UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

Année 2013 Thèse N° 125/13

LES NEUTROPENIES FEBRILES CHIMIO-INDUITES CHEZ L'ENFANT: PROFIL CLINIQUE, MICROBIOLOGIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET EVOLUTIF (A propos de 86 épisodes)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/06/2013

PAR

Mme. MOHIB SANAA

Née le 17 Juin 1985 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Chimiothérapie - Neutropénie - Fièvre - Antibiothérapie Prévention

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie

M. BOUHARROU ABDELHAK.....
Professeur de Pédiatrie

M. ATMANI SAMIR..... JUGES
Professeur de Pédiatrie

Mme. CHAOUKI SANA.....
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

Mme. BENMILOUD SARRA..... MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Neurochirurgie

PLAN

INTRODUCTION 9

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES 12

PATIENTS ET MÉTHODES.....21

Critères d'exclusion 22

Critères d'inclusion 22

Fiche d'exploitation 24

RÉSULTATS 29

I. Fréquence de la neutropénie fébrile 30

II. Caractéristiques de la population étudiée 31

III. Caractéristiques cliniques 34

IV. Bilan paraclinique 42

V. Caractéristiques des neutropénies..... 46

A. Délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile 46

B. Taux des PNN 47

C .Durée de la neutropénie 48

VI. Etiologies des neutropénies fébriles 49

VII. Prise en charge thérapeutique 53

A. Antibiothérapie curative..... 53

B .Traitement adjuvant..... 56

C. Traitement prophylactique..... 57

VIII. Evolution..... 58

IX. Schéma récapulatif..... 71

DISCUSSION 72

I.DEFINITION DE LA NEUTROPENIE FEBRILE 73

II.EPIDEMIOLOGIE 75
III. PHYSIOPATHOLOGIE 79
A. Moyens de défense anti infectieuse de l'organisme 79
B .Origines et mécanismes de l'infection 83
C. Microbiologie 86
IV. FACTEURS DE RISQUE DE LA NEUTROPENIE FEBRILE 94
A. Facteurs géneraux 94
B. Facteurs spécifiques 97
V.FACTEURS PRONOSTICS de la neutropénie fébrile 98
A. Facteurs radio-cliniques et de terrain 99
B. Facteurs biologiques 99
VI. EVALUATION DE L'EPISODE FEBRILE 105
A. Evaluation clinique 105
B. Evaluation biologique 111
C. Evaluation bactériologique 115
D. Evaluation radiologique 117
E-Stratification des patients 119
VII.STRATEGIE THERAPEUTIQUE 121
A. Traitement curatif 121
B. Traitement préventif 136
VIII. EVOLUTION 143
CONCLUSION 145
RESUMES 147
ANNEXES 154
BIBLIOGRAPHIE 163

LISTE DES ABREVIATIONS :

Ag-Ac : Antigène- Anticorps.

ASCO : American society of clinical oncology.

BGN : Bacille à gram négatif.

BGP : Bactérie à gram positif.

BLSE : Bétalactamase à spectre étendu.

BR : Bas Risque.

CGP : Cocci à gram positif.

CHOP : Centre d'hémato-oncologie pédiatrique.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CPMC : Centre de Pierre et Marie-curie.

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines.

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

ERQ : Escherichia résistant au quinolone.

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine.

ESMO : Européen Society for Médical Oncology

FCD : Fièvre cliniquement documentée.

FCH : Facteur de croissance hématologique.

FDR : Facteur de risque.

FMD : Fièvre microbiologiquement documentée.

FOI : Fièvre d'origine inconnue.

G- CSF : Granulocyte colony stimulating factor

HR : Haut Risque.

IATCG : International Antimicrobial Therapy Cooperative Group.

IDSA : Infectious Disease Society of America

Ig : Immunoglobulines.

IV : Intra-veineux.

LAL : leucémie aigue lymphoblastique.

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MBL : Mannose binding lectine.

MO : Microscope optique.

Nadir : Le nombre le plus bas de neutrophiles dans le sang.

NFS : Numération formule sanguine.

NK : Cellule naturel killer.

NPF : Neutropénie fébrile.

PNN : Polynucléaire neutrophile.

SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline.

SCN : Staphylocoque à coagulase négative.

TMP/ SMX : trimethoprim/sulfamethoxazol

VVC : Voie veineuse centrale.

VZV : Virus de zona et varicelle.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Formule d'ARNETH

Tableau 2: Répartition des cas de NPF par année d'hospitalisation

Tableau 3: Répartition des cas de NPF admis entre H0 et H24.

Tableau 4: Répartition des cas de NPF en fonction du délai consultation.

Tableau 5: Signes cliniques retrouvés lors de l'admission.

Tableau 6: Répartition des cas de selon le résultat des examens complémentaires.

Tableau 7: Répartition des cas de NPF selon le délai d'apparition de la neutropénie.

Tableau 8: Pourcentage d'isolement des germes selon le type de prélèvement.

Tableau 9: Molécules utilisées dans l'antibiothérapie curative et leurs pourcentages.

Tableau 10: Nombre et fréquences des épisodes de NPF selon la pathologie cancéreuse sous jacente.

Tableau 11: Incidences et fréquences des épisodes de neutropénie fébrile dans les différentes séries d'études.

Tableau 12: Fréquence de survenue d'épisodes de neutropénie fébrile dans les différentes séries d'études.

Tableau 13: Fréquence de la NPF selon le sexe dans les différentes séries d'études.

Tableau 14: Evolution de la documentation bactérienne dans les essais de l'EORTC entre 1973 et 1994.

Tableau15: Comparaison des germes isolés dans les services d'hématologie (n=342) et les services d'oncologie (n=151).

Tableau 16: Comparaison des résultats des germes isolés au niveau de notre unité et le COHP de Rabat.

Tableau 17: Comparaison de la fréquence des germes isolés dans les différentes séries.

Tableau 18: Risque d'infection sévère chez le neutropénique.

Tableau 19: Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans les différentes séries d'études.

Tableau 20: Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues.

Tableau 21 : Profondeur de la neutropénie selon l'OMS.

Tableau 22: Les étiologies de la fièvre au cours des épisodes de NPF dans les différentes séries d'études.

Tableau23 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF en première ligne.

Tableau 24 :Comparaison des taux de mortalité dans les différentes séries.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Hémoblaste granulaire vu en microscopie optique.

Figure 2: Le promyélocyte vu en microscopie optique.

Figure 3: Myélocyte (a) et métamyélocytes neutrophiles (b+c) vus en MO.

Figure 4: Le polynucléaire neutrophile vu en microscopie optique.

Figure 5 : Répartition des cas de NPF selon la tranche d'âge.

Figure 6: Répartition des cas de NPF selon le sexe.

Figure 7: Répartition des cas de NPF selon les niveaux socio-économique.

Figure 8 : Répartition des cas de NPF selon l'origine géographique.

Figure 9 : Répartition des cas de NPF selon le cancer sous jacent.

Figure 10: Répartition des cas de NPF selon la pathologie sous jacente.

Figure 11: Répartition des cas de NPF selon la structure d'admission.

Figure 12: Répartition des cas de NPF selon la température à l'admission.

Figure 13: Répartition des cas de NPF selon la durée d'évolution des signes clinique avant la consultation.

Figure 14 : Répartition des épisodes de NPF selon le taux de PNN à l'admission.

Figure 15 : Répartition des cas selon la durée totale de la neutropénie.

Figure 16: Répartition des cas de NPF selon le foyer clinique documenté.

Figure 17 : Répartition des cas de NPF selon la nature du germe isolé.

Figure 18 : Répartition des épisodes selon la durée totale de l'antibiothérapie.

Figure 19: Répartition des cas NPF selon la durée de sortie de neutropénie et survenue d'apyrexie.

Figure 20 : Répartition des cas de décès selon la durée d'hospitalisation.

Figure 21 : Répartition des cas de NPF selon leur évolution.

Figure 22 : Répartition des cas de NPF selon l'évolution au cours des hémopathies malignes.

Figure 23: Evolution des cas de NPF a cours des hémopathies maligne.

Figure 24 : Répartition des cas de NPF selon leur évolution au cours des tumeurs solides.

Figure 25 : Influence du foyer infectieux clinique sur l'évolution (mortalité).

Figure 26 : Influence du foyer infectieux microbiologique sur l'évolution (mortalité).

Figure 27 : Influence de la profondeur de la neutropénie sur l'évolution (mortalité).

Figure 28: Schémas thérapeutiques selon l'évolution des épisodes de NPF.

Figure 29: Image montrant les différentes origines de l'infection chez le patient neutropénique.

Figure 30 : Schéma montrant le mécanisme de l'infection chez le patient neutropénique.

Figure 31 : Graphique montrant l'évolution de la documentation bactérienne dans les essais de l'EORTC entre 1973 et 1994.

Figure 32 : Le risque infectieux selon le taux de PNN.

INTRODUCTION

L'infection est une des principales causes de morbidité et de mortalité en oncologie pédiatrique. Sa gravité est essentiellement liée à la profondeur et à la durée de la neutropénie. En effet, l'utilisation de nouveaux médicaments anticancéreux plus actifs mais aussi l'intensification thérapeutique entrainent une augmentation des effets indésirables et en particulier la toxicité médullaire dont la complication la plus sérieuse est la survenue d'une neutropénie.

La particularité de la neutropénie induite par chimiothérapie est le risque de se compliquer d'infections bactériennes et mycosiques potentiellement graves. La fièvre au cours de ces épisodes de neutropénie constitue une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. C'est pour cela que ces épisodes doivent êtres prévenus et traités en priorité.

La neutropénie fébrile (NPF) est définie communément par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500 éléments/mm3 ou inférieur à 1000 éléments/mm3 et dont la diminution à des niveaux inférieurs à 500 éléments/mm3 est prévisible dans les 48 heures et une fièvre $\geq$ 38,3 °C lors d'une prise ou $\geq$ 38°C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle. Au cours de ces épisodes de NPF, la symptomatologie est pauvre mais le risque de choc septique est important en l'absence de traitement précoce [1,2]. Chez le patient cancéreux c'est une situation à haut risque de mortalité, elle nécessite des mesures thérapeutiques rapides et efficaces par la mise en route, en urgence, d'une antibiothérapie intraveineuse empirique à large spectre, couvrant la majorité des microorganismes habituellement rencontrés, sans attendre l'identification d'un foyer clinique ou le résultat des bilans bactériologiques. Ainsi, la lutte contre l'infection représente la clé du succès des programmes d'hémato-oncologie pédiatrique. Au mieux, ces mesures doivent êtres

formalisées dans le cadre d'un comité institutionnel de lutte contre l'infection nosocomiale. Les stratégies doivent êtres adaptées au contexte local .

Les objectifs de notre étude sont de :

- Ø Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques étiologiques et évolutives des épisodes de neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique.
- Ø Evaluer l'importance du risque infectieux et les principaux germes impliqués.
- Ø Identifier les difficultés de la prise en charge et du suivi de l'enfant ayant développé une neutropénie fébrile.
- Ø Etablir un protocole de la prise en charge des neutropénies fébriles adapté à notre contexte.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

I-STRUCTRE ET FONCTION DES PNN:

A- La granulopoïèse et le pool neutrophile :

Les polynucléaires comme les autres cellules sanguines sont formées dans la moelle osseuse [3]. La lignée granulo-monocytaire donne naissance à la lignée granuleuse d'une part, et à la lignée monocytaire d'autre part. La granulopoïèse neutrophile représente 70% de l'hématopoïèse médullaire, et les polynucléaires sanguins représentent 40 à 50% des leucocytes sanguins selon l'âge. On en déduit donc que la lignée neutrophile est majoritaire dans l'organisme expliquant ainsi l'importance de son rôle notamment dans la lutte anti-infectieuse. La durée de la granulopoïèse est de 10 jours en moyenne [3].

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

Les PNN ne restent en circulation que 6 à 7 heures, leur passage dans les tissus est irréversible et leur durée de vie dépend des conditions locales, en l'absence de toute cellule d'inflammation ou d'infection, ils persistent 2 à 3 jours dans les tissus. En cas d'infection les cytokines qu'ils libèrent engendrent un flux supplémentaire de PNN [4,5].

B- Description de la lignée granuleuse :

1- Hémoblaste granuleux :

Il s'agit d'un blaste sans critère de distinction particulier mais qui porte des antigènes myéloïdes sur sa membrane et de la peroxydase dans son cytoplasme, mais il ne possède pas de granulations visibles, cette cellule fait environ 18 à 20µ. Le noyau a une chromatine très fine avec un nucléole, le cytoplasme est hyperbasophile et sans grain [2,5].

2- Le myéloblaste :

C'est une cellule de 15 à 20µ de diamètre à noyau arrondi parfois identé par le centrosome (figure N°1) [4]. La structure chromatinienne est très fine, les nucléoles souvent nombreux, le cytoplasme bleu clair et renferme des granules azurophiles.

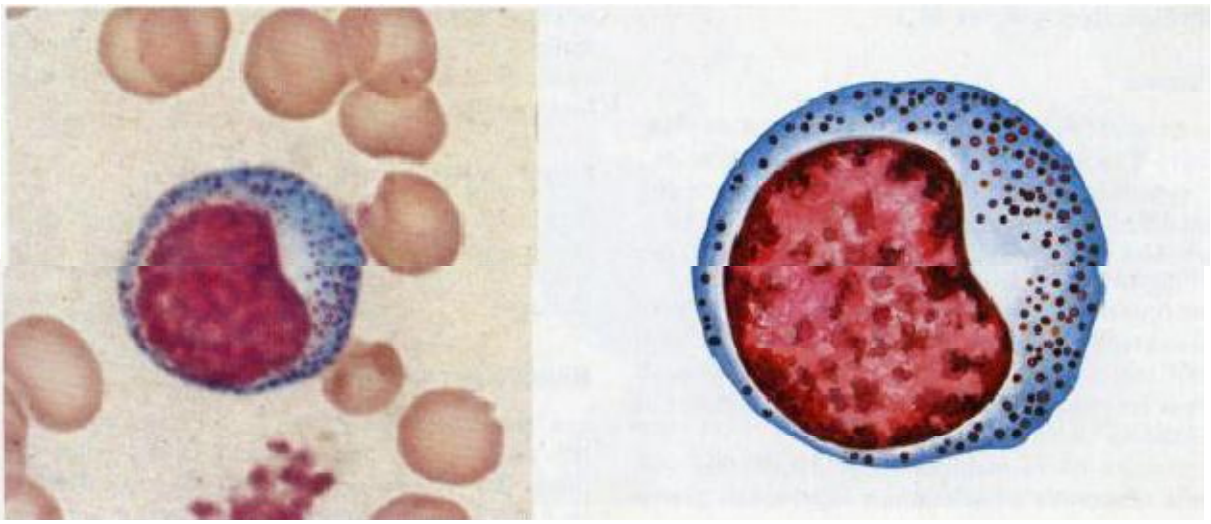


Figure 1 : Hémoblaste granuleux vue en microscopie optique [2].

3- Le promyélocyte :

Cette cellule de 15 à 20µ possède un noyau ovalaire avec une petite concavité, la chromatine se condense par endroits, le cytoplasme est faiblement mais nettement basophile, les granulations azurophiles sont variées dans leur taille, leur forme, et leurs granulations. C'est la plus grosse cellule granuleuse médullaire, les antigènes myéloïdes sont présents [3,5] (figure N°2).

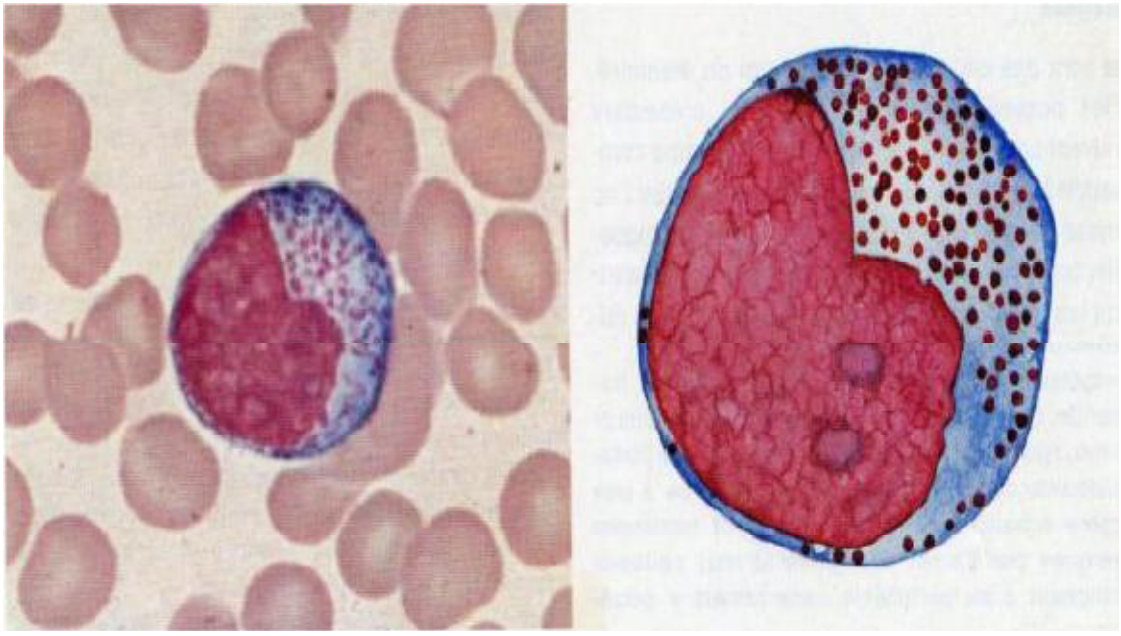


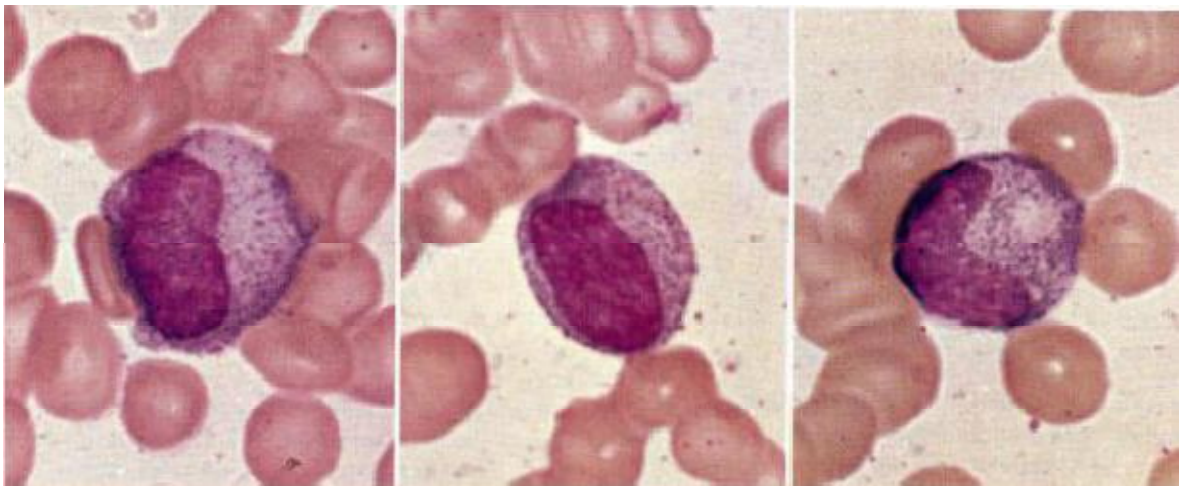
Figure 2 : le promyélocyte vu en microscopie optique [2] :

4- Le myélocyte neutrophile :

C'est une cellule arrondie ou ovalaire, dont le cytoplasme, au fur et à mesure de la maturation vire de la basophilie à l'acidophilie légère. Les granulations spécifiques apparaissent d'abord autour du centrosome (figure N°3) [2].

5- Le métamyélocyte :

La taille de la cellule continue à se réduire, la forme du noyau continue sa segmentation en forme de fer à cheval, la chromatine se condense d'avantage, le cytoplasme est hyalin, les granulations sont colorées en beige-marron ou lilas (figure N°3) [2-5]



a b c

Figure 3 : a) Myélocytes neutrophiles, b) et c) métamyélocyte neutrophile vus en microscopie optique [2].

6- Le polynucléaire neutrophile :

Il s'agit de la cellule terminale de la lignée, sa taille est de 12 à 14µ avec un rapport nucléo-cytoplasmique de 30% [6,7], son noyau est multilobé (2 à 5 lobes), de minces petits ponts de chromatine relient les lobes entre eux, la chromatine rose violacée prend la forme de mottes denses bien limitées sans nucléole. Chez la femme 1/10 des PNN présente une masse de chromatine rattachée au noyau par un filament, il s'agit de l'appendice nucléaire lié au sexe (figure N° 4) [4-6].

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

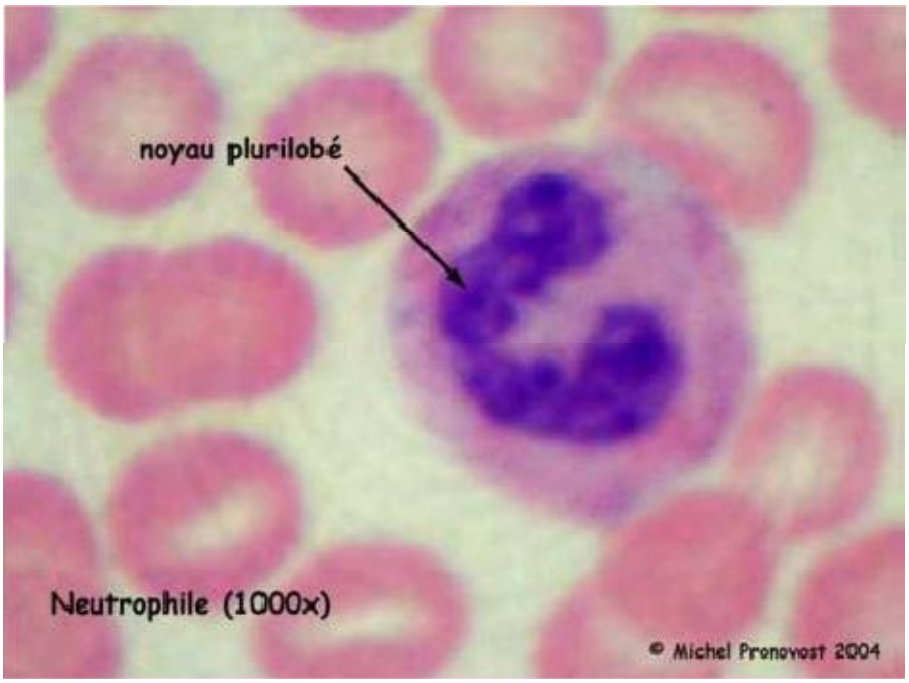


Figure 4 : le polynucléaire neutrophile vu en microscopie optique [6].

Tableau 1 : Formule d'ARNETH

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

C- Propriétés des polynucléaires neutrophiles :

1-Plasticité :

Cette cellule extrêmement déformable peut franchir des orifices de 3µ de diamètre pouvant ainsi traverser l'endothélium vasculaire en s'immisçant dans les espaces intercellulaires [5].

2-Adhésivité :

Cette propriété lui permet d'adhérer aux parois vasculaires, celle-ci n'est possible qu'en présence de plasma, Mn^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}. Sur un support, grâce à cette propriété les PNN étalent leur cytoplasme en un large voile mince circulaire

autour du renflement central du noyau. Les PNN peuvent également former des agrégats [6].

3-Mobilité :

Les PNN se déplacent en émettant des pseudopodes dont les extrémités adhèrent à un support. La rétraction des pseudopodes entraine le noyau, le cytoplasme et détache la cellule de la zone postérieure d'appui à 37°, ils parcourent 20 à 40µ par minute. Ces mouvements dépendent des micro-fibrilles et des microtubules, l'ATP fournissant l'énergie cellulaire nécessaire à ceci [6].

4-Chimiotactisme :

Ce phénomène correspond à l'orientation des déplacements d'une cellule mobile induits par certaines substances. Les leucotaxines, fragments activés du complément (C3,C5), les filtrats bactériens, les produits de nécrose cellulaire et produits de dégradation de la fibrine sont directement chimiotactiques, alors que les substances leucotaxinogènes, lysosome des PNN , complexe Ag-Ac, protéases et endotoxines n'ont d'activité chimiotactique qu'après activation du complément [6].

D- Fonctions du polynucléaire neutrophile

1-Phagocytose :

. L'opsonisation :

Les opsonines sont des protéines qui se fixent sur les germes et favorisent la phagocytose. Elles comprennent des immunoglobulines (surtout les IgG) qui fixent la particule au PN, le complément et un tétra peptide la tuftsine sécrétée par la rate et transportée par les immunoglobulines [9].

Pour phagocyter un élément, le PNN dirige deux pseudopodes qui entourent la particule et fusionnent, la particule est détruite si elle est sensible aux enzymes des

granulations. Pendant cette opération les neutrophiles restent immobiles, l'énergie nécessaire est fournie par l'ATP [10].

2-Bactéricidie :

La phagocytose produit des modifications métaboliques qui vont rapidement concourir à la destruction des organismes ingérés par une explosion métabolique se manifestant par une consommation d'oxygène intervenant 30 à 60 secondes après le contact de l'agent activateur avec la membrane du PNN, les systèmes antimicrobiens sont de deux types : lạbactéricidie oxygéno-dépendante, réponse oxydative avec production de composés oxygénés toxiques (ions superoxydes, H202) et activité myélopyroxydase; et la bactéricidie oxygèno- indépendante avec en particulier l'activité des lysosomes.

La fonction principale du PNN est donc une fonction de défense de l'organisme contre les bactéries, les levures, les particules inertes, les cellules altérées ou étrangères, et les substances pathologiques [6].

3-Polynucléaire neutrophile et inflammation :

Les protéines sécrétées par les PNN entrainent une vasodilatation et augmentent la perméabilité capillaire. Ces phénomènes sont favorisés par l'histamine qu'ils libèrent. En outre, elles provoquent la dégranulation mastocytaire et un afflux secondaire d'autres PNN, et la libération de pyrogènes et d'enzymes responsables de lésions vasculaires et tissulaires en présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes Antigène-anticorps [6].

4-Polynucléaire neutrophile et lymphocyte T :

La phagocytose d'un micro-organisme par les PNN active fortement le métabolisme cellulaire et permet de préparer les peptides antigéniques spécifiques grâce au système endosomal des neutrophiles [10]. Ainsi le peptide progressivement apprêté va être transporté jusqu'aux molécules du CMH-2, le PNN va migrer vers les

ganglions lymphatiques afin de présenter le peptide antigénique aux lymphocytes T naïfs et permettre ainsi une réponse immunitaire acquise spécifique [11,12].

Le PNN peut aussi, par l'intermédiaire de chimiokines spécifiques ou certains facteurs, faciliter le recrutement local et l'activation de cellules dendritiques et de lymphocytes T, permettant ainsi une réponse immunitaire complète et adaptée [13,14].

PATIENTS
ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique des épisodes neutropéniques fébriles survenus à la suite d'une cure de chimiothérapie chez des enfants suivis pour des néoplasies diagnostiquées entre le premier janvier 2011 et le 31 décembre 2012, soit une période de 2ans , au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

- Les Critères d'inclusion sont :
  - Tous les enfants âgés de 0 à 15 ans atteints d'une affection maligne confirmée et qui sont sous chimiothérapie durant cette période d'études.

- Les Critères d'exclusion sont :
  - Les épisodes de neutropénie fébrile préalable au diagnostic.
  - Les enfants perdus de vue juste après le diagnostic.
  - Les enfants transférés à un autre centre avant de démarrer la chimiothérapie.
  - Les enfants ayant terminé leur traitement durant cette période et qui ne viennent que pour des contrôles dans le cadre du suivi oncologique.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sous la forme papier et la forme informatisée, les fiche de prescription, et les cahiers de liaison. Ces données ont été notées dans une fiche d'exploitation préalablement établie permettant de préciser :

- L'identité du patient.
- Les données épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique.
- La pathologie sous jacente.

- Ø Les données anamnestiques :
    - motif de consultation.
    - antécédents personnels.
    - durée d'évolution des signes cliniques avant la consultation.
- Ø Les données cliniques :
    - les signes fonctionnels : respiratoires, digestifs, urinaires, ORL…
    - l'examen clinique
- Ø Les données biologiques : taux de PNN, bilan infectieux, hémoculture, prélèvement bactériologique…
- Ø Le bilan radiologique.
- Ø L'antibiothérapie administrée.
- Ø L'évolution des patients.
- Ø La durée totale d'hospitalisation.

v Etude statistique :

Tous les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2007). L'analyse des données est réalisée par le logiciel SPSS informatique. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes ± écart type.

FICHE D'EXPLOITATION :

Les neutropénies fébriles chimio induites on oncologie pédiatrique.

- DATE : - IP :

Identité du Patient :

- Nom Et Prénom :
- Date de naissance :
- Age :
- Sexe : F◯ M ◯
- Origine: urbaine ◯ rural ◯
- Niveaux socio-économique

Diagnostic de la pathologie sous jacente.

- Date du Diagnostic:
- Stade de la maladie :
- Protocole thérapeutique
- Date de début de traitement
- Lieu de traitement: Hospitalisée ◯ HDJ ◯

Antécédents :

- Déficit immunitaire connu : ◯ OUI ◯ NON
- Infections a répétition : ◯ OUI ◯ NON
- Traitement immunosuppresseur : ◯ OUI ◯ NON

Si OUI : ▪ Lequel :

▪ Durée :

Nombre totale des épisodes de neutropénies fébriles:

Episode n°:

Histoire de la maladie:

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

Mode d'expression clinique :

● Fièvre : T°=

● Signes respiratoires ◯ OUI ◯ NON

si oui :

▪Toux ▪ Polypnée

▪Autres

● Signes digestifs ◯ OUI ◯ NON

si oui

▪ Diarrhées

▪ Vomissements

▪ Douleurs Abdominales

▪Autres :

● Signes cutanéo-muqueux: ◯ OUI ◯ NON

si oui :

▪Mucite ▪ lymphangite

▪ Cellulite ▪ Gingivo-stomatite

▪ Point d'entrée du cathéter veineux ▪ Abcès

▪Autres :

●Signes urinaires: OUI ◯ NON ◯

si oui:

▪Dysurie ▪ Hématurie

▪Pyurie ▪Brulures mictionnelles

• Autre signes cliniques :

Examen clinique :

A) Examen général

● GCS: ◯ conscient ◯ inconscient

● Etat hémodynamique : ◯ stable ◯ instable

● Etat générale : Poids : Taille : TA :

B) Examen cutanéo muqueux:

●Mucite : ◯ OUI ◯ NON Grade =

●Gingivo-stomatite : ◯ OUI ◯ NON

●Purpura : ◯ OUI ◯ NON

● Lymphangite ◯ OUI ◯ NON

● Abcès : ◯ OUI ◯ NON

C) Examen abdominal :

D) Examen cardio vasculaire :

E) Examen pleuro pulmonaire

F) Examen ORL :

G) Examen neurologique

H) Examen des aires ganglionnaires :

I) Autres examens :

Examens paracliniques :

Biologie :

Bilan :	Admission	après 48 h	A J4	A J6	.....	.....	.....
Hb							
Leucocytes							
PNN							
Lymphocytes							
Monocytes							
Plaquettes							
CRP							
Hémoculture							
ECBU							
Prélèvement local							

Radiographie thoracique :

Coproculture :

Parasitologie des selles :

Recherche virale dans les selles :

Autres bilans :

Evaluation de la sévérité de la neutropénie selon OMS :

- **v** Taux de PNN (GIGA/L) : GRADE :
  - ● ≥ 2,0 0 ◯
  - ● 1,5 - 1-9 1 ◯
  - ● 1,0 - 1,4 2 ◯
  - ● 0,5 - 0,9 3 ◯
  - ● < 0,5 4 ◯
- **v** Durée de la neutropénie :

PEC thérapeutique :

Traitement de l'épisode infectieux :

Produit	molécule	Date (début et arrêt)	Dose
C3G			
Aminoside			
Métronidazole			
Glycopéptide			
Antifongique			
Imipiném e			
Ciprofloxacine			
Aciclovir			
Autres			

Evolution :

1)Guérison : ◯

- § Durée de la Neutropénie fébrile
- § Date de sortie de la Neutropénie fébrile
- § Date d'arrêt d'antibiothérapie

2) Aggravation : ◯

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

3) Décès : ◯

- § Cause du décès :

Durée totale d'hospitalisation :

0

RESULTATS

I-FREQUENCE DE LA NEUTROPENIE FEBRILE :

Durant la période allant du janvier 2011 à décembre 2012, en tenant compte des critères d'exclusion ; nous avons retenu 119 cas éligibles ; parmi eux 56 enfants ont présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, soit un pourcentage de 47% des cas :

- Ø 35 patients ont présenté un seul épisode infectieux soit 62,5% des cas,
- Ø 11 patients ont présenté deux épisodes infectieux soit 20% des cas,
- Ø 7 patients ont présenté trois épisodes infectieux soit 12,5% des cas,
- Ø Et seule 3 patients ont présenté 4 épisodes infectieux soit 5% des cas,

Soit un total de 86 épisodes de neutropénie fébriles.

La répartition des cas selon l'année d'hospitalisation est schématisée dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Répartition des cas de neutropénie fébrile par année d'hospitalisation.

Année	Nombre de cas	Pourcentage des cas	Nombre d'épisodes	Pourcentage des épisodes
2011	30	53,6%	47	54,6%
2012	26	46,4%	39	45,4%
Total	56	100%	86	100%

II-Caractéristiques de la population étudiée :

A-l'âge :

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 3 mois et 15 ans avec une moyenne de 4,9 ans et un écart type de 4,2 ans.

- 39 patients avaient un âge entre 0 et 5 ans soit 69,5% des cas,
- 7 patients avaient un âge entre 6 ans et 10 ans soit 12,5% des cas,
- Et 10 enfants avaient un âge supérieur à 10 ans soit 18 % des cas.

La neutropénie fébrile était plus fréquente chez les enfants ayant un âge inferieur à 5 ans; avec une fréquence de 69 ,5% des cas (figure N° 5).

B- Le sexe :

Chez les enfants ayant présenté une neutropénie fébrile, on note que 30 cas sont des garçons avec un pourcentage de 53,5% et 26 cas sont des filles, soit un pourcentage de 46,5%. Le sexe ratio M/F est de 1,2 (figure N°6).

C- Le niveau socio économique :

Dans notre série, 87,5% des patients sont issus de bas niveau socio économique, et 12,5% des cas sont issus d'un niveau socio- économique moyen (figure N°7).

D- L'origine géographique :

L'origine de nos patients est variable. 32 enfants proviennent d'un milieu rural soit 57% des cas, et 24 enfants proviennent du milieu urbain soit 43% des cas (figure N° 8).

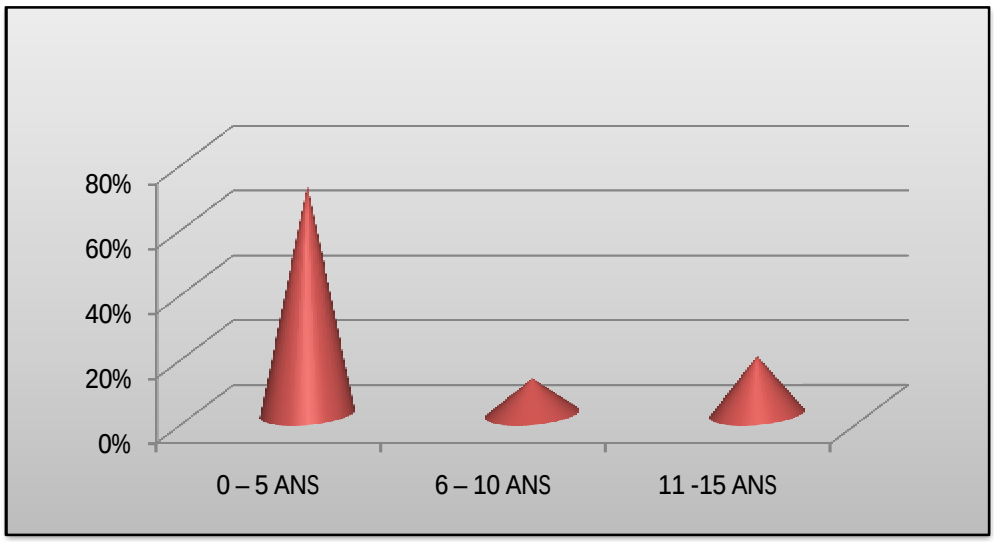


Figure 5: Répartition des cas de neutropénie fébrile selon les tranches d'âge.

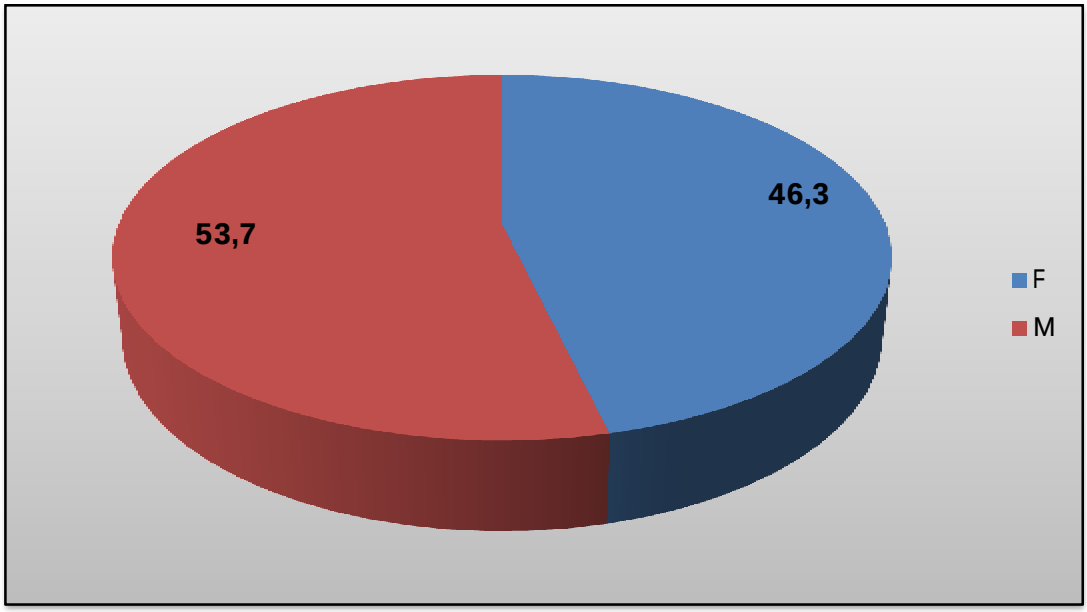


Figure 6 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le sexe.

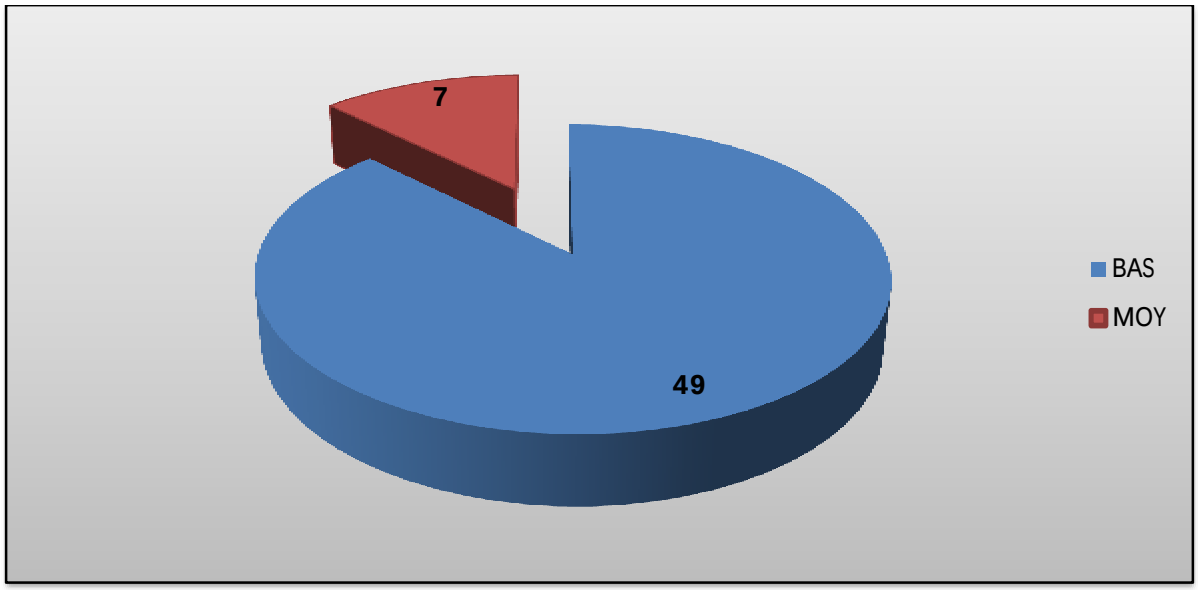


Figure 7 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon leur niveau socio-économique.

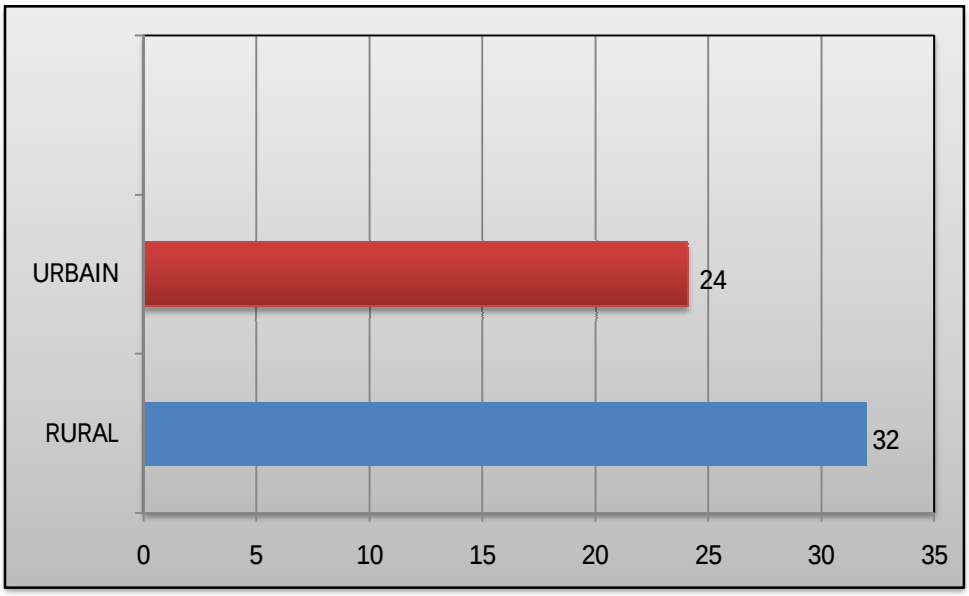


Figure 8 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon l'origine géographique.

III - CARACTERISTIQUE CLINIQUES :

A- Antécédents :

Parmi les antécédents de nos patients nous avons noté:

- 1 enfant avait un déficit immunitaire type syndrome d'hyper immunoglobulines M sous substitution régulière.
- 5 enfants avaient une notion d'infections à répétition non explorées.
- Les autres 50 enfants étaient sans ATCD pathologiques notables.

B- Pathologie sous jacente :

Chez les 56 patients ayant présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, la pathologie sous jacente était représentée par les tumeurs solides dans 52% des cas et les hémopathies malignes dans 48% des cas (figure N°10). Il s'agit de :

- Leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez 12 enfants (21,5%),
- Lymphomes non hodgkinien chez 11 enfants (20%) : 9 cas de Burkitt et 2 cas de lymphome lymphoblastique T,
- Maladie de hodgkin chez 4 enfants (7%),
- Néphroblastome chez 9 enfants (16%),
- Neuroblastome chez 7 enfants (12,5%),
- Histiocytose chez 3 enfants (5%),
- Sarcome d'Ewing chez 3 enfants (5%),
- Tumeur germinale maligne chez 2 enfants (3,5%),
- Rabdomyosarcome chez 2 enfants (3,5%),
- Un seul cas de rétinoblastome (2%) , de pneumoblastome (2%) et de cancer du colon (2%).

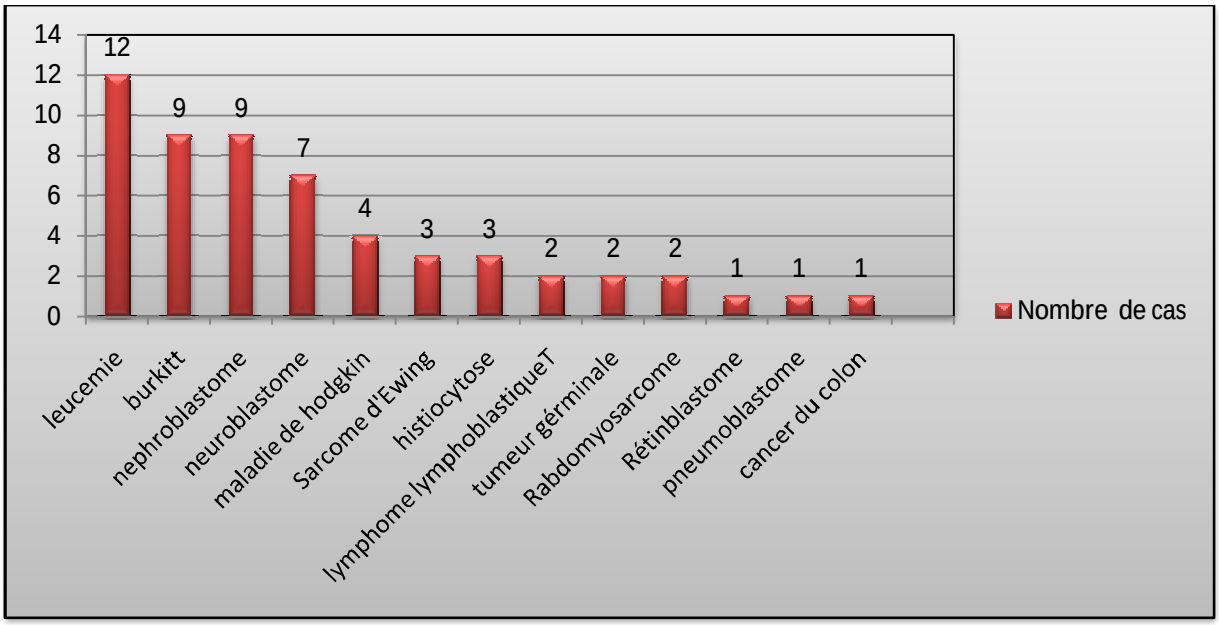


Figure 9 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon le cancer sous jacent.

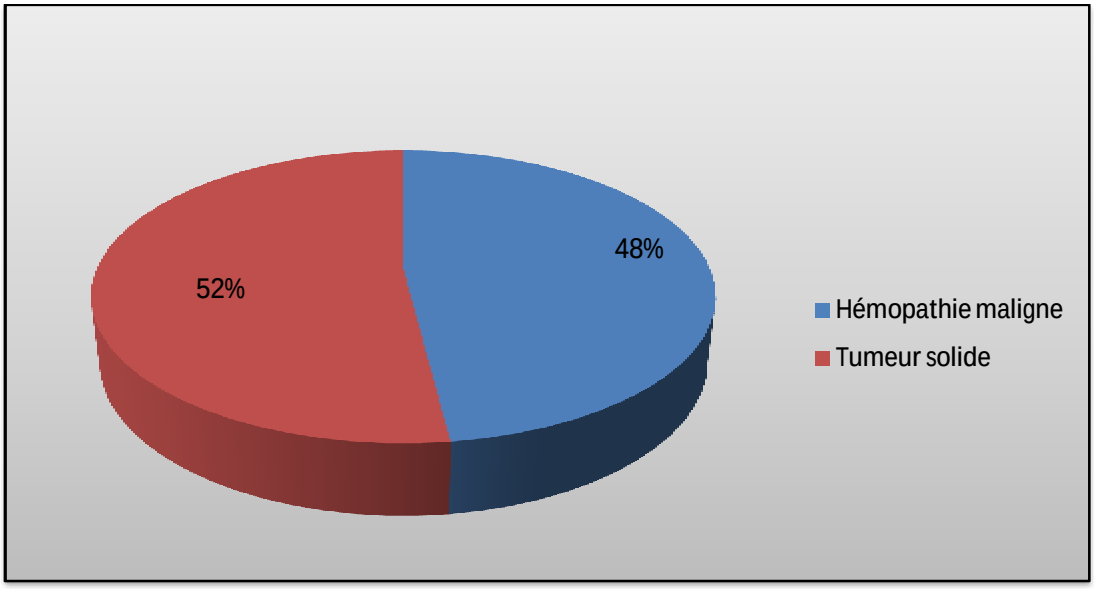


Figure 10: Répartition des cas de neutropénie fébrile selon la pathologie sous jacente.

C-Structure d'admission :

Dans notre série, 79% des épisodes ont été vus à l'hôpital du jour de l'unité d'oncologie pédiatrique (68 cas), alors que 21% des cas ont été admis par le biais des urgences pédiatriques (18 cas).

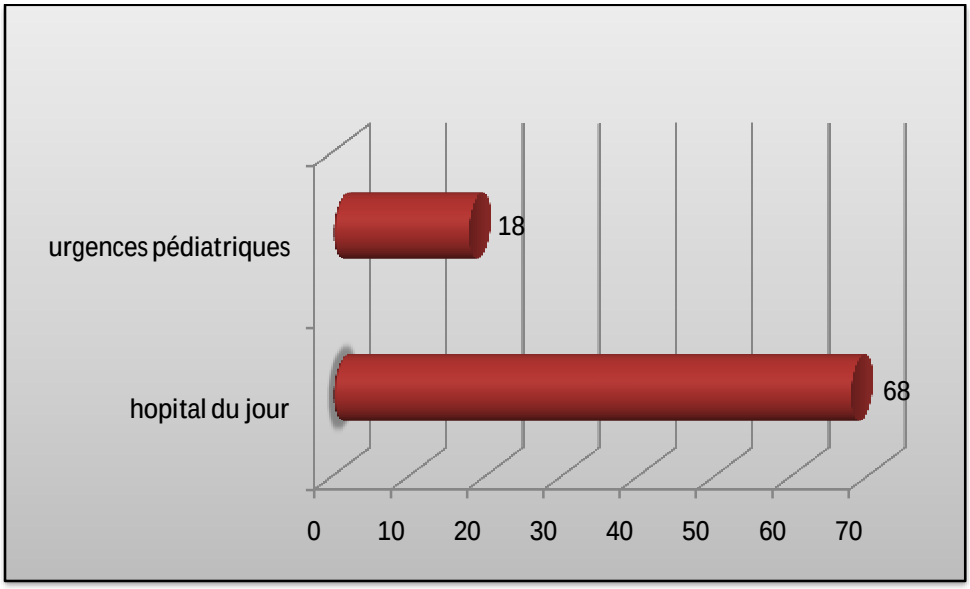


Figure 11: Répartition des cas de neutropénie fébrile selon la structure d'admission.

D- Manifestations cliniques :

1. Motif de consultation :

Le signe d'appel le plus constamment retrouvé est la fièvre, rapportée par tous les patients. A l'admission, la température variait entre 38,3 C° et 40,5 C° avec une moyenne de 39 C°.

- Dans 22 épisodes, la température à l'admission était comprise entre 38,2 C° et 39 C° soit 25,6% des cas.
- Dans 54,6% des cas (47 épisodes) la température était comprise entre 39 et 40 C°, et dans 19,8% des cas (17 épisodes) la température était supérieure à 40 C° (figure N°12).

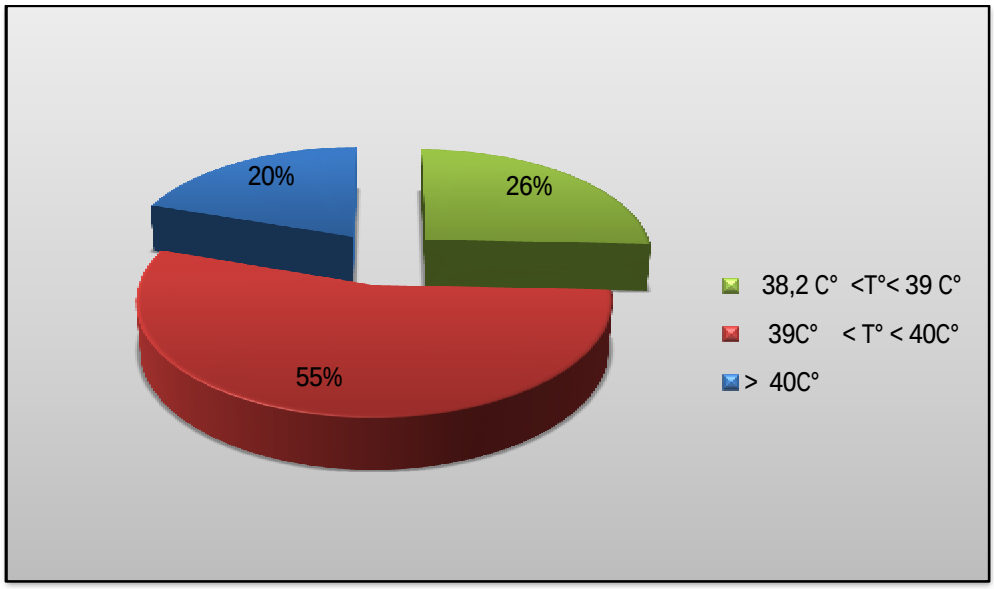


Figure 12: Répartition des cas de neutropénie fébrile selon la température à l'admission.

2- Délai de consultation :

En dehors de 7 épisodes fébriles survenus au cours de l'hospitalisation, et donc détectés au cours de la première heure de survenue de la fièvre, l'interrogatoire trouve dans tous les cas une symptomatologie qui précède la consultation variant entre 1 heure et 8 jours avec une moyenne de 1,6 jour (figure N °13).

43% des cas (37 épisodes) ont consulté le même jour d'apparition de la fièvre et 57% des cas ont consulté entre le deuxième et le huitième jour suivant l'apparition de la fièvre, 29% au cours du deuxième jour ,12% au cours du troisième jour, et 16% des cas entre le quatrième et le huitième jour (tableau N 4°).

Parmi les patients qui ont consulté le premier jour, 18,9% des cas ont consulté au cours des 6 premières heures, 21,6% des cas ont consulté entre 6 et 12 heures, 27% des cas entre 12 et 18 heures et 32,4% des cas entre 18 et 24 heures (Tableau N°3).

Tableau 3: Répartition des cas de neutropénie fébrile admis entre H0 et H 24.

	Nombre de cas	Pourcentage
H0- H 6	7 cas	18,9%
H6 – H12	8 cas	21,6%
H12 – H18	10 cas	27%
H18-H24	12 cas	32,4 %
Total	37 cas	100%

Tableau 4: Répartition des cas de neutropénie fébrile en fonction du délai de consultation.

Jour de consultation	Nombre de cas	pourcentage
à J 1	37	43%
à J 2	25 cas	29 %
à J 3	11 cas	12 %
à J4	3cas	4 %
à J 5	2 cas	2,5 %
à J6	2 cas	2,5 %
à J7	5 cas	5 %
à J8	1 cas	2 %
Total	86 cas	100 %

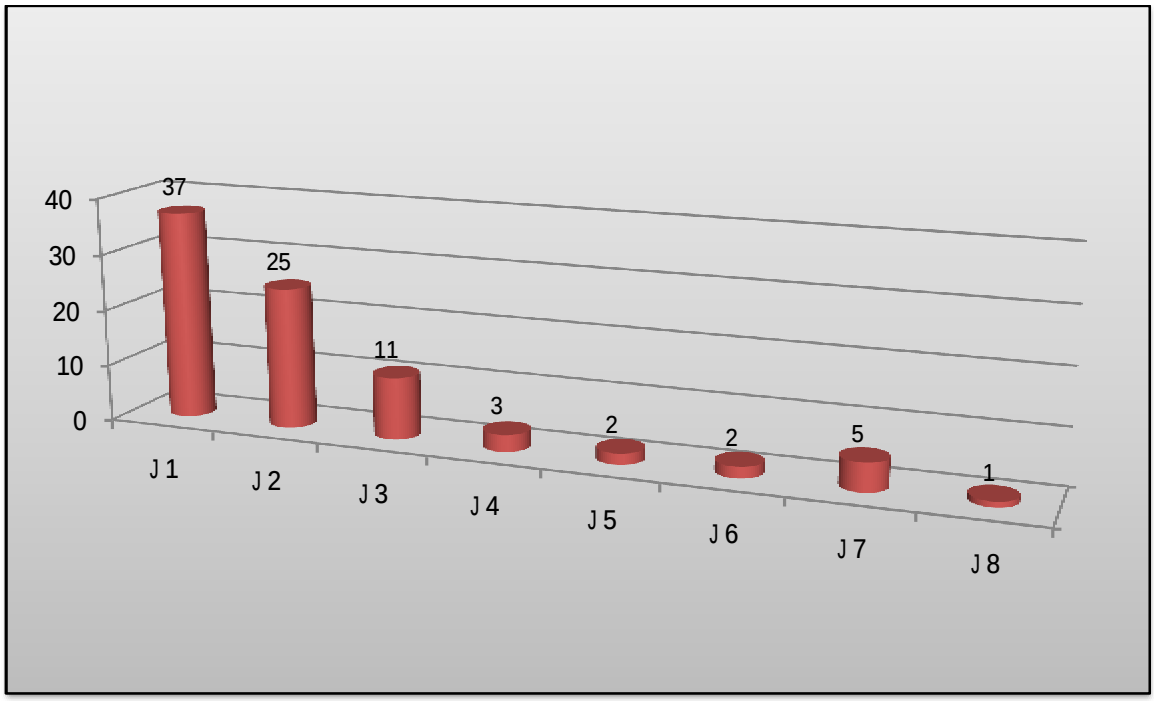


Figure 13: Répartition des cas de neutropénie fébrile selon la durée d'évolution des signes clinques avant la consultation.

3- Signes cliniques :

Dans notre étude, 64 épisodes fébriles ont présenté un signe fonctionnel clinique, soit 74% cas (tableau N °5). Il s'agit d'un foyer :

- Cutanéo-muqueux dans 40,6% des cas (35 cas).
- Digestif dans 38 % des cas (33 cas).
- Respiratoire dans 28% des cas (24 cas).
- ORL dans 10% des cas (8 cas).
- Ostéo-articulaire dans 2,3% des cas (2 cas).
- et dans 6% des épisodes, le foyer était urinaire (5 cas).

- Signes cutanéo-muqueux :

Il s'agissait d'une mucite buccale dans 21 épisodes, un herpes buccal dans 5 épisodes, une mycose de siège dans 4 épisodes, une ulcération péri anales dans 2 épisodes, une varicelle dans 2 épisodes et un périonyxis au cours d'un épisode.

- Signes digestifs :

Les symptômes étaient représentés essentiellement par des diarrhées des douleurs abdominales et des vomissements.

- Signes respiratoires :

Les signes respiratoires étaient représentés constamment par une toux et des râles ronflants à l'auscultation.

- Signes ORL :

Les signes ORL retrouvés dans notre série sont essentiellement représentés par des otites purulentes (4 cas), des angines (4 cas) et d'une parotidite ourlienne (1 cas).

- Signes urinaires :

Il s'agit souvent de signes d'irritation vésicales avec des brulures mictionnelles et dysurie.

- Atteinte ostéo-articulaire :

Un foyer d'ostéo-arthrite a été objectivé au cours de 2 épisodes fébriles.

Dans 26 % des cas, l'examen clinique était normal, en dehors de la fièvre.

Tableau 5: Signes cliniques retrouvés lors de l'admission.

Signes clinques	Nombre de cas	Pourcentage
*Signes cutanéo-muqueux	35 Mucite buccale : 21 Herpes buccale : 5 Mycose du siège :4 Ulcérations périanales :2 varicelle : 2 Périonyxis :1	40,6%
*Signes digestifs	33	38%
*Signes respiratoires	24	28%
*Signes ORL	9	10%
*Signes urinaires	5	6%
*Ostéo-articulaire	2	2,3%
Fièvre isolée	22	26%

IV- Bilan paraclinique :

A- Hémogramme :

Toutes les neutropénies ont été objectivées sur une numération formule Sanguine. La valeur de l'hémoglobine variait entre 2.9 g/dl à 13.5 g/dl. Le taux de plaquettes variait entre 2000 et 450000 éléments/mm3. Le taux de globules blancs variait entre 10 et 5100 éléments/mm3, avec :

- Ø Un chiffre de PNN qui variait entre 0 et 1450 éléments/mm3.
- Ø Un chiffre de monocyte qui variait entre 0 et 220 éléments/mm3.
- Ø Et un chiffre de lymphocytes qui variait entre 0 et 4620 (avec une lymphopénie dans 65% des cas).

B-Bilan infectieux :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan infectieux fait de (tableau N°6) :

1-La C-Réactif Protéine (CRP):

Elle est revenue positive dans tous les cas, variant entre 10 et 379 mg/L :

- dans 43 cas, la CRP était supérieur à 100 mg/L ; soit 50% des cas.
- dans 36 cas, le taux de CRP était compris entre 20 et 100 mg/L ; soit 42% des cas.
- et seuls 7 cas avait une CRP entre 10 et 20 mg/L ; soit 8% des cas.

2-L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) :

Il a été réalisé dans tous les cas. Une infection urinaire a été objectivée dans seulement 5 épisodes soit 6% des cas. Alors que 94% des ECBU sont revenus soit stériles (dans 50 épisodes soit 58% Des ECBU), soit avec une leucocyturie importante (dans 31 épisodes soit 36% des cas). Les germes isolés sont :

- Escherichia Coli dans 3 cas.

- Entérocuccus faecocum dans 1 cas.
- Klebsiella Pneumonie dans 1 cas.

3-L'hémoculture :

Tous les patients ont bénéficié d'une hémoculture qui est faite à chaque pic fébrile. Elle est revenue négative dans 86% des cas (74 épisodes). Dans 3 cas, le résultat n'a pas été récupéré. Dans seulement 9 épisodes les hémocultures sont revenues positives soit (10,5% des cas). Les germes retrouvés sont :

- klebsiella pneumonie dans 2 cas.
- klesbsiella ozaenae dans 1 cas.
- Staphylococcus aureus dans 2 cas.
- Candida SPP dans 1 cas.
- Escherichia Coli dans 1 cas.
- Pseudomonas aeruginosa dans 2 cas.

4-La radiographie thoracique :

Elle a été demandée à chaque épisode fébrile dans le cadre du bilan infectieux. Dans notre étude 24 épisodes fébriles sont attribués à une infection respiratoire thoracique mais dans seulement 6 épisodes (25% des cas) que la radiographie a objectivé un foyer infectieux.

Les anomalies radiologiques objectivés sont classées selon s'il s'agit d'un foyer alvéolaire localisé, diffus ou d'un épanchement pleurale :

- Un foyer alvéolaire localisé est retrouvé dans 2 cas : il s'agit un foyer parenchymateux du lobe inférieur droit et un foyer parenchymateux du lobe moyen.
- Une Pneumopathie interstitielle dans un seul cas.
- Et deux épanchements pleuraux minimes droits.

5-Autres Examens :

- Une Parasitologie des selles + coproculture et recherche de rotavirus ont été demandé à chaque fois que l'enfant présentait une diarrhée. Ainsi elles ont été réalisées dans 18 cas, soit 20,9% des épisodes. Elles sont revenues positives à trois reprises au Rotavirus.
- Des prélèvements locaux ont été réalisés dans 9 cas :

Au niveau du bout de la sonde urinaire (dans 3 cas), au niveau du cathéter veineux de la voie centrale (dans 2 cas), au niveau des lésions d'extravasation de la chimiothérapie (dans 2 cas) , et au niveau des abcès péri anaux (dans 2 cas). Les germes isolés étaient un Escherichia Coli dans1 cas et un Enterococcus faecocum dans un autre cas.

Tableau 6 : Répartition des cas selon le résultat des examens paracliniques.

Examens réalisés	Site infectieux	Germes trouvé	Nombre de cas
ECBU	Urinaire	Escherichia coli	3
		Enterococcus foecocum	1
		Klebsiella pneumonie	1
Hémocultures	Sanguin	Klebsiella pneumonia	2
		Klebsiella ozaenae	1
		Staphylococcus aureus	3
		Pseudomonas aueroginosa	2
		Escherichia coli	1
		Candida Spp	1
Radiographie thoracique	Pulmonaire	Foyer alvéolaire localisé	2
		Syndrome interstitiel	1
		Epanchement pleural	2
Autres :			
*Prélevement local :	Cutané	Escherichia Coli	1
		Enterococcus foecocum	1
*copro-parasitologie+ recherche du rotavirus	Selles	Rotavirus	3

V –CARACTERISTIQUES DES NEUTROPENIES :

A -Délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile :

Dans notre série, la durée moyenne de survenue d'une neutropénie était de 6,2 jours avec des extrêmes allant de 0 jours (au cours de la cure) à 15 jours (tableau 6).

- 7 épisodes de neutropénie fébrile ont survenu au cours de la cure de chimiothérapie (patients hospitalisés) soit 8% des cas.
- Les 79 autres épisodes ont survenus entre le premier et le 15 ème jour après la dernière cure de chimiothérapie reçue soit 92% des cas :
  - 23 épisodes ont survenu entre le premier et le 5éme jour suivant la cure soit 27% des cas.
  - 39 épisodes entre le 5 éme et le 10 éme jour après la cure soit un pourcentage de 45% des cas.
  - Et 17 épisodes ont survenu au cours de la deuxième semaine après la dernière cure : entre le 10 ème et le 15 ème jour soit 20% des cas.

Tableau 7 : Répartition des cas selon le délai d'apparition de la neutropénie fébrile.

Délai de survenue de NF après la cure	Nombre d'épisode de NF	Pourcentage
Au cours du traitement	7	8%
Entre le 1 et le 5 jour	23	27%
Entre le 5 et le 10 jour	39	45%
Entre le 10 et le 15 jour	17	20%

B-Taux de PNN :

Parmi les 86 épisodes étudiés, le chiffre de PNN à l'admission variait entre 0 et 1450 éléments/mm3 (figure N°14). La grande majorité des épisodes fébriles soit 61 épisode (71% des cas) avaient un taux de PNN à l'admission inférieur à 500 éléments/mm3 avec :

- Ø 21 épisodes avaient un chiffre de PNN < 100 éléments/mm3, soit 24% des cas, parmi eux 4 épisodes avaient un taux de PNN à 0.
- Ø 40 épisodes avaient un chiffre de PNN compris entre 100 et 500 éléments/mm3 soit 47% des cas.
- Ø 22 épisodes avaient un chiffre de PNN entre 500 et 1000 éléments/mm3 soit 26% des cas.
- Ø Et seulement 3 épisodes avaient un chiffre à l'admission supérieur à 1000 éléments/mm3 soit 3% des cas.

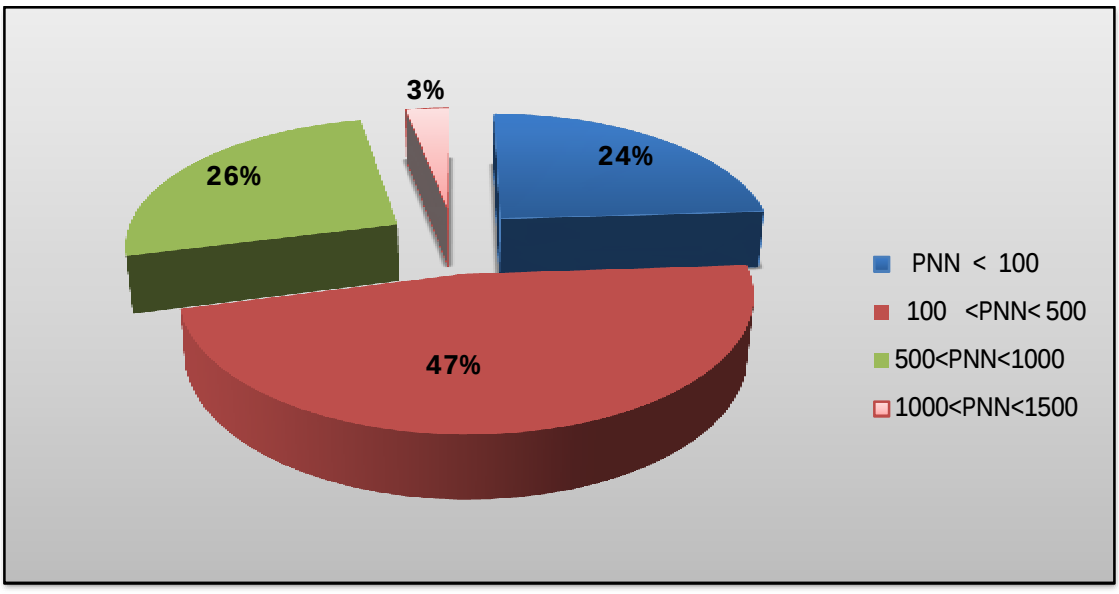


Figure 14 : Répartition des épisodes fébriles selon le taux de PNN à l'admission.

C-Durée de la neutropénie :

Dans notre série, la durée moyenne de la neutropénie était de 7,7 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 23 jours. Les épisodes sont répartis selon la durée totale de la neutropénie. On a considéré que l'épisode est de courte durée quand la durée ne dépasse pas 7 jours, et de longue durée quand la neutropénie dure plus de 7 jours (figure. Ainsi on a obtenu :

- 51 épisodes étaient de courte durée, soit un pourcentage de 59% des cas.
- Et 35 épisodes ont une durée plus de 7 jours, soit 41% des cas.

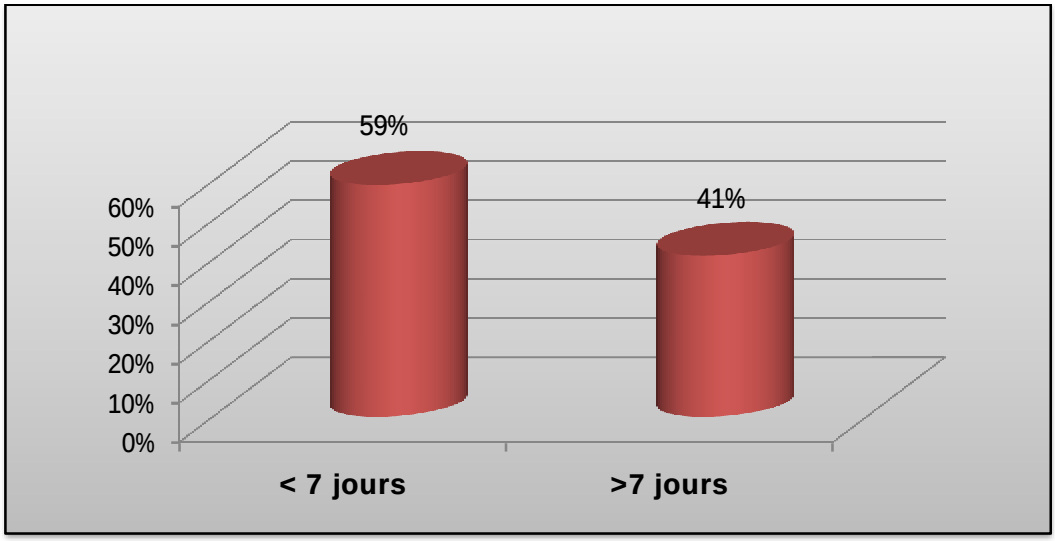


Figure 15: Répartition des cas selon la durée totale de la neutropénie.

VI –ETIOLOGIES DE LA NEUTROPENIE FEBRILE

Dans 64 épisodes de neutropénies fébriles, au moins un foyer infectieux est mis en évidence cliniquement, ou radiologiquement et/ou microbiologiquement dans les 22 autres épisodes, la fièvre est d'origine indéterminée.

A-Fièvre d'origine indéterminée : (FOI)

Dans 25% des cas, soit dans 22 épisodes, la fièvre était isolée sans foyer clinique, radiologique ou bactériologique, mais dans tout ces cas la CRP était augmentée.

B-Fièvre cliniquement documentée : (FCD)

Un foyer clinique a été retrouvé dans 46% des cas soit au cours de 40 épisodes fébriles (figure N°16). Il s'agit des foyers suivants : il était :

- Cutané dans 40,6% des cas.
- Digestif dans 38% des cas.
- Pulmonaires chez 28% des cas.
- ORL dans 10% des cas.
- Urinaires chez 6% des cas.
- Articulaire dans 2,3% des cas.

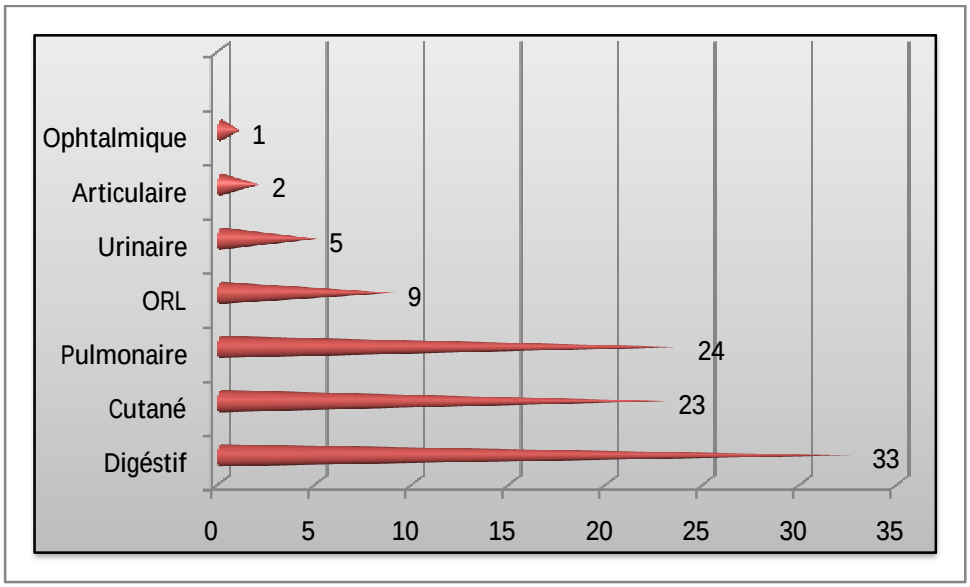


Figure 16 : Répartition des cas selon le foyer clinique documenté.

C- Fièvre microbiologiquement et/ou radiologiquement documentées (FMRD) :

Une documentation microbiologique et /ou radiologique de la fièvre est obtenue au cours de 29% des épisodes, soit 24 cas à savoir :

- Dans 19 cas, il s'agit d'un isolement microbiologique du germe (hémoculture, ECBU...)
- Et d'un foyer radiologique dans les 6 autres cas.

1-Les sites infectieux :

19 germes sont mis en évidence lors des différents prélèvements bactériologiques. 9 de ces germes sont mis en évidence par l'hémoculture soit 47% des germes isolés, et dans 5 cas le germe a été identifié à l'ECBU soit 25%, dans 2 cas par des prélèvements locaux soit 10,5% (un prélèvement est effectué au niveau du bout de sonde urinaire et un autre à l'entrée du cathéter veineux), et dans 3 cas dans l'examen des selles soit 15,5% (tableau N°8).

Tableau 8: pourcentage d'isolement des germes selon le type de prélèvement.

	Nombre de germe isolé	Pourcentage
Hémocultures	9	48%
ECBU	5	26%
Prélèvements locaux	2	10,5%
Copro-parasitologie des selles	3	15,5%
Total	19	100%

2- Les germes isolés :

Dans note série, la majorité des infections microbiologiquement documentées sont attribuées à une cause bactérienne; soit 80% des cas. Les agents viraux et mycosiques mis en cause sont souvent suspectés cliniquement mais ils ne sont identifiés microbiologiquement que dans 3 cas pour le l'agent viral et un seul cas pour le champignon (figure N°17). Parmi les germes mis en évidence, on distingue :

- Les bactéries bacilles gram négatifs (BGN) :

Elles sont isolées dans 11 cas soit 58% des germes isolés. On note en premier rang la famille des entérobactéries dont le chef de fil est l'Escherichia coli isolé dans 5 cas soit 45% des BGN, le klebsiella isolé dans 4 cas soit 36% des BGN et le Pseudomonas aeroginosa dans 2 cas soit 18% des BGN.

- Les bactéries cocci gram positif (CGP) :

Elles sont isolés dans 4 cas soit 22% des cas. Le genre Staphylococcus aureus était prédominant (3 cas) soit 75% des CGP alors que le Streptococcus est isolé dans un seul cas, il est représenté par le streptocoque groupe D : Entérococcus faecocum, soit 25% des CGP dans notre série.

- Les mycoses :

Dans un seul cas les champignons ont été identifiés à l'hémoculture, soit 5% des germes identifiés. Il s'agit d'un Candida Spp.

- Les virus :

Dans notre série, une infection virale est suspectée cliniquement chez 7 enfants devant :

- Ø 5 herpès buccaux.
- Ø 2 cas de varicelle.
- Ø Une parotidite ourlienne.
- Ø Et des diarrhées aigues : Une recherche du rotavirus dans les selles faite dans 18 cas ; soit 21% des épisodes fébriles est revenue positive dans seulement 3 cas, soit 16,5% des épisodes diarrhéiques.

Les sérologies de la varicelle, de l'herpès et du virus ourlien n'ont pu malheureusement êtres réalisées.

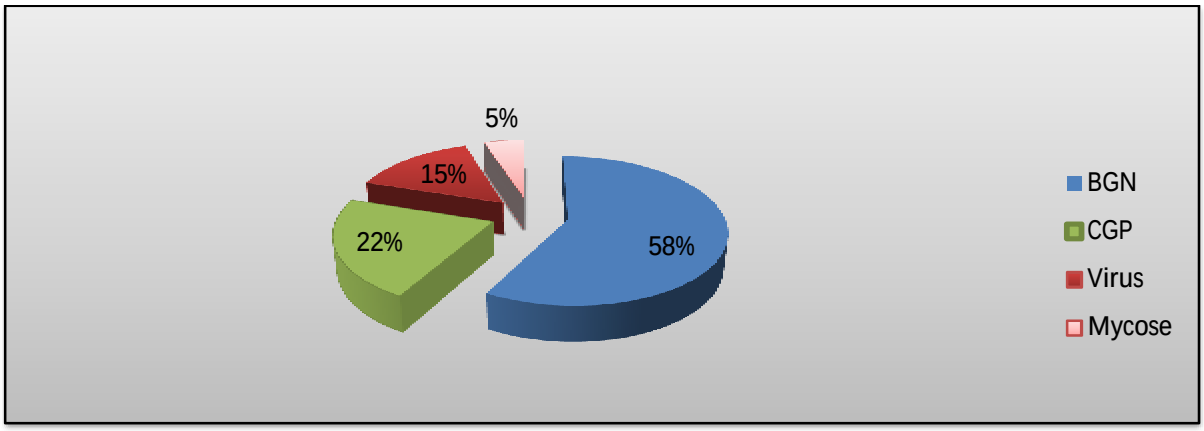


Figure 17: Répartition des cas de neutropénie fébriles selon la nature du germe isolé.

VII – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A- Antibiothérapie curative :

Après avoir réalisé des prélèvements bactériologiques et sans en attendre les résultats, une bi-antibiothérapie parentérale à base de céphalosporine de troisième génération (C3G) et d'aminoside a été immédiatement entreprise chez tous les patients.

- Dans 76 cas (soit 88% des épisodes), la première ligne d'antibiotique utilisée était une association de céftriaxone (100mg/kg/jour en 1 ou 2 prises) et de gentamycine (3 à 5 mg/kg/jour en une seule prise). Cette association était largement suffisante dans 56 cas (soit 65% des épisodes). Alors que dans 20 cas (soit 23% des épisodes), un changement de cette association par une C3G à spectre plus élargie (Céftazidime 200 mg/kg/jour en 3 injections) associée à une amikacine (15 mg/kg/jour en une seule prise) était nécessaire devant une persistance de la fièvre après 48H du traitement initial.
- Dans 10 cas (soit 12% des épisodes fébriles) l'association de céftazidime et amikacine a été prescrite en première ligne.
- L'adjonction d'un métronidazole était adoptée dans 27 cas, soit31% des épisodes devant une diarrhée invasive ou une mucite sévère. Alors que 9 cas, devant la symptomatologie respiratoire ont bénéficié d'une association d'un macrolide, soit 10% des épisodes.
- Devant une persistance de la fièvre après 48 heures d'antibiothérapie, la suspicion d'une infection du cathéter veineux ou un tableau de mucite sévère et pour couvrir les CGP, le recours aux glycopéptides (targocide 10mg/kg/jr ou vancomycine 40 mg /kg/jr en 4 injection par jour) a été nécessaire dans 30 cas soit 35% des épisodes.

- L'ajout d'un imipinème suite à des résultats d'antibiogramme était nécessaire dans 5 cas soit 6% des épisodes.
- Le recours à une quinolone s'est avéré nécessaire au cours de 8 épisodes soit 9,3% des cas.
- Un traitement antifongique a été utilisé au cours de 14 épisodes soit 16% des cas devant une mucite buccale sévère, un tableau clinique de mycose ou l'isolement d'un champignon à l'hémoculture.
- Un traitement antiviral (aciclovir) était prescrit dans 8 cas soit 9,3% des épisodes devant des signes cliniques d'herpès ou de varicelle.
- La colymicine était prescrite dans 15 épisodes soit 17% des cas devant une infection digestive ou bien suite à des résultats d'antibiogramme.

Tableau 9 : Molécules utilisées dans l'antibiothérapie curative et leur pourcentage

Famille d'antibiotique	Nombre de cas	Pourcentage
C3G :		
*céftriaxone	76 cas	88%
*céftazidime (fortum) :		
Ø Première ligne	10 cas	12%
Ø Deuxième ligne	20 cas	23%
Aminoside :		
*gentamycine	76 cas	88%
*amikacine :		
Ø Première ligne	10 cas	12%
Ø Deuxième ligne	20 cas	23%
Macrolide : *clarithromycine	9 cas	10%
Quinolone *ciproxine	8 cas	9,3%
Glycopéptides *targocide/vancomycine	13 cas	15%
Anti-anaérobies *Métronidazole	27 cas	31%
Imipénème *Tiénam	5 cas	6 %
Antifongique *fluconazole/itraconazole	14 cas	16%
Colymicine	15 cas	17%
Antiviral *aciclovir	8 cas	9,3%

Durée moyenne d'antibiothérapie :

La durée moyenne d'antibiothérapie était de 11 jours avec des extrêmes allant de 10 à 22 jours (figure N°18) :

- dans 68 cas, la durée de l'antibiothérapie était entre 10 j et 15 jours ; soit79% des épisodes.
- Alors que la durée était plus longue, plus de 2 semaines dans 18 cas soit 21% des épisodes

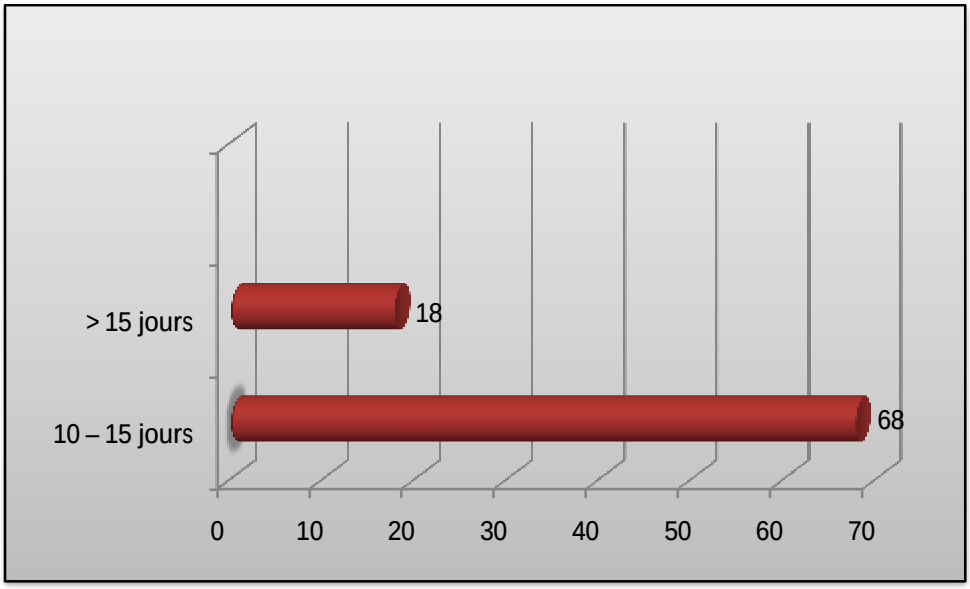


Figure 18 : Répartition des épisodes selon la durée totale d'antibiothérapie.

B- le traitement adjuvant :

Des mesures associées à l'antibiothérapie curative ont été mis en route, à savoir :

v les Bains de bouche :

Devant la survenue d'une mucite buccale (dans 21 cas), les enfants ont été mis sous bains de bouche, 4 à 6 fois par jour basé sur une alternance de la solution associant du bicarbonate, un antifongique (Fungizone) et un anesthésiant (Xylocaïne)

et le Caphosol (préparation composée de deux solutions aqueuses sursaturées en ions calcium et en ions phosphore.

- Les pommades d'aciclovir :

Une application de pommades d'acyclovir cinq fois par jours était prescrite chez les enfants ayant présenté des vésicules herpétiques buccales (2 cas) en plus d'utilisation de pommade antimycosiques en cas de mycoses de sièges (2 cas).

- Devant une extravasation de la chimiothérapie (2 cas), les enfants ont bénéficié de soins locaux, avec nécroséctomie, pommade de biafine, et application du miel.

C-Traitement prophylactique :

- Antibioprophylaxie et déparasitage digestif :

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestive, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le Pneumocystis Carnii par le trimetoprime sulfametoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

- Mesures d'Hygiène et d'isolement :

Basé essentiellement sur les règle d 'asepsie et d'hygiène générale auxquelles sont soumis aussi bien les enfants que l'équipe soignante. Avec isolement en chambre individuelle de tous les enfants neutropénique afin d'éviter l'acquisition de nouveaux organisme, mais par limitation des lits d'hospitalisation au sein de l'unité, on a choisi comme critère d'isolement un taux de PNN <500 éléments/mm3 ; cependant, malgré la limitation du nombre de cas d'isolement et malgré l'utilisation aussi des salles d'hospitalisations du service de la pédiatrie générale, sur les 60 cas ayant une neutropénie fébrile avec PNN < 500 ne n'avons pu isolé que 42 cas par manque de place.

- Les Facteur de croissance (GM-CSF):

L'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique trouve son indication dans deux situations :

- Soit dans le cadre d'une prévention secondaire au cours de l'épisode de neutropénie fébrile afin de favoriser l'augmentation du nombre de PNN.
- Soit systématiquement pour prévenir la survenue de neutropénie fébrile chez ses enfants à risque (prévention primaire).

  29% des cas (25 épisodes) ont bénéficié d'une prévention secondaire par Filgrastime (Neupogen) alors que seulement 10,5% des cas (soit 9 épisodes) qui ont bénéficié d'une prévention primaire.

VII-EVOLUTION :

A-Evolution des patients :

- Guérison :

L'évolution était favorable dans 92% des cas soit 79 épisodes de neutropénies fébriles (figure N°21).

- Défervescence thermique:

L'apyrexie était obtenue entre 48H et 10 jours après le démarrage de l'antibiothérapie (figure N°19) , ainsi :

1- 40 cas ont obtenu une apyrexie après 48 heurs soit 46,5% des épisodes.

2- 30 cas ont obtenu une apyrexie après 5 jours soit 35% des épisodes.

3- 10 cas ont obtenu une apyrexie après 7 jours soit 11,5% des épisodes.

4- Et seuls 2 cas ont obtenu une apyrexie après 10 jours de l'antibiothérapie soit 2,5% des épisodes.

- Correction de la neutropénie :

Nous avons considéré que le patient n'est plus en neutropénie lorsque le chiffre de PNN dépasse 1000 éléments/mm3, ainsi :

1- Dans 2 cas (2% des épisodes), la correction de la neutropénie était obtenue au bout de 48 heures.

2- Dans 7 cas (8% des épisodes), la neutropénie a persisté pendant 5 jours.

3- Dans 46 cas (53,5% des épisodes), la neutropénie a persisté pendant 7 jours.

4- Dans 4 cas (5% des épisodes), la neutropénie a persisté pendant 10 jours.

5- Et dans 20 cas (24% des épisodes), la neutropénie a persisté plus de 15 jours.

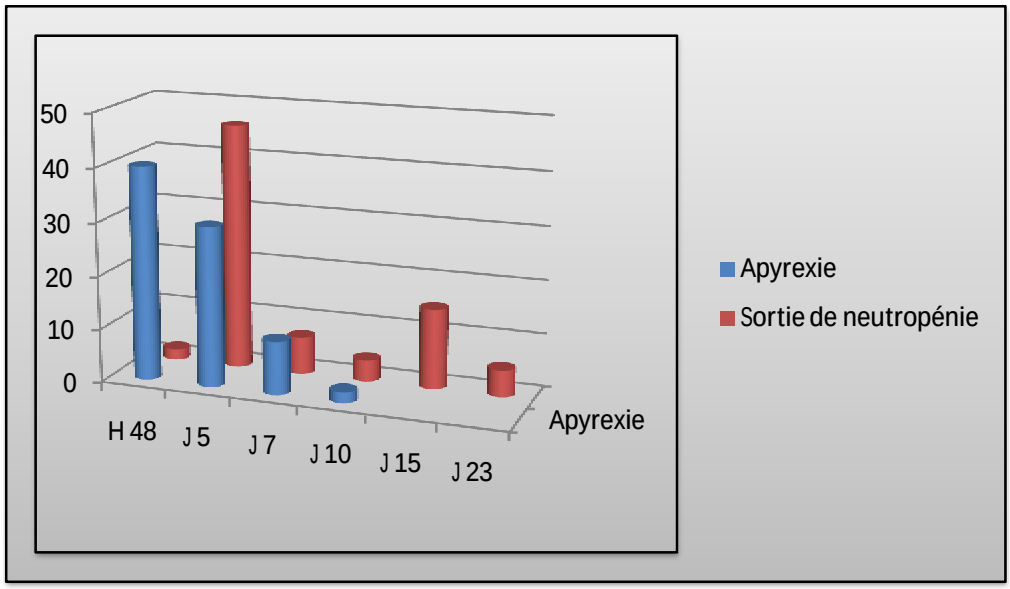


Figure 19 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon la durée de sortie de neutropénie et survenue d'apyrexie.

v Décès :

Dans notre série, L'évolution était défavorable dans 8% des cas (figure 22). Il s'agit de 7 cas de décès. 5 décès ont survenu la première semaine d'hospitalisation (figure 20):

- 2 cas après 48 H d'hospitalisation. Ces deux enfants étaient admis dans un tableau de sepsis sévère, et décédés par choc septique. Il s'agit d'un cas de neuroblastome et d'un cas de leucémie aigue lymphoblastique (LAL).
- 1 cas le cinquième jour, elle s'agit d'une fille agée de 7 ans suivie pour lymphome de Burkitt, ayant présenté un état de choc septique et défaillance multiviscerale.
- Et 2 cas le septième jour, il s'agit de deux cas de septicémie à point de départ cutané (mycose de siège étendue avec nécrose surinfectée) chez deux enfants suivis pour lymphome de Burkitt ayant consultant tardivement.

Alors que 2 décès ont survenu après 10 jours d'hospitalisation (figure N°20) :

- 1 cas est décédé le dixième jour d'hospitalisation, il s'agit d'un enfant suivi pour maladie de hodgkin, ayant présenté une hépatite fulminante.
- Et 1 cas est décédé après 14 jours d'hospitalisation, il s'agit d'une fille suivie pour cancer du colon, avec déficit immunitaire (syndrome d'hyper IgM) ayant présenté un choc septique malgré l'antibiothérapie à large spectre.

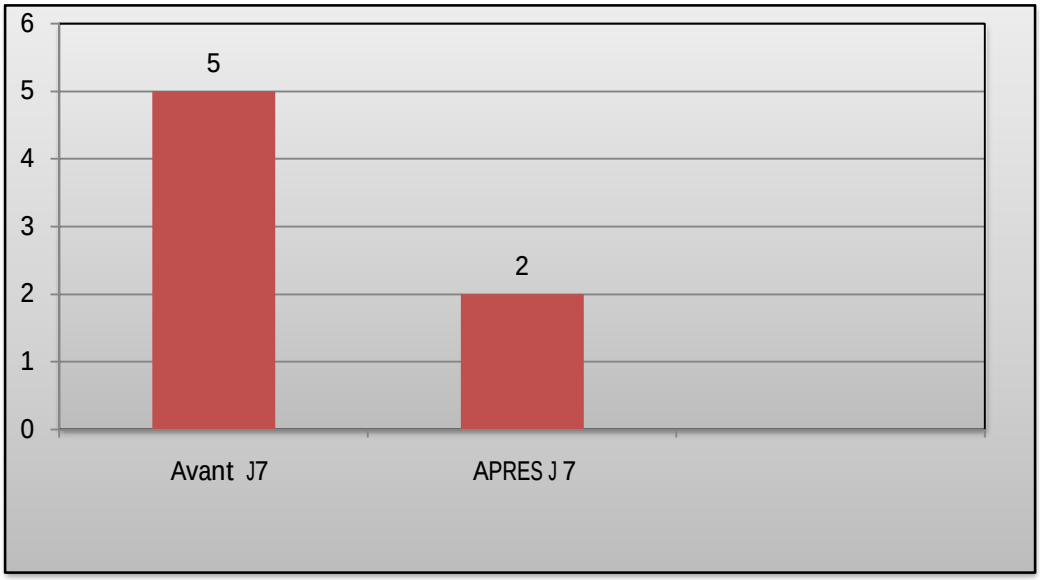


Figure 20: Répartition des décès selon la durée d'hospitalisation

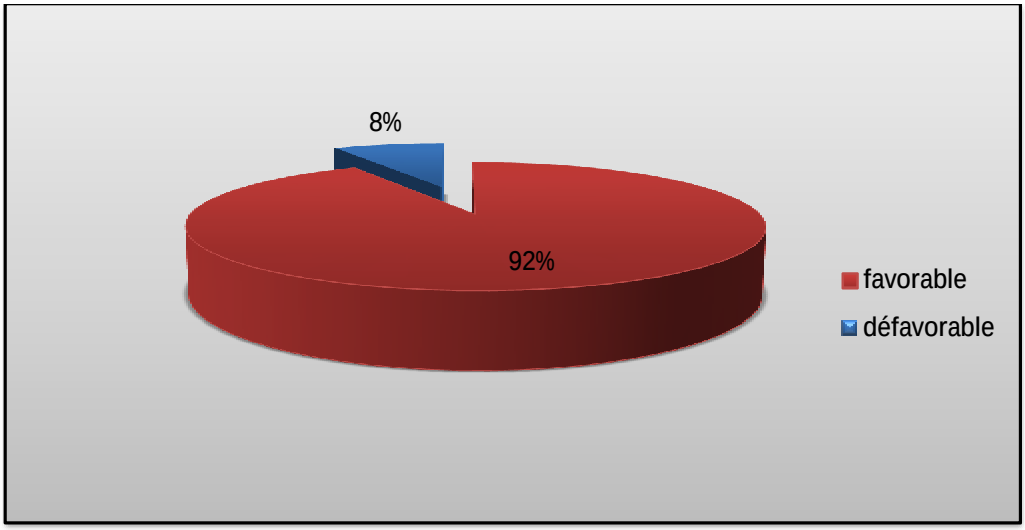


Figure 21 : Répartition des cas selon leur évolution

B-Influence de la pathologie sous jacente :

Dans notre série, la pathologie cancéreuse sous jacente était représentée par les tumeurs solides dans 52% des cas et par les hémopathies malignes dans 48% des cas :

- chez les patients traités pour une hémopathie maligne (leucémies et lymphomes), l'évolution était défavorable dans 5 cas (figure N°22), il s'agit de :
  - 3 cas de Lymphome de Burkitt, soit 42% des cas de décès. Il s'agit dans tout ces cas d'un stade III de la maladie et l'épisode d'infection a survenu après la cure COPADM dans tous ces cas.
  - 1 cas de LAL soit 20% des cas de décès et 5% de l'ensemble des cas de leucémies. Il s'agit d'un enfant admis dans état de sepsis sévère avec signes de défaillance viscérale, l'épisode fébrile a survenu après une cure d'induction. l'enfant est décédé 2 jours après son admission.
  - Et 1 cas de lymphome de hodgkin, soit 14% des cas de décès et 5% des cas de lymphomes de hodgkin. L'enfant a fait une hépatite fulminante et décédée le dixième jour de son hospitalisation.
- Chez les patients traités pour une tumeur solide, l'évolution était défavorable dans 2 cas soit 28% des cas de décès (figure N°24); il s'agit :
  - D'un cas de neuroblastome soit 7,5% des cas de neuroblastomes diagnostiqués. L'épisode d'infection a survenu 8 jours après sa dernière cure CADO. A son admission, l'enfant présentait des signes de gravité avec altération de son état général et obnubilation, décédé le deuxième jour après son admission dans un cadre d'état de choc septique.

- Et d'un cas de cancer colique ayant un déficit immunitaite (syndrome d'hyper IgM), et c'est le seul cas dans notre série d'étude. L'enfant a présentée plusieurs crises convulsives avec un état fébrile prolongé ne répondant pas aux différents schémas thérapeutiques, l'enfant est décédée deux semaines après son hospitalisation dans un cadre de choc septique.

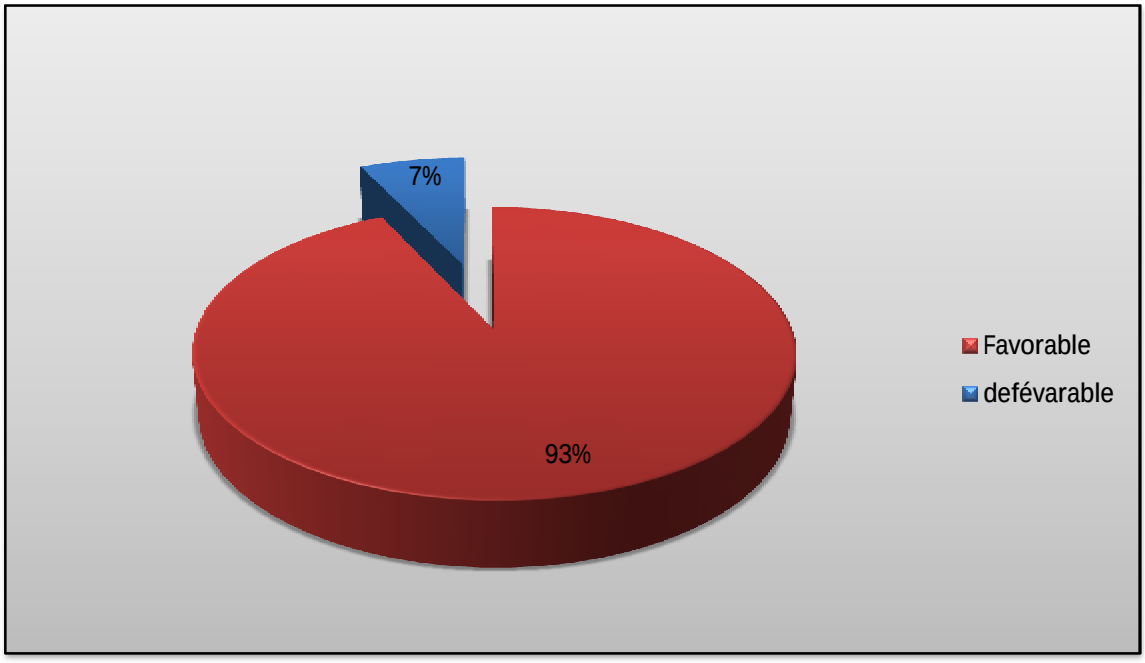


Figure 22 : Répartition des cas selon l'évolution au cours des hémopathies malignes.

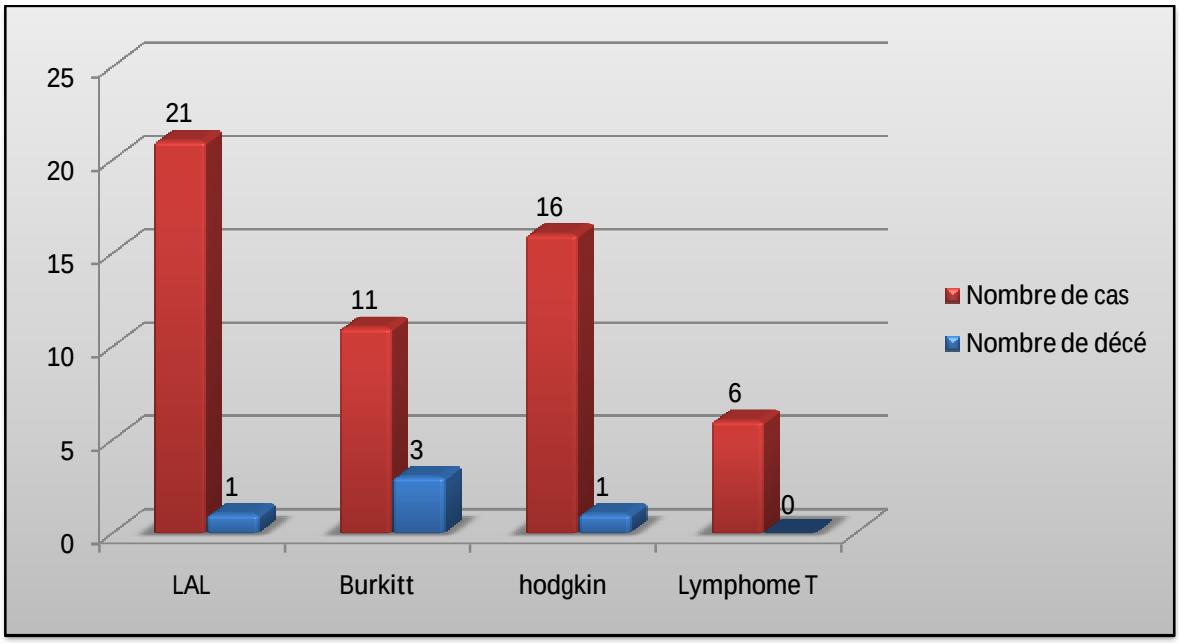


Figure 23: Evolution des cas au cours des hémopathies malignes.

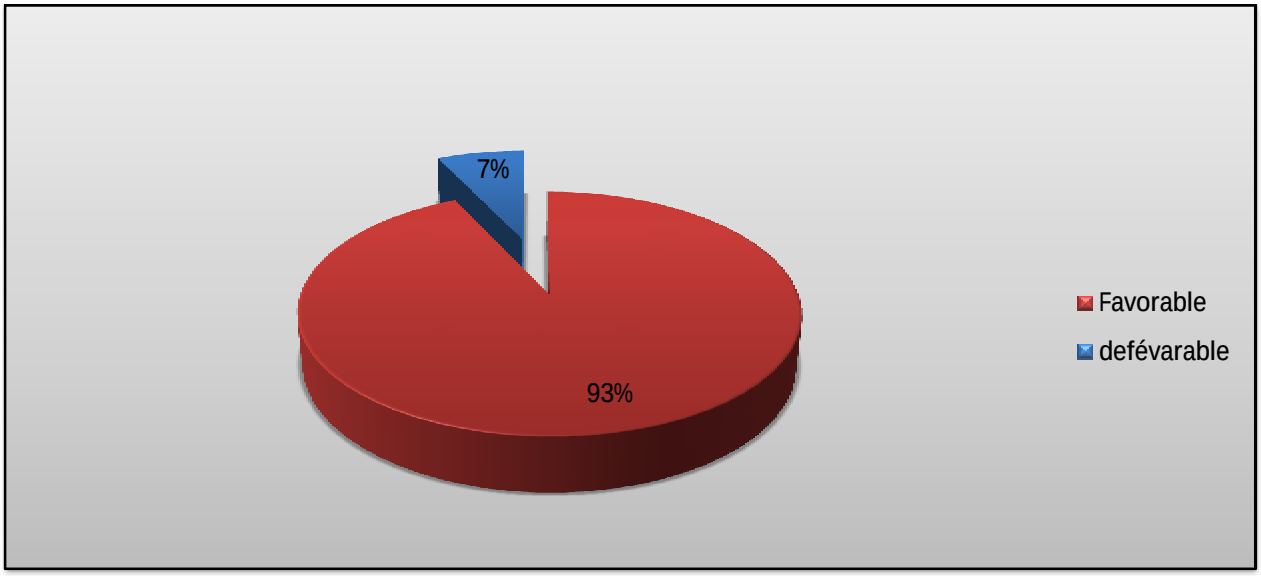


Figure 24 : Répartition des cas de neutropénie fébrile selon leur évolution au cours des tumeurs solides.

Le tableau suivant montre le nombre de cas de neutropénie fébrile ainsi la fréquence de survenue d'épisodes infectieux selon le cancer sous jacent, par rapport à tous les cas diagnostiqués au cours de la période d'étude (tableau N°10).

Tableau 10: Nombre et fréquence des épisodes de neutropénies fébriles selon l pathologie cancéreuse sous jacente.

Pathologie	Nombre total des cas	Nombre de cas ayant développé une neutropénie fébrile	Nombre d'épisodes et pourcentage
LAL	21	12 (57%)	23 (26,7%)
Lymphome de Burkitt	11	9 (82%)	11 (12,8%)
Maladie de Hodgkin	16	4 (25%)	4 (4,6%)
Lymphome T	6	2 (33%)	7 (8%)
Neuroblastome	13	7 (54%)	11 (12,8%)
Néphroblastome	17	9 (53%)	10 (11,6%)
Sarcome d'Ewing	8	3 (37,5%)	5 (58%%)
Tumeur Germinale	4	2 (50%)	5 (58%)
Histiocytose	4	3 (75%)	4 (46,5%)
Rhabdomyosarcome	5	2 (40%)	3 (34,8%)
Rétinoblastome	3	1 (33%)	1 (1%)
Pnemoblastome	1	1 (100%)	1 (1%)
Cancer Colique	1	1 (100%)	1 (1%)
Ostéosarcome	3	0	0
Cancer du cavum	2	0	0
Leucémie myéloide chronique (LMC)	1	0	0
Hépatoblastome	1	0	0
Tératome	1	0	0
Tumeur dérmoblastique	1	0	0
Total	119	56	86

- Les Protocoles chimiothérapiques aplaisiants :

  - Au cours des hémopathies malignes :

    - 23 épisodes de neutropénies fébriles ont survenu chez les patients suivis pour LAL suite à une chimiothérapie aplaisiante, les cures mises en cause sont:

      - Une cure d'induction dans 10 cas soit cas soit 44%.
      - Une cure d'intensification dans 8 cas soit 35% des cas.
      - Au cours de l'interphase dans 2 cas soit 9% des cas.
      - Une cure de consolidation dans 2 cas soit 8% des cas.
      - Et au cours de la phase d'entretien dans seul cas soit 4% des cas.

    - Dans les LNH, 18 cas de neutropénie fébriles ont survenu suite aux cures de chimiothérapie ; il s'agit

      - D'une cure du COPADM dans 10 cas (50% des cas), les autres épisodes ont survenus au cours des différents phases de chimiothérapie (3 cas au cours l'induction, 1 cas au cours de la consolidation, 2 cas au cours de l'intensification et 2 cas au cours de la réinduction.

  - Au cours des tumeurs solides :

    - 11 épisodes de neutropénies fébriles ont survenu suite à une chimiothérapie pour traitement du neuroblastome, les cures impliquées étaient :

      - Une cure de CADO dans 7 cas soit 64% des cas.
      - Une cure VP-16-CARBO dans 4 cas soit 27% des cas.

- Ø Et 10 épisodes de neutropénies fébriles ont survenu dans le cadre de chimiothérapie pour traitement du néphroblastome après les cures de chimiothérapies ; il s'agit de cures de chimiothérapie post opératoire dans 8 cas soit 80% des cas et deux épisodes ont survenu suite aux premières cures de chimiothérapie préopératoire.

C-influence du foyer infectieux :

Parmi les 7 cas de décès survenus dans notre population d'étude, on note :

- v Un foyer infectieux clinique : documenté dans tout les cas , mais une corrélation entre le décès et le foyer infectieux n'était fortement suspectée que chez 5 patients : il s'agit de 2 cas ayant un foyer infectieux cutané (mucite buccale sévère et ulcération péri anales avec nécrose surinfectée),1cas ayant présenté un tableau de gastro entérite sévère, un cas d'hépatite fulminante et un cas ayant développé des foyers infectieux multiples (cutané, digestif et urinaire) (figure N°25).
- v Un foyer infectieux microbiologique : est confirmé dans 5 cas de décès soit 71% des cas. Il s'agit d'une septicémie à Escherichia coli multirésistante (dans 2 cas), Pseudomonas aeruginosa (dans 1 cas), klebsiella pneumonie (dans 1 cas), klebsiella ozaenae (dans1 cas) et à candida Spp (dans1 cas) (figure N°26).
- v Un foyer infectieux radiologique : dans un seul cas (pneumopathie).

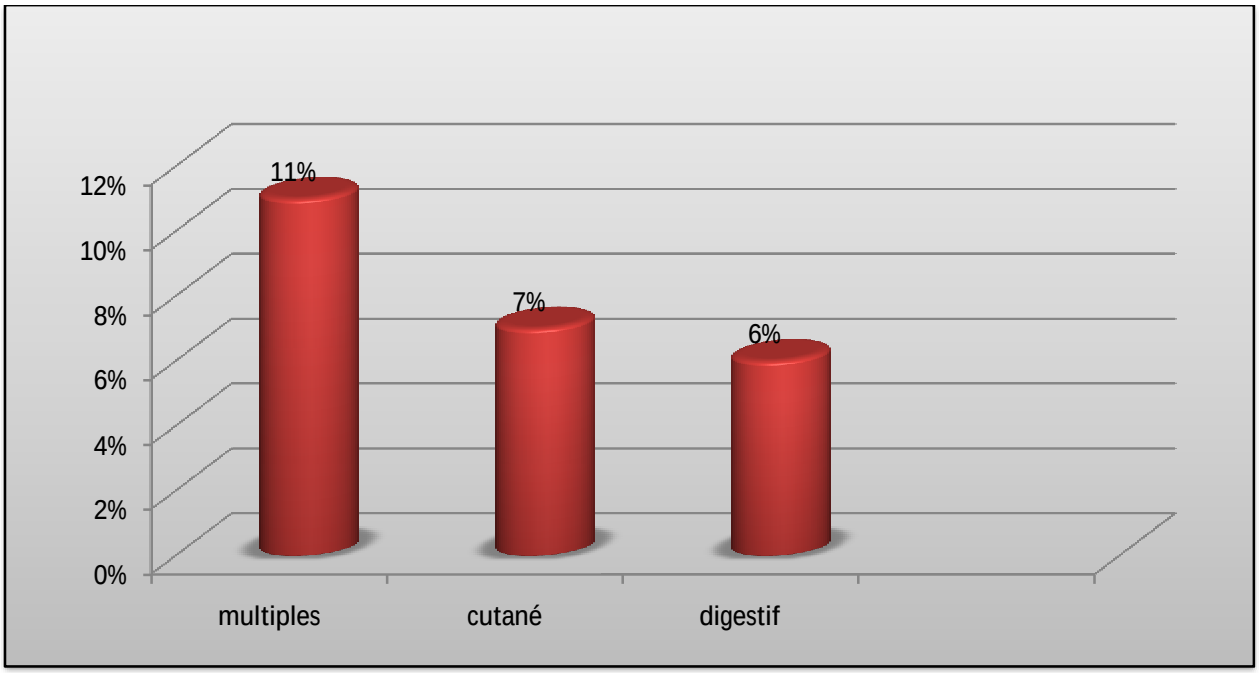


Figure 25 : Influence du foyer infectieux clinique sur l'évolution (mortalité).

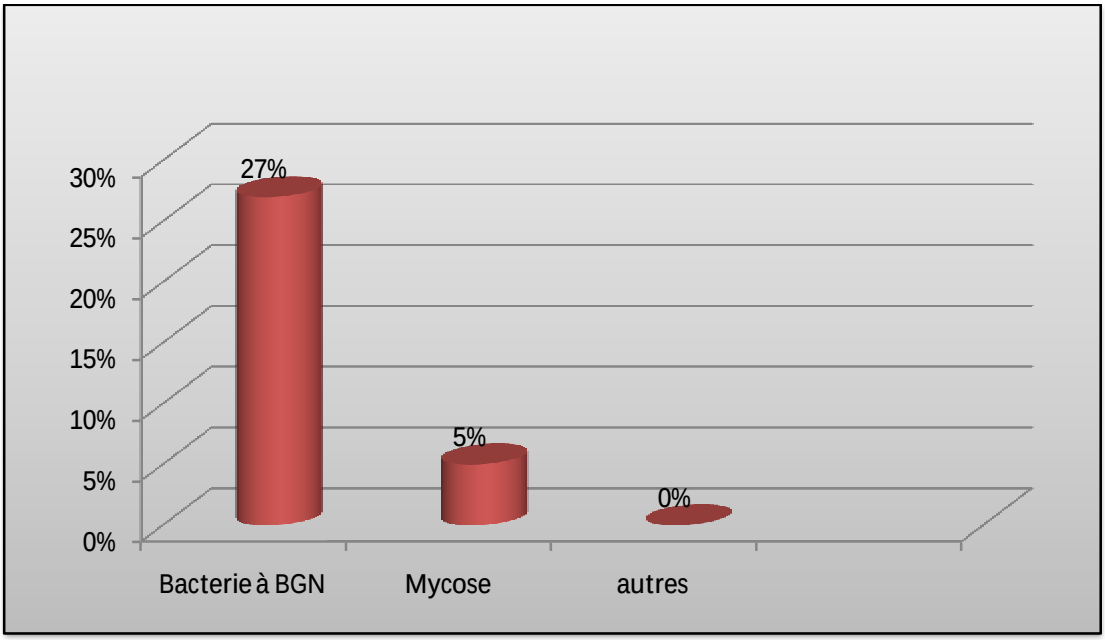


Figure 26 : Influence du foyer infectieux microbiologique sur l'évolution (mortalité).

D-Influence de l'importance de la neutropénie :

Dans notre étude, la classification OMS des épisodes fébriles selon la profondeur de la neutropénie était comme suit :

- Ø 61 épisodes classés stade 4 (< 500/mm3) soit 71% des épisodes, parmi eux 21 épisodes avait un taux de PNN <100 éléments/mm3
- Ø 22 épisodes classés stade 3 (PNN entre 500 et 1000 /mm3) soit 26% des cas.
- Ø Et 3 épisodes classés stade 2 (PNN > 1000/mm3) soit 3% des cas.

Le taux de mortalité était important au cours des épisodes neutropéniques profonde: parmi les 7 cas de décès, 6 cas avaient une neutropénie de stade 4 soit 86% des cas des décès, à noter que 2 décès avaient une neutropénie très sévère (PNN<100 éléments/mm3).

Le taux de mortalité devient de plus en faible que la neutropénie est moins profonde ; il était de 14% au cours des épisodes avec PNN > 500/m3 (figure N° 27).

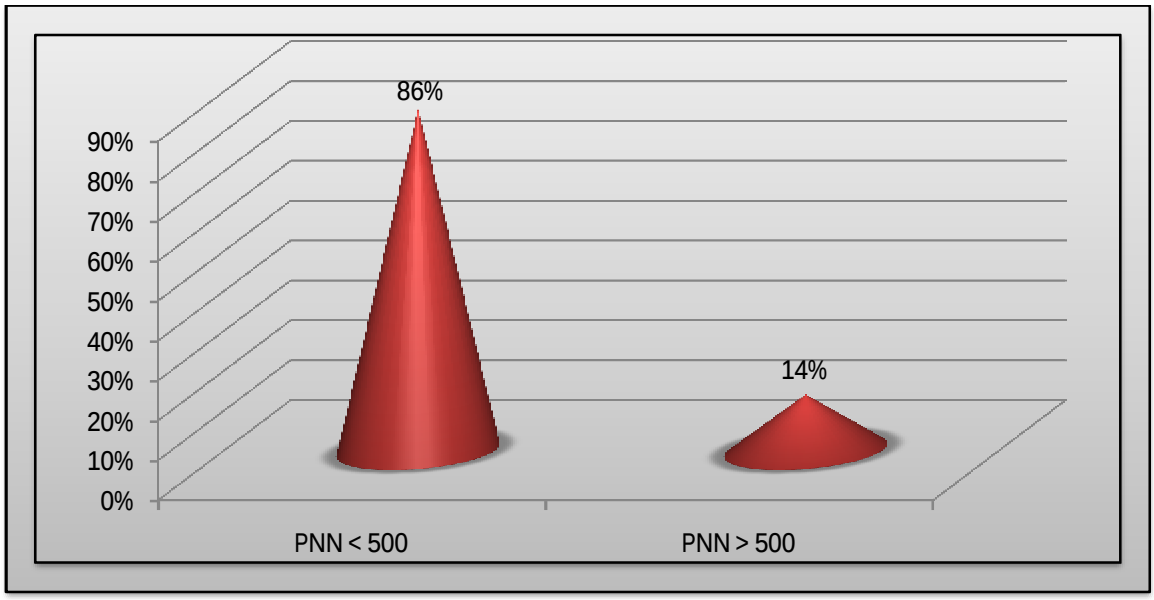


Figure 27 : Influence de la profondeur de la neutropénie sur l'évolution (mortalité).

E-Influence de la durée de la neutropénie sur l'évolution :

Plus la durée de l'épisode fébrile neutropénique se prolonge plus le pronostic est sombre. En effet, le taux de mortalité augmente très rapidement quand la durée de la neutropénie se prolonge.

Dans notre étude, 59% des neutropénies étaient de courte durée soit 51 épisodes, alors que 41% des neutropénies étaient de longue durée soit 41 épisodes, parmi eux on a enregistré 5 cas de décès. Donc parmi les 7 cas de décès survenus dans notre série, 4 cas ont eu une durée de neutropénie qui dépasse 7 jours soit un taux de mortalité de 57% des décès, et 3 cas (43% des décès) ont survenu précocement au cours de l'épisode neutropénique.

IX-SCHEMA RECAPITULATIF:

