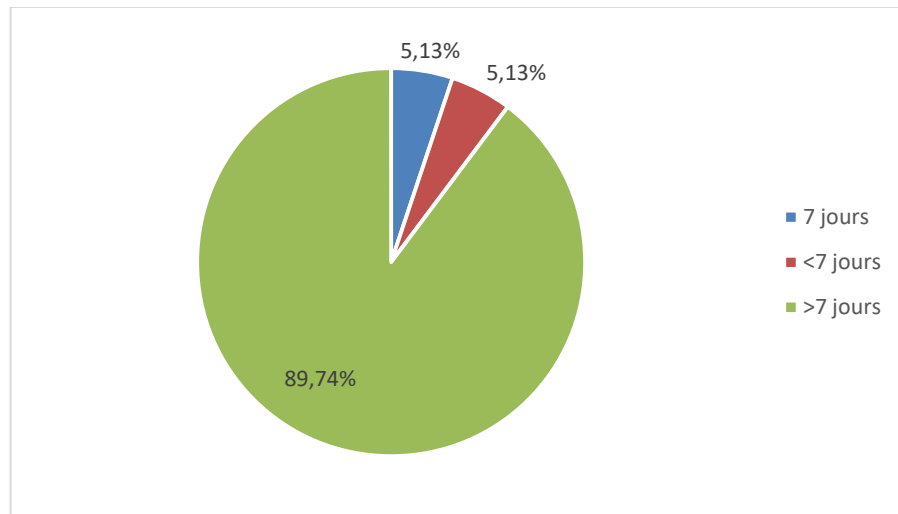


Figure 48 : Répartition des cas en fonction de la durée de la neutropénie

4. Décès :

L'évolution a été favorable dans la majorité des épisodes (n=33), et a été marquée par la survenue du décès chez 6 patients ; lequel est survenu suite à l'aggravation de l'infection par l'installation d'un choc septique dans un délai moyen de 14,5 jours.

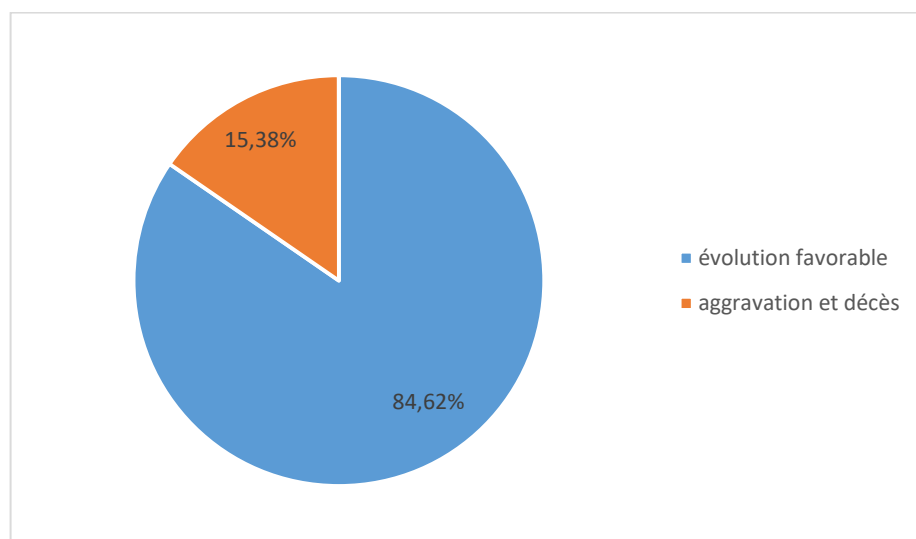


Figure 49 : Représentation de l'évolution des patients

a. Délai :

Le décès est survenu chez nos patients entre le 1^{er} et le 35^{ème} jour, la moyenne étant de 14,5 jours et l'écart type de 13,83 jours.

b. Causes :

Les circonstances de décès des 6 patients de notre échantillon se présentent comme suit :

- Chez 2 malades, une instabilité hémodynamique inaugurale et réfractaire aux mesures thérapeutiques entreprises a conduit au décès précoce, dans les premières 48H d'admission.
- Chez 4 patients, nous avons conclu à un échec thérapeutique et ce, devant la persistance de la fièvre sans documentation microbiologique et malgré l'escalade thérapeutique adoptée dans la stratégie empirique.

c. Pathologies sous-jacentes :

Chez les patients décédés, les pathologies sous-jacentes se distribuaient comme suit :

- Un seul patient était suivi pour sarcome d'Ewing métastatique en phase de traitement palliatif,
- Deux enfants étaient suivis pour LAM, l'un en rechute et l'autre en traitement de 1^{ère} ligne, en phase d'induction du protocole AML 2011,
- Trois malades souffraient de LAL, tous en traitement de 1^{ère} ligne : deux d'entre eux mis sous Marall2006/RS en phase de réinduction et un seul patient traité par Marall2006/RE en préphase.

Tableau III : Circonstances de survenue des décès

	Pathologie sous-jacente	Durée neutropénie	Délai*	Causes
n°1	LAL	58j	35j	Pneumonie radiologiquement confirmée
n°2	LAM	18j	14j	--
n°3	LAL	1j	1j	État hémodynamique réfractaire au traitement Pleurésie bilatérale
n°4	LAM	25j	27j	Sepsis à <i>Staphylococcus epidermis</i>
n°5	LAL	10j	2j	État hémodynamique réfractaire au traitement Sepsis à <i>Klebsiella pneumoniae</i>
n°6	Sarcome d'Ewing	9j	8j	Sepsis à <i>Enterococcus faecum</i>

*délai du décès par rapport au début de la fièvre

IX. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques ont été établis à travers la comparaison de deux groupes : le premier incluant les épisodes de neutropénie fébrile qui ont évolué vers la guérison (n=33) et le deuxième comportant les épisodes ayant abouti au décès du patient (n=6). La comparaison a été effectuée par le biais de l'étude de l'effectif de chaque groupe par rapport aux valeurs des différentes variables qui seraient impliquées dans le pronostic.

1. Influence de la pathologie sous-jacente sur l'évolution :

Les épisodes survenus dans le cadre d'hémopathies malignes ont évolué dans 20,83% (n=5) des cas vers le décès et dans 79,17% (n=19) des cas vers la guérison. En revanche, dans le groupe de tumeurs solides, le décès représente 7,69% (n=1) des cas tandis que la guérison 92,31% (n=12) des cas.

De surcroît, sur les 6 décès recensés dans notre étude : 83,33% (n=5) ont été observés chez des enfants souffrant d'hémopathies malignes alors que 16,67% (n=1) se sont produits dans le cadre de tumeurs solides.

Néanmoins, il n'a pas été noté de relation statistiquement significative entre ces deux variables à savoir entre le type de la tumeur et l'évolution vers le décès ($p=0.301$).

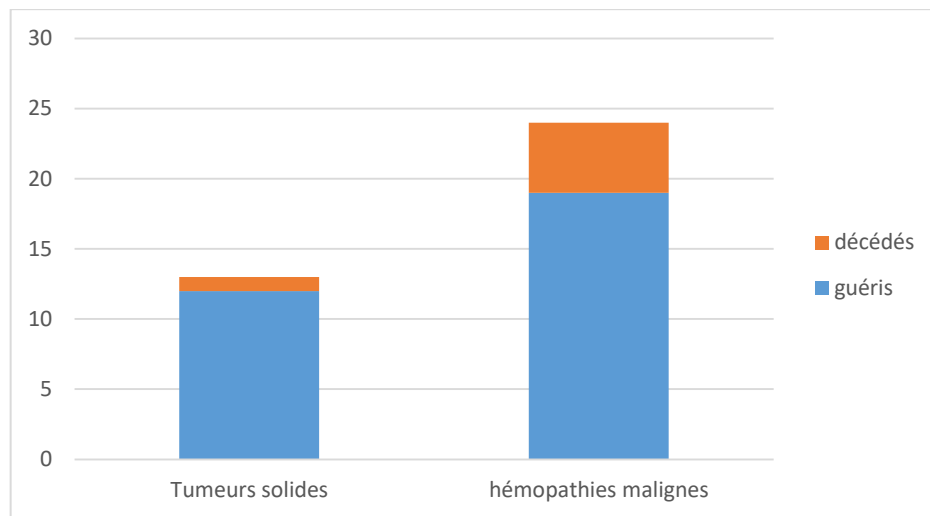


Figure 50 : Comparaison de l'évolution des épisodes selon le type de la tumeur au niveau de l'échantillon

Les patients souffrant de LAM ont évolué vers la guérison dans 71,4% des cas ($n=5$) et vers le décès dans seulement 28,6% des cas ($n=2$).

La LAM représente 33,3% ($n=2$) des décès de notre échantillon alors que les 66,7% ($n=4$) restants sont dus à d'autres pathologies.

Il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre la LAM et la survenue du décès au cours de l'épisode infectieux dans notre échantillon ($p=0,286$).

2. Influence du foyer infectieux sur l'évolution :

Les épisodes de fièvre microbiologiquement documentée (FMRD) ont évolué dans 27,78% des cas ($n=5$) vers le décès, la guérison a été observée dans 72,22% des cas ($n=13$), en outre, les FMRD représentent 83,3% du total des décès de notre étude.

La relation entre l'existence d'une FMRD et la survenue du décès a été statistiquement significative ($p=0,047$). Ainsi, les enfants chez qui une documentation microbiologique ou radiologique est positive ont 5,83 fois plus de risque de décéder suite à l'épisode infectieux par rapport aux patients ne bénéficiant d'aucune documentation microbiologique ou radiologique ($RR=5,83$).

En cas de fièvre cliniquement documentée (FCD), le décès est survenu dans 12,5% des cas (n=1), la guérison dans 87,5% des cas (n=7). La FCD représente 16,7% des décès.

Il n'existe pas de relation statistiquement significative entre la documentation clinique de l'épisode infectieux et l'évolution vers le décès (p=0,8).

Aucun de nos patients dont l'épisode infectieux a été étiqueté FOI n'est décédé. Il est noté une relation statistique peu significative entre l'absence de documentation clinique, microbiologique ou radiologique et l'évolution favorable du patient (p=0.06), si bien que, en cas de FOI, le patient a 1,3 chance d'évoluer favorablement.

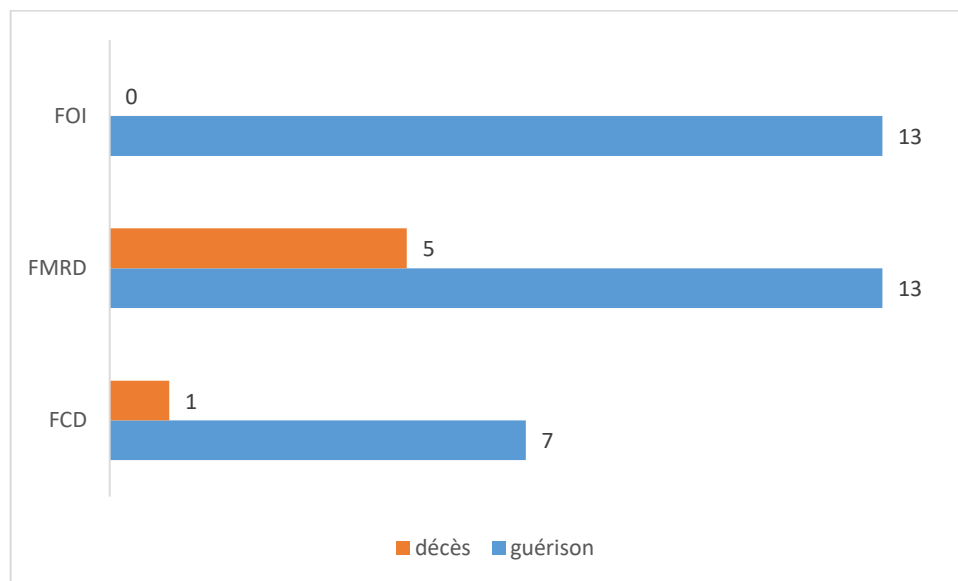


Figure 51 : Comparaison de l'évolution chez les différentes classes étiologiques

3. Influence d'une pneumonie cliniquement ou radiologiquement documentée sur l'évolution :

Ont été considérés comme patients présentant une pneumonie, tous les malades chez qui une image radiologique confirmant le diagnostic a été objectivée, et ceux présentant un tableau clinique fortement suspect d'une atteinte pneumonique.

Au cours des épisodes durant lesquels les patients ont développé une pneumonie, 50% (n=2) ont évolué vers la guérison et l'autre moitié vers le décès. En contrepartie, en absence de stigmates d'infection respiratoire basse pulmonaire, nos patients ont guéri dans 88,6% (n=31) des cas et le décès a été rencontré dans uniquement 11,4% (n=4) des épisodes.

La pneumonie a constitué 66,66%(n=4) des décès de notre série.

Il a été retrouvé une relation statistiquement significative entre l'atteinte pulmonique et l'évolution péjorative du patient ($p=0,043$), telle que : l'existence d'une pneumonie chez le patient augmenterait le risque de décès de 4,37 fois.

4. Influence de la présence d'un cathéter veineux central sur l'évolution :

Sur la totalité des épisodes inclus dans notre étude (39), 7,69% ($n=3$) se sont déroulés chez des patients porteurs de cathéters veineux centraux alors que dans 92,31% ($n=36$) des cas, l'abord veineux a été périphérique.

La majorité (66,67%) des épisodes survenus chez des patients bénéficiant d'un KTC ont abouti au décès et seulement 33,33% de ces épisodes ont guéri. Les patients porteurs d'un KTC représentent 33,33% ($n=2$) des décès. La relation entre l'existence d'un KTC chez le malade et l'évolution vers le décès a été significative statistiquement dans notre échantillon ($p=0,010$). L'estimation du risque a révélé que le risque relatif d'évoluer vers le décès chez un patient ayant un KTC était de l'ordre de 6.

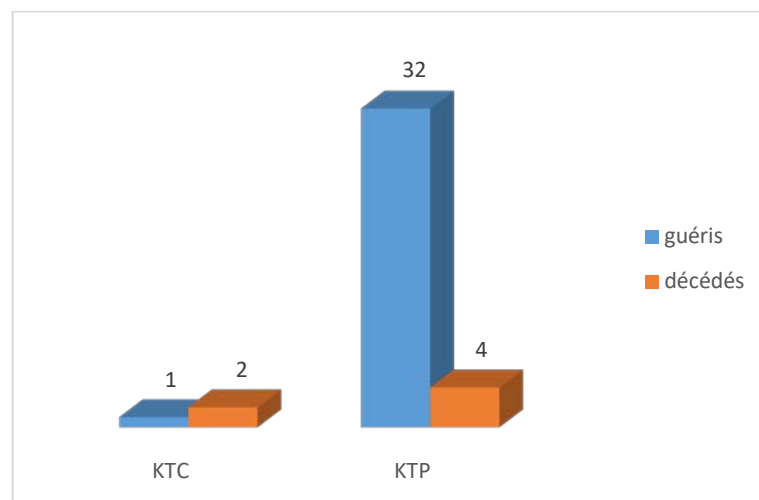


Figure 52 : Représentation de l'évolution selon le type d'abord veineux

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

La survenue d'une neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente et grave de la chimiothérapie anticancéreuse [6]. En effet, l'utilisation de traitement cytotoxique de plus en plus intensif en milieu de cancérologie a entraîné une augmentation du nombre des malades neutropéniques pris en charge [7]. Ainsi, chez l'adulte, l'incidence est voisine de 6 à 8 % lors d'une chimiothérapie conventionnelle et peut atteindre 40% chez les patients recevant une chimiothérapie intensive [5]. En pédiatrie, ce taux(25 à 40%) est facilement atteint avec de la chimiothérapie conventionnelle[2]. Par ailleurs, plus de 80% des individus atteints d'hémopathie maligne développent une neutropénie fébrile durant au moins un cycle de chimiothérapie. Cette forte incidence et la prédisposition accrue à la fièvre et à la neutropénie chez la population pédiatrique découle d'une altération de l'immunité innée et adaptative, ce qui explique le risque élevé de morbidité et de mortalité suite à l'infection chez les patients d'oncologie pédiatrique subissant une chimiothérapie.[8]

Dans notre série, nous avons procédé à l'évaluation de la fréquence de la neutropénie fébrile au sein des admissions urgentes de l'hôpital de jour, qui s'est avérée de l'ordre de 10%. De ce fait, la NF constitue 10% des urgences admises par notre unité d'HDJ et ce, dans la limite des heures et jours ouvrables. Ce taux, qui peut sembler faible, est justifié par l'existence d'une grande variété de situations d'urgences en HOP : métaboliques, neurologiques, et hématologiques, dominées par le syndrome hémorragique qui représente 36% des motifs de consultation d'urgence. De plus, ce résultat demeure comparable à celui retrouvé dans une étude menée au service d'HOP de Rabat où la fièvre est le motif de consultation à l'unité d'urgence dans 17,23% des cas[9].

II. Age :

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

Tableau IV : Répartition de l'âge dans les séries

Série	Moyenne	Médiane	Intervalle
Mohib, Maroc 2013 [10]	4,9 ans	–	3mois–15 ans
Al Omar, Jordanie 2013 [11]	7,1 ans	6 ans	1an –19 ans
Özdemir, Turquie 2016[12]	7,2 ans	–	1,5an –16,5ans
Le Carrer, France 2014 [6]	–	7,2 ans	4mois–23,5 ans
Mian, Arkansas USA 2012[13]	–	12 ans	2ans –21 ans
Petty, Chicago USA 2016[14]	–	9 ans	–
Notre série	9,14 ans	9,66 ans	5mois–17,66ans

III. Pathologie sous-jacente:

L'incidence et la gravité des neutropénies fébriles s'accroissent lors la prise en charge de pathologies hématologiques, notamment avec le traitement d'une LAL ou d'un lymphome. Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines. La chimiothérapie des tumeurs solides, en revanche, entraîne des neutropénies de courte durée (3–7 jours) et donc ces dernières sont moins susceptibles de favoriser la survenue de l'infection.[10]

La neutropénie est survenue dans notre étude dans presque 2/3 des cas chez des enfants souffrant d'une hémopathie maligne, alors que seulement 1/3 des épisodes se sont déroulés chez des patients suivis pour tumeurs solides. Cette constatation pourrait être due à plusieurs facteurs : D'une part, les hémopathies malignes sont plus fréquentes chez l'enfant ; d'une autre, cette condition multiplie les occasions de situation de neutropénie, d'autant plus que le syndrome infectieux et particulièrement la fièvre fait partie du tableau d'insuffisance médullaire qui est à la base du diagnostic clinique de ces pathologies. En effet, la neutropénie fébrile dans les hémopathies malignes n'est pas uniquement causée par la chimiothérapie, elle peut se voir également dans un contexte d'envahissement médullaire par les blastes. Par ailleurs, la chimiothérapie correspondante cible les cellules hématologiques et conduit plus fréquemment à la neutropénie.

Tableau V : Distribution des hémopathies malignes et des tumeurs solides dans les différentes séries

Série	Hémopathies malignes (n -%)	Tumeurs solides (n -%)
Hodgson-Viden et al, Canada, 2005[15]	70 -55,1%	57 -44,9%
Mian et al, USA, 2012[13]	16 -44,4%	20 -55,6%
Le Carrer et al, France, 2014[6]	77 -53,4%	67 -46,6%
Mohib, Maroc, 2013[10]	45 -51,1%	43 -48,9%
Das et al, Inde, 2016[16]	367 -88,6%	47 -11,4%
Mahmud et al, Pakistan, 2004[2]	30 -60%	20 -40%
Miedema et al, Pays-Bas, 2012[17]	107 -69%	35 -22%
Agyeman et al, Suisse, 2011[18]	129 -62,6%	77 -37,37%
Hakim et al, USA, 2009[19]	22 -66%	116 -34%
Al Omar et al, Jordanie, 2013[11]	73 -66,9%	36 -33,02%
Notre série	24 - 61,54%	13 -33,33%

1. Hémopathies malignes :

La répartition des types d'hémopathies malignes dans notre échantillon est légèrement différente des études dont le taux d'hémopathies malignes par rapport aux tumeurs solides est similaire au notre et exposées dans le tableau VI. La fréquence observée des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) dans ces études atteint presque les 50%, les lymphomes occupent en général 10% de l'échantillon et la représentation des leucémies aigues myéloblastiques (LAM) reste assez variable : de 1,8 à 15%. Cependant, dans notre série, les LAL représentent moins du tiers des cas (27%) au profit d'une augmentation du taux de LAM par rapport aux autres études (19%), et la fréquence des lymphomes leur est relativement comparable 16%.

Nos résultats, bien que distincts, restent justifiés par les données de la littérature, qui confirment la fréquence accrue de survenue de la neutropénie fébrile chez les patients atteints de LAM, probablement à cause des thérapies intensives adoptées, utilisant des molécules agressives comme l'aracytine à haute dose et ciblant les lignées myéloïdes électivement, entraînant par ce biais de longues durées de neutropénie profonde, et prédisposant ainsi ces enfants à des complications infectieuses et en particulier à leur répétition[20].

Tableau VI : Fréquence des hémopathies malignes dans les séries

Série	Hémopathies malignes							
	Leucémies aiguës				Lymphomes			
	LAL		LAM		LMNH*		MDH*	
Notre série	10	27,03%	7	18,92%	6	16,21%	1	2,70%
Mohib, Maroc, 2013 [10]	23	26,13%	0	0%	18	20,45%	4	4,54%
Al Omar, Jordanie, 2013 [11]	60	55%	2	1,8%	11	10,1%	–	
Le Carrer, France, 2014 [6]	40	27,77%	9	6,25%	28	19,44%	–	
Agyeman, Suisse, 2011 [18]	90	44%	23	11%	16	8%	–	
Miedema, Pays-Bas, 2012 [17]	69	48,59%	22	15,49%	16	11,26%	–	
Mahmud, Pakistan, 2004 [2]	22	44%	4	8%	3	6%	1	2%
Mian, USA, 2012 [13]	10	28%	5	14%	1	3%	–	
Hodgson-Viden, Canada, 2005 [15]	41	32,28%	7	5,51%	14	11,02%	8	6,29%
Das, Inde, 2016 [16]	307	74,2%	38	9,2%	16	3,8%	6	1,4%

*LMNH : lymphome malin non hodgkinien ; MDH : maladie de Hodgkin

2. Tumeurs solides :

Chez les enfants, les tumeurs solides sont un groupe riche en pathologies très variées, leur hétérogénéité rend difficile la représentation de la majorité de ces tumeurs au sein d'un même groupe. En outre, la chimiothérapie vient chez certains compléter un traitement chirurgical, la durée des cures est donc réduite par rapport aux hémopathies malignes.

Dans notre série, les sarcomes osseux ou des tissus mous dominent, ce qui correspond aux résultats trouvés par plusieurs études[6,10,11,13,15] . les protocoles utilisés dans ces cancers sont très aplasants, en particulier la chimiothérapie du sarcome d'Ewing pour laquelle le risque de neutropénie de grade VI fébrile dépasse 75% [10] .

Tableau VII : Fréquence des tumeurs solides dans les séries

Séries	Sarcomes osseux/ des tissus mous	T. du SNC	néphroblastome	neuroblastome	rétinoblastome	T. Germinales	Autres
Mahmud, Pakistan, 2004[2]	10%	–	14%	14%	–	–	2%
Al Omar, Jordanie, 2013[11]	10,09%	7,33%	–	5,50%	2,75%	–	7,33%
Mohib, Maroc, 2013[10]	14,77%	–	7,95%	14,77%	–	4,54%	6,81%
Hodgson–Viden, Canada, 2005[15]	17,32%	5,51%	2,36%	8,66%	–	–	10,23%
Mian, USA, 2012[13]	25%	11,11%	–	11,11%	–	–	8,33%
Bagnasco, Italie, 2012[21]	13,90%	20,62%	–	16,59%	–	–	19,28%
Le Carrer, France, 2014[6]	31,94%	9,72%	1,38%	7,63%	2,77%	1,38%	2,77%
Notre série	21,62%	2,7%	2,7%	–	2,7%	2,7%	2,7%

IV. Etiologies :

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

- Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) : Elles correspondent à la présence d'un ou plusieurs micro-organismes accompagnés ou non de foyers infectieux cliniques. Elles sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies/fongémies, et les foyers infectieux périphériques microbiologiquement documentés.
- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) : Elles sont définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation. Ceci peut être dû à diverses raisons telles que l'utilisation d'une prophylaxie antimicrobienne qui peut rendre les cultures négatives, ou une réponse inflammatoire atténuée qui peut entraîner de faibles échantillons et des prélèvements insuffisants (par exemple, expectoration) pour la culture.
- Les fièvres d'origine inexpliquée ou indéterminée (FOI) : Elles correspondent à la présence d'une fièvre récente et isolée, en l'absence de foyer clinique après un examen clinique minutieux et en l'absence de germe isolé après des prélèvements réalisés d'une façon systématique.[3,5]

Bien que la fièvre soit la manifestation la plus constante et parfois la seule de l'infection chez les patients neutropéniques, environ 45 à 50% des patients en neutropénie fébrile ne présentent ni signe clinique d'infection, ni documentation microbiologique positive, et sont classés comme épisodes de fièvre inexpliquée. Vingt à 25% supplémentaires des patients ont des sites d'infection identifiables cliniquement mais ont des cultures négatives. Les 20 à 25% restants ont des infections documentées sur le plan microbiologique et moins de 5% des épisodes ont de la fièvre suite à des causes non infectieuses telles que la fièvre médicamenteuse ou la fièvre tumorale. Ce sont des diagnostics d'exclusion, et une étiologie infectieuse doit être exclue avant d'envisager des causes non infectieuses de la fièvre.[3]

Dans notre étude, le taux de FMD observé (46%) est légèrement augmenté par rapport aux autres séries conduites chez des populations adultes et pédiatriques souffrant de neutropénie fébrile, et dont la proportion de cette classe (FMD) se situe entre 20 et 30% [6,10,11,19]. Toutefois, notre résultat est comparable à celui exposé par une étude menée en Turquie (50%). (Tableau VIII)

Les écarts constatés sont le produit de divers facteurs influents ; directs et indirects ; explicites et implicites, impliquant entre autres la méthodologie adoptée et la taille de l'échantillon. Déjà, la définition de la FMD notée FMRD dans notre étude, inclut également les patients disposant d'une documentation radiologique de leur épisode infectieux lorsque cette dernière est en faveur d'une IRBP. Cette décision fut motivée par deux raisons : d'une part, l'incrimination de la pneumonie prouvée par l'imagerie dans la survenue de complications, et d'autre part, dans un but d'uniformiser notre méthodologie avec celle adoptée par Mohib –dont l'étude est la seule ressource récente réalisée au Maroc sur une population pédiatrique– afin d'obtenir une comparaison valide. Cette nuance peut avoir été la source de cas supplémentaires attribués au groupe des FMD. Plus encore, les hémocultures dans notre contexte n'étant pas réalisées systématiquement chez tous les enfants, la méthode de sélection des patients qui en ont bénéficié a probablement été à l'origine d'un biais. En effet, en réalisant des prélèvements microbiologiques uniquement chez les enfants hospitalisés, nous avons involontairement favorisé leur positivité, car les patients hospitalisés sont plus prédisposés à avoir une microbiologie positive en comparaison aux enfants traités en HDJ, et ce, en raison de la sévérité de leur état clinique. Enfin, la méthode de recueil des résultats y a joué un rôle prépondérant, en ayant recours aux services de l'unité de microbiologie, nous n'avons omis aucun prélèvement, et nous disposons d'un résultat pour chaque patient chez lequel le prélèvement a été effectué.

Tableau VIII : Classification des neutropénies fébriles dans les séries

Série		FOI	FCD	FMD
adultes	Masmoudi et al, Tunisie, 2015[5]	49%	34%	17%
	Gharbi et al, Tunisie, 2008[7]	10%	78 %	12 %
pédiatrie	Le Carrer et al, France, 2014 [6]	59%	7,5%	33,5%
	Al Omar et al, Jordanie, 2013 [11]	55%	27%	18%
	Hakim et al, USA, 2009 [19]	53%	22%	25%
	Özdemir et al,Turquie,2016 [12]	15%	47%	50%
	Mohib, Maroc, 2013 [10]	25%	46%	29%
	Notre série, Maroc	33,33%	20,51%	46,15%

V.Evaluation clinique :

1. Fréquence des épisodes infectieux :

La récurrence d'épisodes fébriles lors de cycles répétés de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer n'est pas rare [10]. La guérison de l'épisode infectieux initial n'est pas un garant de sa non reproductibilité. Dans un essai clinique randomisé en double aveugle réalisé au Royaume-Uni en 2005 chez une population adulte, 2,3% des patients ont développé plus qu'un épisode infectieux. Les résultats de trois études sont proches de la nôtre : une menée par l'European organization for research and treatment of cancer et l'international antimicrobial therapy group où la récurrence d'épisodes a concerné 15% des patients, une deuxième effectuée par Serra et al en Italie où un taux de 12% a été observé, et une troisième faite par Nucci et al en Brésil dans laquelle 13,8% des malades ont eu des neutropénies fébriles secondaires.[22-24]

Chez nos patients, 12,5% ont été sujets à une répétition des épisodes.

2. Signes cliniques et foyers infectieux :

L'évaluation clinique du patient neutropénique pose un problème pesant. On admet à l'unanimité que la fièvre est le premier et souvent l'unique symptôme de l'infection en cas de neutropénie. En effet, on lui incrimine l'absence ou l'atypie de signes cliniques focaux de l'infection par le biais de l'immunosuppression qu'elle entraîne et qui réduit la réponse inflammatoire normale vis-à-vis des micro-organismes invasifs.[10] Dans la démarche étiologique, les investigations cliniques, supposées peu rentables, voient leur intérêt diminuer au profit des prélèvements microbiologiques qui constituent la pierre angulaire du diagnostic.

Cet intérêt réduit porté aux résultats de l'examen clinique se traduit dans les études par une variabilité manifeste de la stratégie d'évaluation clinique adoptée par chaque équipe dans son travail. Les plus acharnés se sont focalisés sur l'identification de foyers cliniques à travers une approche syndromique, et ce, malgré la particularité de l'enfant neutropénique, dont l'infection atypique et dite pauci symptomatique, rend cette attitude difficile. Dans d'autres études, l'attention s'est portée sur les différents signes cliniques retrouvés indépendants ou classés par appareil sans prise en considération d'un regroupement syndromique orientant vers une infection en particulier. Cette condition s'oppose à l'élaboration d'une comparaison exhaustive qui identifierait les foyers et sites en cause sur la base de l'examen clinique.[6,11,12,19]

Outre la présentation atypique et la rareté des signes cliniques, l'enfant neutropénique fébrile est particulier aussi par la présence de signes cliniques de plusieurs appareils, qui ne sont pas assimilables à une seule infection, ces associations cliniques sont parfois individualisés et des fois non considérées.

Tableau IX : Proportions des foyers cliniques identifiés dans les séries

Série	ORL	Pulmonaires	digestifs	urinaires	cutanéomuqueux	associations	autres
Hakim, USA, 2009[19]	39%	7%	14%	–	17%	–	23%
Al Omar, Jordanie, 2013[11]	62%		17%	17%	–	3,5%	–
Özdemir, Turquie, 2016 [12]	30%	11%	11%	–	48%	–	–
Le Carrer, France, 2014[6]	69%	–	8%	–	23%	–	–
Notre série, Maroc	26%	5%	11%	11%	11%	37%	–

Mahmud et al, dans une étude traitant les infections bactériennes dans la neutropénie fébrile chez l'enfant, ont trouvé que les signes cliniques les plus retrouvés étaient par ordre de fréquence : les vomissements dans 60% des cas, la mucite dans 42% des cas et la toux dans 36% des épisodes.[2]

Nos résultats sont en accord avec cette série. En effet, les vomissements sont le signe clinique le plus fréquent, suivi par la toux puis la mucite.

3. Utilisation des voies veineuses centrales :

Les cytotoxiques constituent pour les veines périphériques un facteur d'agression et de fibrose secondaire. Ainsi, le capital veineux périphérique des patients atteints de cancer s'appauvrit très rapidement en raison de la toxicité des agents perfusés et du caractère itératif des traitements. Le recours à une voie veineuse centrale (VVC) devient alors très vite une nécessité et s'inscrit dans les critères de bonne prise en charge. En effet, Les VVC représentent depuis une dizaine d'années un outil majeur dans la prise en charge des enfants nécessitant une chimiothérapie pour le traitement d'un cancer. Elles permettent une administration confortable de la chimiothérapie de long cours et des traitements adjuvants tels que transfusions, antibiothérapie ou alimentation parentérale. Du fait de la sécurité qu'elles apportent, de leur facilité d'utilisation

et de leur fiabilité, les VVC représentent également un progrès incontestable dans la prise en charge des malades dans des structures alternatives à l'hospitalisation classique (hospitalisation à domicile, réseaux de soins ville/hôpital).[25,26]

L'utilisation des VVC en oncologie pédiatrique en Afrique et au Maghreb reste limitée à quelques équipes. Une étude menée par Boussen et al, à Tunis, en hématologie oncologie pédiatrique a objectivé que seulement 3,7 % des malades en ont bénéficié.[25]

Dans notre série, le CVC a été utilisé chez seulement 9% des patients, en raison de sa non disponibilité à l'hôpital pour ces patients, dont le pouvoir d'achat faible, ne leur permet pas de s'en acquérir. Par conséquent, les indications de la pose d'un CVC sont réservées aux protocoles lourds et prolongés notamment l'AML 2011 chez les enfants souffrant de LAM et dans certains cas les lymphomes de Burkitt mis sous GFAOP/LMB 2005. L'utilisation de l'abord veineux périphérique, quant à elle, est la pratique courante dans notre contexte. Ceci suggérerait une faible prévalence des infections liées au cathéter central qui, effectivement, n'ont été signalé dans aucun épisode de notre étude. Pourtant, la généralisation de l'utilisation des CVC n'est pas inéluctablement liée à l'augmentation de la fréquence des infections qui lui sont associées : dans l'étude réalisée par Stabell et al, en Norvège, tous les enfants bénéficiaient d'un accès veineux central, soit à travers un cathéter à chambre implantable, ou par un cathéter de Hickman, et l'infection associée au CVC a été suspectée dans 12 épisodes sur 236 [27] ; Al Omar et al, en Jordanie, avaient 33% de leurs patients porteurs d'une voie d'abord centrale, mais aucun cas d'infection liée n'a été noté [11]. Dans la série de Le Carrer et al, sur un échantillon de 144 enfants, 83 patients étaient porteurs d'une chambre implantable, 52 d'un cathéter tunnelisé et seulement 5 enfants n'avaient pas de voie d'abord centrale, néanmoins, le point de ponction ou le trajet sous-cutané du cathéter central n'était inflammatoire que dans 11 cas et purulent que chez un seul patient [6].

Ainsi, le rapport bénéfice-risque reste en faveur du CVC sous réserve de proposer une formation adéquate du personnel paramédical permettant de réduire les taux de complications et de prolonger la durée de vie du cathéter.

VI. Evaluation paraclinique :

1. Hémogramme :

Le diagnostic de la neutropénie est posé sur l'hémogramme. La valeur seuil est définie par rapport à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique des populations saines de référence. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lui définit 5 grades selon la profondeur, car seuls les individus souffrant de neutropénie sévère sont sujets à développer un tableau infectieux aigu susceptible à postériori d'engager le pronostic vital.[10,28]

La neutropénie est légère et le risque d'infection faible si le nombre absolu est inférieur à la limite inférieure de la normale mais supérieur à 1000 el/mm³. Le risque est augmenté pour la neutropénie modérée avec des comptes entre 500 et 1000 el/mm³. Pour ceux classés dans la gamme sévère et très sévère, moins de 500el/mm³ et moins de 200 el/mm³ respectivement, le risque d'infection potentiellement mortelle est significativement augmenté, en particulier si la neutropénie persiste plusieurs jours.[28]

L'OMS distingue plusieurs grades de sévérité d'une neutropénie induite par chimiothérapie :

- Grade 1 < 2 000 éléments/mm³,
- Grade 2 < 1 500 éléments/mm³,
- Grade 3 < 1 000 éléments/mm³, et
- Grade 4 < 500 éléments/mm³[29]

Dans une étude prospective réalisée au King Hussein Cancer Center en Jordanie sur des enfants atteints de cancers et publiée en 2013, plus que la moitié des épisodes (54%) avaient une neutropénie profonde ($PNN < 100 \text{el/mm}^3$) et le taux moyen de PNN à l'admission était de 78el/mm^3 [11]. Ce résultat concorde parfaitement avec celui de notre étude où 56,5% des neutropénies étaient sous le seuil des 100el/mm^3 à l'apparition de la fièvre. Une autre étude menée à St. Jude Children's Research Hospital aux Etats-Unis a révélé que 56% des patients avaient un taux de $PNN < 100 \text{el/mm}^3$ [19]. Les auteurs d'une étude multicentrique norvégienne ont trouvé que le taux de PNN était inférieur à 200el/mm^3 dans 78% des cas [27]. Une étude réalisée au CHU Ibn Sina de Rabat en 2017 sur une population adulte a montré que la majorité des patients avaient un taux de PNN inférieur à 100 éléments/ mm^3 [29]

L'évaluation du taux de lymphocytes chez les enfants atteints de cancers et recevant de la chimiothérapie est primordiale. En effet, des études ont été publiées identifiant la lymphopénie (LPN) comme un facteur prédictif de complications infectieuses au cours des périodes de neutropénie chimio induite. D'une part, la lymphopénie (LPN) précoce peut être un marqueur de la sensibilité d'un patient à la toxicité hématologique liée aux agents cytotoxiques, car la chimiothérapie induit une lymphopénie avant d'induire une neutropénie. De plus, les lymphocytes peuvent jouer un rôle dans la restauration de l'hématopoïèse normale après une chimiothérapie cytotoxique de sorte que la diminution du nombre de lymphocytes entraînerait une réduction de la production des cytokines, ce qui pourrait interférer avec la restauration du nombre normal de neutrophiles. D'autre part, La lymphopénie joue également un rôle favorisant dans le développement d'une infection chez des patients déjà neutropéniques.[30,31]

La $LPN \leq 700/\text{mm}^3$ à J7 était définie comme un facteur de risque de NF au cours du traitement des tumeurs solides de l'enfant. Une $LPN \leq 700$ à J7 est un facteur prédictif de toxicité hématologique grade 3/4 et de prolongation de la durée d'aplasie et de l'antibiothérapie.[30,31]

Ces données sont intéressantes dans la mesure où elles sont exploitables sur le plan pratique –surtout que la vérification de la numération lymphocytaire est un geste simple et applicable– et utiles puisqu'elles vont permettre de sélectionner les patients à haut risque de survenue de NF qui doivent bénéficier de certaines mesures telles que la prescription systématique de G-CSF ou d'une antibioprophylaxie.[30,31]

Dans notre étude, une lymphopénie $<1000 \text{ el/mm}^3$ a été retrouvée dans la majorité (64,5%) des épisodes.

2. Hémocultures :

En absence d'autre explication, les cliniciens devraient considérer que la fièvre chez un patient neutropénique est le résultat d'une infection. D'où la nécessité d'une démarche diagnostique initiale optimisée offrant un maximum de chances d'établir un diagnostic clinique et microbiologique qui saura orienter le choix thérapeutique et l'évaluation du pronostic.[32] Pour ce faire, l'obtention d'hémocultures lors de l'épisode de NF s'avère indispensable, car depuis l'introduction de la pénicilline, l'hémoculture a été le gold standard pour la détection de la bactériémie et est au cœur de l'approche diagnostique du patient fébrile et du neutropénique fébrile plus particulièrement[33].

En dépit de leur rôle déterminant, on ne dispose pas de consensus international dirigeant la réalisation des hémocultures. Plusieurs équipes ont mis en place des recommandations différentes adaptées à leur contexte.

L'IDSA propose dans ses recommandations actualisées en 2018, la réalisation d'au moins 2 prélèvements d'hémocultures à partir de 2 sites différents, aussi bien sur du sang périphérique qu'au niveau de la lumière du CVC. Pourtant, l'Expert Panel reconnaît que certains centres peuvent modifier cette pratique et se limiter à des cultures périphériques étant donné le risque de faux positifs dans les hémocultures prélevées à partir d'un CVC.[32]

Des directives élaborées à l'intention de la population pédiatrique conseillent d'obtenir des hémocultures dès la déclaration de la NF à partir de toutes les lumières du CVC et d'envisager parallèlement des cultures de sang périphérique simultanées. Cependant, l'utilité des hémocultures périphériques en plus de ceux des CVC–dont la collecte est primordiale– est controversée. Des études réalisées en ce sens ont évalué des cultures périphériques et de CVC

simultanées chez des adultes et des enfants atteints de cancer ou subissant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH), les résultats ont montré que, globalement, la proportion de la bactériémie détectée par les hémocultures périphériques seules (hémocultures CVC négatives) était de 13%. Par ailleurs, elles contribuent au diagnostic des infections liées au CVC, bien que la valeur de ce diagnostic soit peu claire. Ainsi la désignation de cette recommandation comme faible résulte d'une mise en balance d'un rendement meilleur de la multiplication des prélèvements avec la douleur provoquée par le prélèvement d'hémocultures périphériques ainsi que leurs éventuels contaminants.[34,35]

Si les études s'intéressent au site de prélèvement des hémocultures dans l'optique d'augmenter les chances de poser un diagnostic, il existe d'autres variables pouvant influencer le résultat de la culture sanguine, y compris le volume de sang prélevé, le choix du milieu de la culture, le nombre de flacons d'hémocultures inoculés et la fréquence de leur réalisation. Bien que le recueil d'un volume de sang suffisant soit indispensable et non régulièrement collecté, des volumes minimaux n'ont pas été établis chez les enfants. Les recommandations de volume du fabricant et les échelles mobiles basées sur le poids sont deux approches pour standardiser le volume de sang prélevé.[34,35]

Dans notre contexte, les hémocultures sont réalisées par convention sur des prélèvements périphériques, et occasionnellement sur CVC lorsque celui-ci est implanté chez le malade. Ils sont collectés sans délai, idéalement à chaque pic fébrile, dès l'admission du patient en unité d'hospitalisation, et sont répétés jusqu'à obtention d'une documentation microbiologique ou jusqu'à l'installation de l'apyrexie.

Plusieurs enquêtes épidémiologiques récentes chez des patients adultes et pédiatriques dans le monde ont affirmé la prédominance des organismes Gram positif sur les bacilles Gram négatif dans les infections microbiologiquement documentées chez les patients neutropéniques. Cette prédominance est due en partie à l'utilisation presque universelle des cathéters veineux centraux chez ces patients, à la prophylaxie antimicrobienne dirigée principalement contre les bacilles entériques Gram négatif, et à l'administration fréquente de la chimiothérapie qui produit une mucite buccale significative.[3]

On a signalé que la proportion d'infections causées par des organismes Gram-positifs atteignait 75 à 80% dans certains centres de traitement du cancer. De nombreux rapports,

cependant, attirent l'attention uniquement sur la bactériémie causée par un seul organisme (bactériémie mono- microbienne) et ignorent ou fournissent des détails insuffisants concernant les infections sur d'autres sites et sur les infections poly-microbiennes. Ces rapports fournissent une surestimation des infections à Gram positif puisque la majorité des bactériémies sont en effet causées par des organismes Gram positifs qui sont des commensaux de la peau. Les infections de la plupart des autres sites (poumons, tractus intestinal et voies urinaires) sont causées par des pathogènes à Gram négatif. En outre, 60–80% des infections poly-microbiennes ont un composant Gram négatif, et 30–35% sont causées exclusivement par plusieurs espèces Gram négatives.[3]

Lorsque l'on considère tous les sites d'infection et les infections mono microbiennes et poly microbiennes, la prédominance apparente des organismes Gram-positifs disparaît, les organismes Gram-négatifs étant tout aussi fréquents. En effet, certaines institutions commencent à signaler une résurgence des agents pathogènes Gram négatif même chez les patients atteints de bactériémie. La raison principale semble être l'arrêt de la prophylaxie aux fluoroquinolones dans de nombreux établissements, car cette pratique a entraîné le développement et l'émergence de pathogènes à Gram négatif résistants. Pour des raisons qui restent floues, les anaérobies sont rarement isolés chez des patients neutropéniques, bien qu'il soit habituel de fournir une couverture anaérobie en particulier pour les infections provenant du tractus intestinal ou impliquant le tractus intestinal. La connaissance en temps réel des schémas épidémiologiques locaux est essentielle et les schémas empiriques doivent être basés sur ces informations. [3]

Tableau X : Distribution des pathogènes selon le type dans les séries

Série		Total des isolats*			Bactéries		Champignons	Virus
		%	N°	Poly microbiens	Gram positif	Gram négatif		
Adultes	Ghannam et al, 2017[29]	–	67	6	46%	54%	–	–
	Gharbi et al, 2008[7]	12%	24	–	50%	42%	8%	–
	Masmoudi et al, 2015[5]	17%	34	3	26%	74%	–	–
	Harif et al, 1988[36]	44%	61	–	25%	74%	1%	–
Enfants	Mahmud et al, 2004[2]	47%	29	–	52%	48%	–	–
	Le Carrer et al, 2014[6]	33%	59	4	35%	43%	2%	20%
	Özdemir et al, 2016[12]	50%	68	1	51%	37%	12%	–
	Hakim et al, 2009[19]	25%	86	6	36%	25%	4%	35%
	Al Omar et al, 2013[11]	18%	20	1	52%	19%	5%	24%
	Lam et al, 2015[37]	23%	133	–	46%	22%	10%	22%
	Hagag et al, 2016[38]	50%	90	–	27%	33%	40%	–
	Gupta et al, 2011[1]	22%	23	10	45%	52%	3%	–
	Mohib, 2013[10]	–	19	–	21%	58%	5%	16%
	Notre série	–	16	–	43,75%	43,75%	12,5%	–

*le nombre total des isolats correspond au nombre de prélèvements microbiologiques positifs qu'ils soient mono ou poly microbiens, dans un site unique dans plusieurs sites séparés. Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre total de germes

Tableau XI : Fréquence des germes identifiés dans les septicémies selon les études

Germes dans les bactériémies			Stabell Norvège 2008[27]	Mahmud Pakistan 2004[2]	Özdemir Turquie 2016[12]	Le Carrer France 2014[6]	Notre série Maroc
Bactériémies	Gram positif	<i>Staphylococcus spp</i>	33%	37%	29%	44%	33%
		<i>Enterococcus spp</i>	–	5%	9%	4%	7%
		<i>Bacillus spp</i>	–	–	–	–	7%
		<i>Streptococcus spp</i>	21%	13%	16%	7%	–
		autres	12%	–	11%	4%	–
	Gram négatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	13%	2%	11%	13%
		<i>Enterobacter spp</i>	–	–	7%	4%	13%
		<i>Escherichia coli</i>	12%	6%	–	14%	7%
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	–	–	–	7%
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5%	13%	2%	4%	–
		autres	12%	13%	9%	4%	–
Fongémies	<i>Candida spp</i>		5%	–	13%	4%	13%
	<i>Aspergillus</i>		–	–	2%	–	–

Tableau XII : Spectre de pathogènes identifiés dans chaque série

Germes de tous les prélèvements			Gupta El Salvador 2011[1]	Hagag Egypte 2016[38]	Lam Singapour 2015[37]	Al Omar Jordanie 2013[11]	Özdemir Turquie 2016[12]	Mahmud Pakistan 2004 [2]	Le Carrer France 2014[6]	Hakim USA 2009[19]	Notre série Maroc
Bactéries	Gram positif	<i>Staphylococcus spp</i>	40%	20%	24%	19%	23%	31%	27%	6%	31%
		<i>Enterococcus spp</i>	4%	–	2%	5%	9%	7%	2%	1%	6%
		<i>Streptococcus spp</i>	12%	7%	5%	14%	11%	6%	4%	16%	–
		<i>Bacillus spp</i>	–	–	–	5%	–	–	–	2%	6%
		autres	–	–	7%	9%	7%	–	2%	11%	–
	Gram négatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8%	5%	5%	5%	6%	4%	9%	4%	19%
		<i>Escherichia coli</i>	12%	7%	12%	9%	12%	14%	25%	7%	6%
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16%	19%	8%	–	4%	10%	4%	8%	–
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	4%	2%	2%	–	2%	–	–	–	6%
		<i>Enterobacter spp</i>	–	–	1%	–	7%	–	2%	1%	13%
		autres	–	–	9%	5%	7%	14%	4%	5%	–
	Champignons		Candida	4%	40%	6%	5%	10%	–		–
autres			–	–	2%	–	2%	–	2%	4%	–
Virus			–	–	17%	24%	–	–	20%	35%	–

3. Marqueurs de l'inflammation :

a) CRP :

La C-Reactive Protein est largement utilisée comme marqueur clinique de l'infection et permet de distinguer généralement entre les infections virales et bactériennes. La CRP a été étudié comme marqueur possible d'inflammation et d'infection chez des patients cancéreux, bien que différentes études aient démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre la concentration médiane de CRP chez les patients oncologiques infectés et la concentration médiane de CRP chez les patients atteints de cancer.[39]

b) Procalcitonine :

Il est communément admis que la procalcitonine (PCT) est un marqueur précoce de l'infection, en particulier du sepsis, et ce chez la population générale (indépendamment des comorbidités oncologiques). Sbrana et al, à travers une revue de la littérature, ont étudié le rôle de la PCT en oncologie clinique et ont constaté que les taux sériques de PCT étaient significativement plus élevés chez les patients cancéreux avec des épisodes infectieux en cours en particulier en cas de complications infectieuses majeures, telles que la bactériémie, le sepsis et le choc septique, et ce, par rapport aux patients ayant des épisodes infectieux mineurs (tels que les infections localisées). En outre, la surveillance de la cinétique des taux de PCT se présente comme un moyen novateur dans le dépistage de l'infection et dans l'évaluation de la réponse aux antibiotiques. Pourtant, les chercheurs se réservent de généraliser sa pratique. L'hétérogénéité des patients inclus dans les essais évaluant l'intérêt de la PCT, limite l'obtention de preuves solides appuyant le bénéfice de son utilisation, car il est logique de penser que différents types et stades de cancer peuvent affecter le statut immunologique et inflammatoire des patients et donc les valeurs de PCT. De plus, les différentes méthodes de laboratoire utilisées dont aucune n'est internationalement validée, l'absence de consensus sur le seuil de positivité significatif, et le coût élevé associée à l'application clinique de ce marqueur alimentent les controverses soulevées sur ce sujet.[39]

4. Radiographie du thorax :

L'imagerie peut être utile pour prédire l'étiologie de certaines infections pulmonaires et, ainsi, peut assurer un traitement adapté[40]. Malheureusement, dans ce contexte, les indications et le choix de l'examen paraclinique à réaliser sont sujets à controverses. Généralement, les radiographies du thorax sont l'examen de 1^{ère} intention. Pourtant, la pratique consistant à différer les radiographies thoraciques à l'admission des enfants et des jeunes atteints de neutropénie fébrile est très répandue en Europe et au Royaume-Uni. Elle s'appuie sur des études influentes des années 1980. Au cours des décennies précédentes, l'utilisation de périodes prolongées d'antibiothérapie intraveineuse, jusqu'au rétablissement du taux de neutrophiles dans de nombreux cas, a pu rendre le diagnostic radiologique d'une pneumonie sans intérêt pratique. Par contre, avec les stratégies de réduction de la durée de traitement antibiotique, la non identification d'une pneumonie par défaut d'investigations par l'imagerie et le sous-traitement qui en résulte pourraient causer des complications. Il n'y a pas eu de recommandations à l'appui de la pratique de la non-radiographie. [41]

Une revue systématique avec méta analyse a été entreprise pour évaluer si une absence de signes cliniques d'infection des voies respiratoires inférieures à l'admission de NF pouvait exclure une pneumonie radiologique. Elle a objectivé certaines divergences sur le sujet, ne permettant pas de conclure à une conduite systématisée. Néanmoins, elle fournit quelques informations pouvant guider le clinicien dans sa pratique. Ainsi, un enfant sans signes ou symptômes d'infection à l'examen clinique aurait une probabilité de pneumonie de 1,9% ce qui justifie l'attitude de suspension systématique des radiographies thoraciques. En retour, un enfant sur 53 présentera une pneumonie insoupçonnée. De surcroît, les auteurs avancent que les patients qui ont une fièvre persistante ou qui sont réadmis après un court traitement antibiotique peuvent nécessiter une radiographie thoracique même en absence de signes cliniques. Par ailleurs, les enfants dont le risque initial de pneumonie est plus élevé (p. Ex. Une aspiration récurrente) développent plus souvent des pneumonies latentes, et, chez ces derniers également, les rayons X thoraciques peuvent être rentables malgré l'absence de signes.[41]

L'attitude idéale semble être, par conséquent, une approche par susceptibilité individuelle et évaluation du risque selon le statut du patient, l'expérience du médecin traitant et l'épidémiologie locale. Dans notre institution, les radiographies thoraciques ne sont pas prescrites systématiquement, elles sont réalisées au cas par cas, selon les critères cités précédemment.

En dépit des multiples avantages qu'elles offrent, les radiographies thoraciques sont souvent normales ou montrent peu d'anomalies non spécifiques, ce qui peut retarder le diagnostic et le traitement. Le gold-standard retenu actuellement pour l'évaluation des modifications du parenchyme pulmonaire dans la neutropénie fébrile est la tomodensitométrie (TDM) à haute résolution (HRCT). En raison de sa plus grande sensibilité et de sa spécificité dans la représentation des infiltrats pulmonaires, cet examen est souvent effectué tôt dans la prise en charge diagnostique des enfants immunodéprimés. Cependant, malgré les avantages du scanner HRCT, il induit une exposition aux rayonnements beaucoup plus élevée que les autres examens, ce qui constitue une limitation majeure d'un scanner thoracique.[40]

VII. Stratégie thérapeutique :

1. Historique:

La mortalité liée à l'infection chez les patients bactériémiques atteignait jusqu'à 90% dans certaines séries dans les années 1960. En particulier, le sepsis à *P. aeruginosa* chez un patient neutropénique signifiait une mort presque certaine lorsque le traitement empirique n'était pas utilisé de façon routinière. S. Shimpff et ses collaborateurs ont été les premiers à proposer d'instituer un traitement empirique immédiatement après l'apparition d'hyperthermie pour améliorer le pronostic désastreux de tels épisodes. Cette stratégie a permis de diminuer la mortalité jusqu'à 10% et 6% respectivement pour les Gram négatif et positif au début des années 2000 dans les essais cliniques randomisés (ECR). Dès lors, l'antibiothérapie probabiliste est devenue la pierre angulaire du traitement de la neutropénie fébrile en association avec les soins de support, et depuis 30 ans ce concept n'a pas été remis en cause. En revanche il faut s'attacher à améliorer cette stratégie par le choix optimal de molécules bactéricides à large spectre et adaptées à l'écologie bactérienne locale, évitant l'apparition des résistances et offrant un moindre coût.[10,42,43]

2. Délai :

Le délai d'administration d'antibiotiques est un déterminant bien connu de la mortalité chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique. Par analogie, le retard de l'instauration d'antibiothérapie adéquate chez le patient immunodéprimé et infecté peut conduire à l'apparition de complications. En effet, un taux de mortalité très élevé, jusqu'à 90%, avait été rapporté chez des patients présentant une neutropénie fébrile avant l'utilisation empirique d'antibiotiques. Depuis, l'administration rapide d'antibiotiques est devenue un objectif universel chez ces patients ; car l'initiation de la thérapie antimicrobienne chez les patients neutropéniques, dès la déclaration de la fièvre, dans les plus brefs délais, et sans attendre d'établir un diagnostic définitif posé sur une documentation microbiologique permet de prévenir des résultats défavorables [44]. De ce fait, le délai d'administration de l'antibiotique (TTA : time to antibiotics) chez les patients neutropéniques fébriles est récemment devenu une mesure importante de la qualité des soins [8,44,45].

Pourtant, il n'y a pas eu de consensus sur le délai dans lequel les antimicrobiens devraient être administrés aux patients neutropéniques fébriles. Diverses institutions ont établi des objectifs chronologiques, depuis la présentation du patient au service des urgences jusqu'à l'administration d'antibiotiques. Les lignes directrices publiées pour le TTA ont varié de 30 à 120 minutes.[8] L'American Society of Clinical Oncology et un groupe d'experts internationaux de la campagne Surviving Sepsis recommandent d'administrer la première dose de thérapie antibactérienne empirique dès que possible après le triage (dans moins d'une heure) chez les patients présentant une neutropénie fébrile. En outre, de nombreux centres d'oncologie utilisent un repère de – 60 min à l'administration d'antibiotiques. [44]

Maintes études vérifiant l'impact de ce délai ont été réalisées chez les adultes, le respect de cette fenêtre de temps a entraîné une diminution des effets indésirables lors de l'hospitalisation dans certaines études[8]. C'est ainsi que Perron et al ont démontré une relation positive entre un retard dans l'administration d'antibiotiques et un séjour hospitalier plus long. Un retard d'une heure dans l'administration d'antibiotiques a entraîné une augmentation d'environ huit heures de la durée de l'hospitalisation.[44] Dans une cohorte réalisée par Rosa et al, le TTA était indépendamment associé à la mortalité qu'elle qu'en soit la cause, dans les 28 jours. Dans le

contexte de la NF après une chimiothérapie cytotoxique : chaque heure de retard dans le TTA augmentait le risque de décès de 18%. De plus, les résultats de cette étude ont objectivé que les patients avec un TTA de moins de 30 min avaient des taux de mortalité inférieurs à ceux avec un TTA entre 31 min et 60 min.[45]

Par conséquent, l'identification du TTA optimal pour les patients avec NF est d'une importance capitale pour la pratique clinique, car l'antibiothérapie immédiate est l'un des rares traitements disponibles qui réduisent efficacement la mortalité dans le contexte de l'immunosuppression et de l'infection, d'autant plus que l'amélioration des stratégies axées sur une administration antimicrobienne empirique précoce et efficace ne nécessite généralement rien de plus que l'organisation et l'engagement des institutions[45].

Dans notre série, les antibiotiques sont administrés dans les plus brefs délais possibles, après l'admission, selon les conditions que permet le degré d'organisation du système de soin et de ses capacités logistiques, mais ce délai n'est pas documenté sur les dossiers médicaux des patients ce qui n'offre pas la possibilité d'évaluer ce paramètre.

3. Stratification du risque :

Le caractère grave et éventuellement mortel de la neutropénie fébrile est déterminant pour la prise en charge à adopter. De sorte que, quand la fièvre survient sur un terrain de neutropénie, le traitement par antibiotique est impératif et ce, en dépit de la fréquence réduite de la documentation microbiologique. La surestimation de l'étiologie infectieuse et par conséquent l'utilisation abusée des antibiotiques dans ce contexte est justifiée par le souci de préserver le pronostic vital du patient.

Pourtant, ce traitement excessif n'est pas sans conséquences : tant sur le plan économique par l'augmentation des coûts de soins de santé que sur l'écologie bactérienne par l'émergence de pathogènes résistants et par le développement des infections nosocomiales. De plus, il engendre des hospitalisations surajoutées, s'accompagne de procédures médicales invasives et favorise l'apparition d'effets secondaires négatifs des antibiotiques qui altèrent la qualité de vie des enfants et de leur famille [46].

Depuis des années, on assiste à l'émergence d'une approche par évaluation du risque, visant à adapter le traitement selon le statut pronostique du patient. Cette démarche a été élaborée initialement à l'intérêt de la population adulte chez laquelle on dispose actuellement d'un modèle d'évaluation validé [16]. Ultérieurement, la communauté pédiatrique a commencé à employer cette méthode et plusieurs centres ont développés de nombreux modèles de stratification du risque très variés. Néanmoins, nous ne disposons pas encore d'une stratégie de stratification standardisée, validée et universellement adoptée.

L'American society of clinical oncology, dans ses recommandations sur la gestion de la neutropénie fébrile chez l'enfant, conseille fortement de recourir à des modèles de stratification du risque validés. Les auteurs en reconnaissent 6 et en exposent les critères de sélection (annexe2).[34,35]

Une enquête descriptive réalisée à l'échelle nationale en France, ayant évalué les modèles de stratification du risque utilisés dans 30 centres différents, a révélé des disparités dans la gestion des neutropénies fébriles et dans la stratégie d'évaluation du risque à travers tout le pays. En effet, chaque centre a établi sa propre politique, basée sur son expérience ou sur des données déjà publiées. Pourtant, aucune de ces institutions n'a adopté les modèles prédictifs validés et proposés par l'ASCO en 2012. Les critères retenus dans l'élaboration des modèles prédictifs français étaient : le type de la tumeur, l'âge du patient, la durée prévue de la neutropénie(<7-10j), le taux de PNN<100 el/mm³, l'ordre de l'épisode en cours (1^{er} ou autre), le lieu de survenue de l'épisode (domicile ou hôpital) et la fiabilité des parents.[47]

Des pays à revenu moyen comme l'Inde ont développé leurs propres modèles de prédiction. Das et collaborateurs, avancent que l'oncologie pédiatrique dans des pays en voie de développement est caractérisée par des taux de dénutrition accrus et par une forte prévalence de foyers cliniques infectieux. Ils soutiennent par plusieurs études l'incrimination de ces deux facteurs dans la survenue d'événements indésirables, et notent, par ailleurs, l'absence de ces paramètres dans la majorité des modèles prédictifs. Sur cette base, les chercheurs ont mis en place un nouveau schéma de stratification du risque adapté à leur contexte, comportant en addition à la dénutrition et à la présence d'un foyer infectieux, d'autres items comme le délai par rapport à la dernière cure de CTH (<7jours), le taux de PNN<100el/mm³, et la valeur de CRP (>60

Profil microbiologique des neutropénies fébriles dans le service d'hémo-oncologie pédiatrique
el/mm³). Parallèlement, les modèles validés et publiés ont également fait l'objet d'une évaluation sur cette cohorte.[16]

L'absence de consensus international de stratification du risque chez les enfants atteints de cancer, et souffrant de neutropénie fébrile est la cause de nombreuses divergences dans les principes de gestion de cette complication infectieuse à travers le monde.

4. Choix des molécules des antimicrobiens:

La composition de la thérapie antibactérienne empirique initiale pour la neutropénie fébrile représente probablement la question la plus importante du traitement, en raison de l'augmentation mondiale des infections dues aux bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Il est logique de supposer que les traitements suggérés ne peuvent pas convenir à toutes les situations et à tous les hôpitaux, mais des essais cliniques et des recommandations sont nécessaires pour réduire la diffusion des pathogènes résistants et améliorer la gestion de ces infections.[43]

Une revue systématique conduite par Robinson et al, incluant 68 études évaluant les stratégies thérapeutiques probabilistes utilisées dans la neutropénie fébrile et publiée en 2016 a montré que la monothérapie est au moins aussi efficace que les schémas d'association contenant des aminoglycosides et que la monothérapie à la céphalosporine de quatrième génération est similaire à la monothérapie à la pipéracilline-tazobactam lorsqu'elle est utilisée comme thérapie empirique.[48]

Cette constatation est importante car l'adjonction d'aminosides entraîne des coûts, de la toxicité et un besoin de surveillance thérapeutique de ces médicaments. Ainsi, la prise en compte des risques et des avantages est nécessaire lors du choix entre la polythérapie et la monothérapie. Il y aura des situations dans lesquelles une antibiothérapie empirique combinée est appropriée, comme dans des situations où les taux de résistance aux antibiotiques Gram négatif sont élevés. Un consensus concernant le niveau minimum de résistance bactérienne nécessaire pour adopter la thérapie combinée serait difficile à établir car il exigera aux institutions individuelles d'équilibrer les avantages théoriques par rapport aux inconvénients mesurables afin de guider la prise de décision. Le régime optimal variera en fonction des schémas de résistance locaux et de l'accès juridictionnel à des agents antibiotiques spécifiques. [48]

- Les critères de sélection de l'antibiothérapie empirique initiale sont proposés comme suit :[10]
 - Etre à large spectre
 - 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)
 - Etre rapidement bactéricide
 - Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique
 - Limiter l'émergence de résistances
 - Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital et du service quand la neutropénie survient à l'hôpital
 - Tenir compte de la toxicité possible de l'accumulation de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'antibiothérapie (oto et néphrotoxicité).

Dans notre série, le choix d'antibiothérapie était basé sur la fréquence des BGN chez nos patients et aussi en fonction du lieu de traitement (hospitalisation ou domicile) et du type de récurrence.

5. Lieu du traitement :

L'hospitalisation systématique et le traitement intraveineux de tous les enfants se présentant pour neutropénie fébrile est une démarche qui ne s'accorde pas avec les principes de l'économie de la santé. Par ailleurs, elle est responsable d'une surexposition de ces patients en état de santé précaire à des germes de l'environnement hospitalier. Plus encore, ces admissions, supplémentaires et imprévisibles sont préjudiciables à la qualité de vie du malade et de sa famille[49]. Compte tenu de ces inconvénients, la prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile chez les groupes considérés à faible risque de développer des complications est l'objet d'une utilisation croissante, même en absence de consensus sur la stratification du risque chez la population pédiatrique[49].

Dans un certain nombre d'institution, des études avec méta analyse sur ce sujet ont été menées et leurs rapports soutiennent la sécurité et l'efficacité de cette pratique, mais le manque de validation externe limite l'interprétation et la généralisation de cette conclusion.[49]

Lehrnbecher et collaborateurs, dans les recommandations pour la prise en charge de la neutropénie fébrile en pédiatrie publiées par l'American society of clinical oncology (ASCO) en 2012 et actualisées en 2017, affirment que la gestion ambulatoire des malades à faible risque est à envisager, d'emblée à l'admission ou ultérieurement après une durée de traitement en hospitalisation. Les auteurs appuient ces directives par les résultats d'une méta analyse d'essais cliniques randomisés ayant comparé le rendement d'un traitement à l'hôpital avec celui effectué en ambulatoire. En effet, ce dernier n'a pas été significativement associé à l'échec thérapeutique et, fait important : il n'y avait aucun décès lié à l'infection dans le groupe de patients à faible risque gérés en extrahospitalier, si bien que les estimations ponctuelles ont favorisé la prise en charge ambulatoire dans les analyses de mortalité. Ce constat est intéressant mais reste contraint par des limites notamment l'organisation de l'infrastructure et la disponibilité des moyens nécessaires à la mise en œuvre de la stratégie de thérapie ambulatoire en toute sécurité[34,35]

Le traitement ambulatoire offre un avantage particulièrement profitable pour cette population, dont la maladie sous-jacente affecte considérablement le bien être. C'est ce qu'un essai randomisé contrôlé réalisé en Australie chez des enfants neutropéniques fébriles a démontré : le traitement à domicile chez les patients à faible risque assurait une qualité de vie supérieure pour les enfants et leurs familles (sommeil, appétit...). Pourtant, les parents n'étaient pas significativement plus préoccupés par les soins prodigués à leur enfant par rapport aux patients hospitalisés, et la satisfaction concernant les soins généraux était similaire dans les deux groupes.[49]

Le traitement ambulatoire dans notre contexte était considéré par obligation en raison du manque de lits d'hospitalisation mais toujours en bithérapie et en parentéral.

6. Voie d'administration :

La pratique standard actuelle pour le traitement de la neutropénie fébrile est empirique par des antibiotiques intraveineux à large spectre. Le coût de ce traitement a été estimé à 2400 US \$ par épisode fébrile. Avec l'avènement des stratégies de stratification du risque et la prise en charge ambulatoire, la voie orale semble une option intéressante.[50]

Une revue systématique incluant des essais cliniques prospectifs, contrôlés et randomisés a constaté que l'efficacité des antibiotiques oraux est comparable à celle des antibiotiques

intraveineux dans le traitement de la neutropénie fébrile dans la population d'oncologie pédiatrique à faible risque. Les taux globaux d'échec thérapeutique étaient similaires chez les patients traités par antibiotiques oraux et intraveineux. Des effets indésirables, principalement gastro-intestinaux, étaient plus fréquents chez les patients traités par des antibiotiques oraux, bien que dans l'ensemble, ils aient été bien tolérés et n'aient pas nécessité l'arrêt du traitement. D'autres facteurs limitent le traitement par voie orale, notamment la présence d'une mucite, d'une entérite, ou de vomissements, complications reconnues de la chimiothérapie, qui peuvent diminuer la tolérance et l'absorption des antibiotiques oraux.[50]

Les antibiotiques oraux constituent une alternative sûre et efficace pour les enfants neutropéniques fébriles qui sont définis prospectivement comme étant à faible risque de complications graves et de décès. Il existe un potentiel de réduction substantielle des coûts d'hospitalisation, y compris la préparation des doses en pharmacie, la surveillance, les soins médicaux et infirmiers. De plus, l'impact sur la qualité de vie de ces enfants est important, car ils peuvent être traités à domicile, sans abord veineux, ce qui diminue le risque de contracter des infections nosocomiales et multi-résistantes. La sélection de patients à faible risque est la clé du succès d'une antibiothérapie empirique orale pour la neutropénie fébrile chez les enfants.[50]

7. Traitement préventif :

a) Antibioprophylaxie :

Les infections bactériennes chez les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive sont à l'origine de complications, entraînent des hospitalisations supplémentaires, puisent des ressources majeures, et causent retards et réductions de dose dans les schémas chimio thérapeutiques. Les directives ont généralement déconseillé l'utilisation systématique d'antibiotiques pour la prophylaxie, mais un récent sondage mené auprès de 3600 médecins aux États-Unis a révélé que 45% d'entre eux utilisaient couramment la prophylaxie à la fluoroquinolone chez les patients sous chimiothérapie. L'incertitude quant à l'utilisation prophylactique des antibiotiques se poursuit malgré des décennies de controverses et d'enquêtes. Des méta-analyses ont indiqué que les fluoroquinolones sont plus susceptibles que le triméthoprime-sulfaméthoxazole d'avoir une efficacité prophylactique et que l'ajout d'antibiotiques comme les pénicillines ou les macrolides ne réduisait pas davantage l'incidence des

épisodes fébriles. La lévofloxacine est un agent dont le profil d'effets secondaires est acceptable et qui est administré une fois par jour, ce qui optimise la compliance, problème majeur en prophylaxie. Il est actif sur une large gamme d'agents pathogènes Gram négatif, ainsi que sur certaines bactéries et organismes Gram positif causant des pneumonies atypiques. Cullen et al, à l'issue d'un essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle contre placebo visant à déterminer l'efficacité d'une stratégie empirique, offrant une prophylaxie de sept jours par la lévofloxacine pendant la période de neutropénie anticipée ont découvert que cette attitude a significativement réduit l'incidence des infections cliniquement documentées et des hospitalisations conséquentes, avec moins d'effets indésirables[51]

Dans notre service, l'antibioprophylaxie est réservée aux patients atteints de LAM traités par le protocole AML2011, selon un schéma établi, et ce, en raison de la particularité de ce protocole, souvent responsable de longues périodes de neutropénie sévère.

b) Mesures associées :

Les mesures adjuvantes sont un pilier de la prévention de la neutropénie fébrile. Elles se basent essentiellement sur l'hygiène et l'asepsie et concernent aussi bien les patients et leur famille que l'équipe soignante. Le lavage des mains, l'hygiène bucco-dentaire et corporelle, le respect des règles de protection contre les germes communautaires et nosocomiaux, et la filtration de l'air ambiant en hospitalisation pour ces malades sont les principes d'une stratégie préventive réussie. Ceci nécessite de la part des institutions de se focaliser sur l'éducation des patients, de leur entourage ainsi que du personnel soignant.[10]

CONCLUSION

La neutropénie fébrile constitue un des principaux motifs d'admission urgente dans les structures de soin tertiaire.

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

L'étude du profil microbiologique a révélé qu'en dépit de la faible utilisation des CVC dans notre contexte, les CGP sont les plus responsables de bactériémies. Malgré les résultats obtenus, la réalisation de prélèvements microbiologiques reste sujette à quelques insuffisances.

Notre stratégie thérapeutique a fait preuve d'une efficacité remarquable, et d'une adaptation aux besoins des patients, clairement manifestée par un taux de guérison de 85%.

Enfin, les facteurs pronostiques identifiés dans notre cohorte, peuvent représenter l'ébauche d'une avancée dans la prise en charge de ces patients, par le développement de modèles de prédiction permettant la mise en place de stratégies robustes de prévention, parallèlement à une meilleure gestion des antimicrobiens. Dans l'attente de ces réalisations, l'éducation des prestataires de soins est indispensable pour réduire les résultats défavorables, d'autant plus que la majorité des enfants proviennent de régions éloignées de la structure de soin tertiaire, ce qui impose la formation des professionnels de la santé des structures de proximité afin de leur permettre de fournir des soins efficaces et sûrs à ces patients avant de les transférer.

RESUMES

Résumé

INTRODUCTION : Les neutropénies fébriles prédisposent les enfants à des infections graves menaçant le pronostic vital. Par conséquent, ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité par une antibiothérapie empirique à large spectre en tenant compte de l'écologie bactérienne de chaque hôpital.

OBJECTIF : L'objectif de notre étude a été de déterminer les microorganismes incriminés dans l'infection chez les patients neutropéniques, ainsi que de rapporter leurs particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives.

MATERIEL ET METHODES : C'est une étude observationnelle prospective menée au SHOP sur 10 mois, incluant les patients ayant développé une neutropénie fébrile durant cette période qu'elle soit ou non secondaire à une cure de chimiothérapie.

RESULTATS : Trente-neuf épisodes sont retenus, survenus chez 32 enfants, l'âge moyen était de 9,14 ans, avec une prédominance féminine notée à 71,79%. La neutropénie fébrile a été constatée dans 94,87% des cas chez des patients dont la pathologie sous-jacente était cancéreuse, les hémopathies malignes furent les plus représentées (61,51%) et dominées par les LAL (27,03%). L'épisode a été chimio-induit dans 76,92% des cas, les autres neutropénies sont survenues dans un contexte d'envahissement médullaire ou dans le cadre d'une maladie constitutionnelle. Le protocole de chimiothérapie le plus en cause était le GFAOP/LMB/2005 utilisé dans le traitement des lymphomes de Burkitt et étant à l'origine de 20% des neutropénies fébriles chimio-induites de notre série. La fièvre a été microbiologiquement documentée dans 46% des cas. Sur les cultures de sang, les bactéries gram positif ont été retrouvées dans 33% des cas (CGP=28% ; BGP=5%), les bactéries gram négatif dans 28% des cas et les levures dans 10% des cas tandis que le prélèvement est revenu stérile dans 29% des cas. La répartition des bactéries par genre sur tous les prélèvements microbiologiques a montré une nette prédominance du genre *Staphylococcus* rencontré dans 31% des cas, suivi par l'espèce *Klebsiella* présent dans 19% des prélèvements. La documentation clinique a été acquise dans 21% des cas, les foyers infectieux les plus fréquents étaient ORL, isolés (13%) ou associées à d'autres foyers (10%). Le traitement consistait en une

antibiothérapie probabiliste comportant la ceftriaxone en association avec la gentamycine en 1^{ère} intention, l'escalade thérapeutique et le changement d'antibiotique a été orienté par les résultats des prélèvements microbiologiques, l'existence d'un foyer clinique et la persistance de la fièvre. L'évolution a été favorable dans 85% des cas, l'apyrexie a été obtenue au 5^{ème} jour dans 45% des cas, et la neutropénie a été >7 jours dans 89,74% des épisodes.

La durée moyenne d'hospitalisation pour neutropénie fébrile s'élevait à 17 jours. Le décès a été noté dans 15% des cas et des facteurs prédictifs de sa survenue ont été établis, ils ont objectivé que l'existence d'une FMRD, d'une pneumonie cliniquement ou radiologiquement documentée, ou d'un CVC étaient significativement liés à la survenue du décès.

DISCUSSION-CONCLUSION : Malgré les progrès constants réalisés dans le domaine de la prise en charge du cancer, et en dépit de l'attention particulière qui lui est dédiée dans notre pays, la survenue de la neutropénie fébrile reste un évènement redoutable, principalement chez l'enfant. Le recours à des thérapeutiques multiples et intenses est fort intéressant et efficace mais aussi peut engendrer la sélection des résistances. Ainsi, la mise en place de mesures préventives robustes basées sur l'évaluation du risque de complications s'avère capitale.

Abstract

INTRODUCTION: Febrile neutropenia predisposes children to serious, life-threatening infections. Therefore, these episodes should be prevented and treated first and foremost by broad-spectrum empiric antibiotic therapy taking into account the bacterial ecology of each hospital.

AIM: The aim of our study was to determine the microorganisms incriminated in the infection in the neutropenic patient, as well as to report their epidemiological, clinical and evolutionary characteristics.

MATERIALS AND METHODS: This is a prospective observational study conducted at the pediatric hematology-oncology department over 10 months, including patients who developed febrile neutropenia during this period, whether secondary to chemotherapy treatment or not.

RESULTS: Thirty-nine episodes were retained, occurring in 32 children, the average age was 9.14 years, with a female predominance at 71.79%. Febrile neutropenia was observed at 94.87% in patients whose underlying pathology was cancerous, hematological malignancies were the most represented (61.51%) and dominated by ALL (27.03%). The episode was chemo-induced at 76.92%, the other neutropenia occurred in a context of spinal invasion or as part of a constitutional disease. The most relevant chemotherapy protocol was GFAP / LMB / 2005, used in the treatment of Burkitt's lymphomas and causing 20% of the chemically induced febrile neutropenia in our study. Fever was microbiologically documented at 46%. Of the blood cultures, gram-positive bacterial agents were found at 33% (GPC = 28%, GPB = 5%), gram-negative bacterial agents at 28% and fungal agents at 10% while the sample was sterile at 29%. The distribution of bacteria by genus on all microbiological samples showed a clear predominance of *Staphylococcus* detected in 31% of cases, followed by *Klebsiella* present in 19% of the samples. The clinical documentation was acquired in 21% of cases, the most frequent infectious focus were ENT, isolated (13%) or associated (10%). The treatment consisted of a probabilistic antibiotherapy including ceftriaxone and gentamicin as a first-line combination therapy, the therapeutic escalation and the change of antibiotic were oriented by the results of the microbiological samples, the existence of a clinical

focus and the persistent fever. The evolution was favorable at 85%, the apyrexia was obtained on the 5th day at 45%, and the neutropenia was > 7 days at 89.74%. The mean length of stay for febrile neutropenia was 17 days. Death was noted in 15% of cases and predictors of its occurrence were established; they reported that the existence of MRDF, clinically or radiologically documented pneumonia, or CVC were significantly related to the occurrence of death.

DISCUSSION-CONCLUSION: Despite the constant progress made in the field of cancer care, and despite the special attention devoted to it in our country, the occurrence of febrile neutropenia remains a daunting event, mainly in children. The use of multiple and intense therapies is very interesting and effective but can also lead to the selection of resistance. Thus, the establishment of robust preventive measures based on the assessment of the risk of complications is crucial.

ملخص

مقدمة: يتسبب النقص في الخلايا المتعادلة (العدلات) المصاحب بالحمى في تعفنات خطيرة تعرض حياة المرضى للخطر، لذلك ينبغي تجنب حدوث هذه الاعراض ومعالجتها أولا وقبل شيء عن طريق المضادات الحيوية التجريبية واسعة الطيف، مع الأخذ بعين الاعتبار البيئة البكتيرية لكل مستشفى.

هدف: كان الهدف من دراستنا هو تحديد الكائنات الدقيقة المتسببة في التعفن لدى المريض المصاب بنقص عدد العدلات، وكذا الكشف عن خصائصه الوبائية والسريية والتطورية.

المواد والطرق: قمنا بدراسة رصدية قائمة على الملاحظة في قسم أمراض الدم والسرطان الخاص بالأطفال على مدى 10 أشهر، شملت المرضى الذين أصيبوا بنقص في الخلايا المتعادلة المصحوبة بالحمى خلال هذه الفترة، سواء كانت مرتبطة أم لا بالعلاج الكيميائي.

النتائج: شملت الدراسة 39 حالة همت 32 طفلا، متوسط عمرهم 9.14 سنة مع نسبة أكبر عند الإناث بلغت 71.79%.

لوحظ نقص العدلات المصاحب للحمى في 94.87% من الحالات لدى مرضى يعانون من أمراض السرطان، وكانت سرطانات الدم الأكثر انتشارا (61.51%) على رأسها اللوكيميا اللمفاوية الحادة (27.03%). كانت 76.92% من الحالات ناجمة عن العلاج الكيميائي، أما الحالات الباقية فتندرج ضمن الغزو النخاعي أو الأمراض الأساسية للنخاع العظمي.

كان بروتوكول العلاج الكيماوي الأكثر تسببا في حالات نقص العدلات هو GFAOP/LMB/2005، المستخدم في علاج الأورام اللمفاوية Burkitt وقد نتج عنه 20% من حالات نقص العدلات المصاحب للحمى في دراستنا. تم توثيق الحمى ميكروبيولوجيا في 46% من الحالات. بعد زرع الدم (Hémoculture)، تم العثور على بكتيريا إيجابية الجرام في 33% من الحالات (CGP=28%; BGP=5%)، بكتيريا سلبية الجرام في 28% من الحالات وعلى فطريات في 10% من الحالات، في حين كانت العينة عقيمة في 29% من الحالات. أظهر توزع البكتيريا بحسب النوع على جميع العينات الميكروبيولوجية هيمنة واضحة للمكورات العنقودية (*Staphylococcus*) المكتشفة في 31% من الحالات، يليها بكتيرية من نوع

(*Klebsiella*) موجودة في 19% من العينات. تم الحصول على التوثيق السريري في 21% من الحالات، وكان موضع التعفن الأكثر انتشارا هو الأنف والأذن والحنجرة، مصاحب لبؤر تعفنيه في 10% من الحالات ومعزول (13%). تضمن العلاج بالمضادات الحيوية التجريبية سيفترياكسون وجنتاميسين (Gentamycine، Ceftriaxone) كعلاج أولي، تم توجيه التصعيد العلاجي وتغيير المضادات الحيوية اعتمادا على نتائج العينات الميكروبيولوجية، ووجود معطيات سريرية واستمرار الحمى. كان التطور إيجابيا في 85% من الحالات وتم اختفاء الحمى في اليوم الخامس بنسبة 45%. نقص الخلايا المتعادلة دام أكثر من 7 أيام في 74،89% من الحالات وكان متوسط مدة الاستشفاء بسبب ذلك 17 يوما. لوحظت الوفاة في 15% من الحالات وتم تحديد العوامل المتنبئة بحدوثها وهي: وجود حمى موثقة ميكروبيولوجي أو إشعاعيا، التهاب رئوي موثق سريريا أو إشعاعيا، أو وجود لقسرة وريدية مركزية.

المنافشة والاستنتاج: على الرغم من التقدم المستمر في مجال رعاية مرضى السرطان، وعلى الرغم من الاهتمام الخاص المكرس لها في بلدنا، إلا أن حدوث نقص العدلات لا يزال حدثاً رهيباً، وخاصة عند الأطفال. وإن استخدام العلاجات المتعددة والمكثفة أمر مثير للاهتمام وفعال للغاية ولكن يمكن أن يؤدي أيضاً إلى انتقاء عينات مقاومة، وبالتالي، فإن وضع تدابير وقائية قوية تستند إلى تقييم مخاطر المضاعفات أمر بالغ الأهمية

ANNEXES

Annexe 1 :

Protocole National AML 2011

Prophylaxie des infections chez les patients atteints de LAM

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 $\geq$ 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
Ciprofloxacin	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.

Annexe 2:

Validated Pediatric Risk Stratification Strategies for Low-Risk Patients

ASCO recommendations

Table 3. Validated Pediatric Risk Stratification Strategies for Low-Risk Patients						
Schema-Related Factors	Rackoff ⁴	Alexander ⁵	Rondinelli ⁶	Santolaya ⁷	Ammann ⁸	Ammann ⁹
Patient- and disease-related factors	None	AML, Burkitt lymphoma, induction ALL, progressive disease, relapsed with marrow involvement	2 points for central venous catheter, 1 point for age $\geq$ 5 years	Relapsed leukemia, chemotherapy within 7 days of episode	Bone marrow involvement, central venous catheter, pre-B-cell leukemia	4 points for chemotherapy more intensive than ALL maintenance
Episode-specific factors	Absolute monocyte count	Hypotension; tachypnea or hypoxia $\geq$ 94%; new CXR changes; altered mental status; severe mucositis, vomiting, or abdominal pain; focal infection; other clinical reason for inpatient treatment	4.5 points for clinical site of infection, 2.5 points for no URTI, 1 point each for fever $\geq$ 38.5°C, hemoglobin $\geq$ 70g/L	CRP $\geq$ 90 mg/L, hypotension, platelets $\geq$ 50 g/L	Absence of clinical signs of viral infection, CRP $\geq$ 50 mg/L, white blood cell count $\geq$ 500/mL, hemoglobin $\geq$ 100 g/L	5 points for hemoglobin $\geq$ 90 g/L, 3 points each for white blood cell count $\geq$ 300/mL, platelet $\geq$ 50 g/L
Rule formulation	Absolute monocyte count $\geq$ 100/mL = low risk of bacteremia; HSCT = high risk	Absence of any risk factor = low risk of serious medical complication; HSCT = high risk	Total score $\geq$ 6 = low risk of serious infectious complication; HSCT = high risk	Zero risk factors or only low platelets or only $\geq$ 7 days from chemotherapy = low risk of invasive bacterial infection	Three or fewer risk factors = low-risk of significant infection; HSCT = high risk	Total score $\geq$ 9 = low risk of adverse FN outcome; HSCT = high risk
Demonstrated to valid*	USA, Madsen ¹⁰	United Kingdom, Dommett ¹¹ , Arif ¹²	Brazil, Rondinelli ⁶	South America, Santolaya ¹³	Europe, Ammann, ⁹ Macher, ¹⁴ Arif ¹²	Europe, Miedema ¹⁵ be

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CRP, C-reactive protein; CXR, chest radiography; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; URTI, upper respiratory tract infection.

*Valid refers to clinically adequate discrimination of a group at low risk of complications.

Annexe 3 :

Fiche d'exploitation

Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
CHU Mohammed VI- Marrakech

Mois :

PROFIL MICROBIOLOGIQUE DES NEUTROPENIES **FEBRILES**

Identité :

IP :

NOM ET PRENOM :

DATE DE NAISSANCE : / / AGE :

SEXE : F ☐ M ☐

ORIGINE : Marrakech : urbain ☐ rural ☐

Autre ville : urbain ☐ rural ☐

COUVERTURE SOCIALE : oui ☐ CNSS ☐ CNOPS ☐ RAMED ☐ ASSURANCE ☐

Non ☐

Données cliniques :

➤ PATHOLOGIE SOUS JACENTE :

ATCDS PARTICULIERS :

PATHOLOGIE :

Type de la tumeur : solide ☐ à préciser :

Hématologique ☐ à préciser :

Stade de la maladie :

1^{ère} ligne ☐

Métastatique ☐ Récidive ☐ Rechute ☐ Echec TTT ☐

PROTOCOLE TTT :

À but curatif ☐ à préciser : phase du protocole :

À but palliatif ☐ à préciser : phase du protocole :

Date de début du traitement : / /

Lieu du traitement : HDJ ☐ hospitalisé ☐

➤ DIAGNOSTIC DE LA NEUTROPENIE FEBRILE :

• NEUTROPENIE :

➤ NFS :

- GB=
- PNN=

<500 ☐

Susceptible de devenir<500 dans 24h ☐

<100 ☐

- Lymph=

➤ Durée de la neutropénie :

➤ Délai d'installation de la neutropénie :

• CRP :

• TEMPERATURE : Fièvre 38° à plus d'1 heure/ > 38,3 ☐

Hypothermie<36 ☐

• PRESCRIPTION PROPHYLACTIQUE DES BAINS DE BOUCHE ANTIFONGIQUES :

Oui ☐ non ☐

• SIGNES DE GRAVITE :

➤ ETAT HÉMODYNAMIQUE : stable ☐ instable ☐

➤ NEURO : score de Glasgow =

• INFECTION DU KT : oui ☐ non ☐

➤ SITES D'INFECTION

• ORL et STOMATOLOGIQUES:

Otorrhée : oui ☐ non ☐

Dlr auriculaire : oui ☐ non ☐

Tympan congestif : oui ☐ non ☐

Ecoulement nasal : oui ☐ non ☐

Obstruction : oui ☐ non ☐

Douleur faciale : oui ☐ non ☐

Cellulite : oui ☐ non ☐

Voix rauque : oui ☐ non ☐

Angines : oui ☐ non ☐

ADP cervicales: oui ☐ non ☐

Mucite : oui ☐ non ☐

Gingivostomatite : oui ☐ non ☐

• Pulmonaires :

Toux : oui ☐ non ☐

Dyspnée : oui ☐ non ☐

Polypnée : oui ☐ non ☐

Râles : oui ☐ non ☐

SD de condensation : oui ☐ non ☐

SD d'épanchement : oui ☐ non ☐

• SIGNES DIGESTIFS :

Sonde gastrique : oui ☐ non ☐

Vomissements : oui ☐ non ☐

Diarrhées : oui ☐ non ☐

Douleurs abdominales : oui ☐ non ☐

Autres :

• CUTANEO MUQUEUX

KT veineux : central ☐ périphérique ☐ chambre implantable ☐

Abcès : oui ☐ non ☐

Autre :

• SIGNES URINAIRES :

Sonde urinaire : oui ☐ non ☐

Dysurie : oui ☐ non ☐

Hématurie : oui ☐ non ☐

Pyurie : oui ☐ non ☐

Brûlures mictionnelles : oui ☐ non ☐

- AUTRES SIGNES CLINIQUES :

➤ DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

- HEMOCULTURES :

Délai de réalisation par / au début de la fièvre : <6H ☐

De 6 à 24H ☐

>24H ☐

Délai de réalisation par / à l'antibiothérapie :

ATB reçue antérieurement au prélèvement d'hémoculture : oui ☐ non ☐

Molécule(ATB) :

Germe :

- RX DU THORAX :

Faite ☐ Non faite ☐

Normale ☐ Anomalies ☐ citer :

- ECBU :

Fait ☐ Non fait ☐

Normal ☐ anomalies ☐ citer :

- AUTRES PRELEVEMENTS : cutané muqueux ☐ résultats :

Selles ☐ résultats :

- SEROLOGIES VIRALES :

➤ TRAITEMENT :

1- 1° Intention :

Ambulatoire : molécule : dose : durée :

Hospitalisation : molécule : dose : durée :

2- 2°Intention :

48h : molécule : dose : durée :

5°jour : molécule : dose : durée :

3- Antifongiques : jour d'introduction

Molécule:

4- Antiviraux : jour d'introduction

Molécule:

➤ EVOLUTION

- GUERISON :

Durée de la fièvre :

Durée de la neutropénie :

Date de la sortie de la neutropénie fébrile :

- AGGRAVATION

Choc septique

☐

délai :

Apparition d'autres foyers infectieux

☐

délai :

Hémorragie

☐

siège :

intensité :

Autres :

- DECES

Délai :

Cause du décès :

Durée totale d'hospitalisation :

BIBLIOGRAPHIE

1. **Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L.**
Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador.
J Pediatr Hematol Oncol 2011;33(4):276-80.
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. **Nesher L, Rolston KVI.**
The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia.
Infection 2014;42(1):5-13.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia N, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, et al.**
Les neutropénies fébriles chimio–induites : à propos de 200épisodes: Profil clinique, microbiologique et thérapeutique.
Pathol Biol 2008;56(3):154-7.
8. **Cohen C, King A, Lin CP, Friedman GK, Monroe K, Kutny M.**
Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers.
Pediatr Emerg Care 2016;32(11):739-45.

9. **Mammad C.**
Bilan d'activité de l'unité des urgences du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de rabat.
Mémoire de fin de stage. Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique Hôpital d'Enfants de Rabat 2016.
10. **Mohib S.**
Les neutropénies fébriles chimio-induites chez l'enfant: profil clinique, microbiologique, thérapeutique et évolutif (A propos de 86 épisodes).
Thèse de doctorat en médecine, Fès ; 2013 ; N°125.
11. **Al Omar S, Nazer L, Alkayed K.**
A prospective study of febrile neutropenia in pediatric cancer patients in Jordan.
J Pediatr Hematol Oncol 2013;35(8):614-7.
12. **Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A.**
Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey.
Turk J Pediatr 2016;58(1):47-53.
13. **Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, et al.**
Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study.
Pediatr Blood Cancer 2012;59(2):238-45.
14. **Petty LA, Sokol EA, Bartlett AH, McNeer JL, Alexander KA, Pisano J.**
Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome?
Pediatr Blood Cancer 2016;63(7):1244-9.
15. **Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL.**
Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia.
BMC Pediatr 2005;5(1):10.
16. **Das A, Trehan A, Oberoi S, Bansal D.**
Validation of risk stratification for children with febrile neutropenia in a pediatric oncology unit in India.
Pediatr Blood Cancer 2017;64(6).

17. **Miedema KGE, Winter RHLJ, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ESJM, et al.**
Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns.
Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer 2013;21(9):2417-26.

18. **Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al.**
Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study.
Pediatr Infect Dis J 2011;30(7):e114-119.

19. **Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH.**
Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer.
J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(9):623-9.

20. **Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, et al.**
Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia.
Cancer 2009;115(5):1100-8.

21. **Bagnasco F, Haupt R, Fontana V, Valsecchi MG, Rebora P, Caviglia I, et al.**
Risk of repeated febrile episodes during chemotherapy-induced granulocytopenia in children with cancer: a prospective single center study.
J Chemother Florence Italy 2012;24(3):155-60.

22. **Serra P, Santini C, Venditti M, Martino P, Mandelli F.**
Superinfections during antimicrobial treatment with betalactam-aminoglycoside combinations in neutropenic patients with hematologic malignancies.
Infection 1985;13(1):S115-22.

23. **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.

24. **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.

25. **Boussen H, Mtaallah MH, Bouzid T, Rifi H, Ben Hassouna J, Kammoun M, et al.**
Profil épidémiologique et complications des voies veineuses centrales en oncologie pédiatrique : à propos de 125 cas.
Arch Pédiatrie 2006;13(8):1107-11.

26. **Kabsy Y, Baudin G, Vinti H, Novellas S, Mannone L, Chevallier P, et al.**
Utilisation des cathéters centraux insérés par voie périphérique (PICC) en oncohématologie.
Bull Cancer (Paris) 2010;97(9):1067-71.

27. **Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Gammelsrud KW, Lund B, Taxt A, et al.**
Febrile neutropenia in children with cancer: a retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome.
Scand J Infect Dis 2008;40(4):301-7.

28. **Thomas AE, Simpson LA.**
A step-by-step approach to paediatric neutropenia.
Paediatr Child Health 2017;27(11):511-6.

29. **Ghannam A.**
Facteurs pronostiques des neutropénies fébriles chimio-induites.
Thèse de doctorat en médecine, Rabat ; 2017 ; N°329.

30. **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.

31. **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.

32. **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.

33. **Kee PPL, Chinnappan M, Nair A, Yeak D, Chen A, Starr M, et al.**
Diagnostic Yield of Timing Blood Culture Collection Relative to Fever.
Pediatr Infect Dis J 2016;35(8):846-50.

34. **Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al.**
Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem–Cell Transplantation Recipients: 2017 Update.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35(18):2082-94.

35. **Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al.**
Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem–cell transplantation.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2012;30(35):4427-38.

36. **Harif M, Trachli A, Bennouna R, Benchekroun S, Benbachir N, Mdaghri N, et al.**
Fièvre et infection chez les patients neutropéniques. Etude de 138 épisodes.
Médecine Mal Infect 1988;18(11):818-23.

37. **Lam JC, Chai JY, Wong YL, Tan NW, Ha CT, Chan MY, et al.**
Causative Pathogens of Febrile Neutropaenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia.
Ann Acad Med Singapore 2015;44(11):530-4.

38. **Hagag AA, Hassan SM, Elgamasy MA, Afifi IK.**
Study of Common Bacterial and Fungal Pathogens in Children with Hematological Malignancies during Febrile Neutropenia: Single Center Egyptian Study.
Infect Disord Drug Targets 2016;16(1):54-62.

39. **Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M,**
Italian Network for Supportive Care in Oncology (NCSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review.
New Microbiol 2016;39(3):174-80.

40. **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.

41. **Phillips B, Wade R, Westwood M, Riley R, Sutton AJ.**
Systematic review and meta–analysis of the value of clinical features to exclude radiographic pneumonia in febrile neutropenic episodes in children and young people.
J Paediatr Child Health 2012;48(8):641-8.

- 42. Brown AE.**
Management in the febrile, neutropenic patient with cancer: therapeutic considerations.
J Pediatr 1985;106(6):1035-42.
- 43. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C.**
Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on.
Expert Opin Emerg Drugs 2013;18(3):263-78.
- 44. Perron T, Emara M, Ahmed S.**
Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia.
BMC Health Serv Res 2014;14:162.
- 45. 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.
- 46. Miedema KGE, Tissing WJE, Abbink FCH, Ball LM, Michiels EMC, van Vliet MJ, et al.**
Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients—a national multicentre study.
Eur J Cancer Oxf Engl 1990 2016;53:16-24.
- 47. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F.**
Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey.
Pediatr Blood Cancer 2016;63(12):2167-72.
- 48. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L.**
Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34(17):2054-60.
- 49. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM.**
Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial.
Pediatr Blood Cancer 2014;61(8):1427-33.

50. **Vedi A, Cohn R.**
Oral versus intravenous antibiotics in treatment of paediatric febrile neutropenia.
J Paediatr Child Health 2013;49(3):170-8.
51. **Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al.**
Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas.
N Engl J Med 2005;353(10):988-98.

قَسَمُ الطَّبِيبِ

اقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- . أن أراقبَ اللهَ في مهتبي.
- . وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها. في كلِّ الظروف والأحوالِ باذلةٍ وسعيٍّ في انقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والآلَمِ والقلقِ.
- . وأن أحفظَ للنَّاسِ كرامَتَهُمْ، وأُسترَ عَوْرَتَهُمْ، وأُكتمَ سِرَّهُمْ.
- . وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، باذلةِ رعايتي الطَّبية للقريبِ والبعيد، للصالحِ والطالح، والصديقِ والعدو.
- . وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، وأُسخِرَه لنفعِ الإنسانِ لا لأذاه.
- . وأن أوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وأكونَ أختًا لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطَّبيةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.
- . وأن تكونَ حياتي مُصْدَاقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.
- واللهُ على ما أقولُ شهيدا

أطروحة رقم 177

سنة 2018

الخصائص الميكروبيولوجية لنقص العدلات المصاب بحمى بمصلحة أمراض الدم والسرطان عند الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/07/09
من طرف

السيدة سلمى الصالحي

المزادة في 14 يونيو 1993 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

نقص عدد العدلات المصاب بحمى - طفل - الميكروبيولوجيا - زرع الدم -
تعفن - العلاج الكيميائي - العلاج بالمضادات الحيوية - تكهن

اللجنة

السيد

م. بوسكراوي

السيدة

ج. الهودزي

السيد

س. زهير

السيدة

ن. صراع

السيدة

غ. ضرايس

الرئيس

أستاذ في طب الأطفال وعميد كلية الطب والصيدلة بمراكش

المشرفة

أستاذة في طب الأطفال

القضاة

أستاذ في علم الميكروبيولوجيا

أستاذة مبرزة في علم الميكروبات والفيروسات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال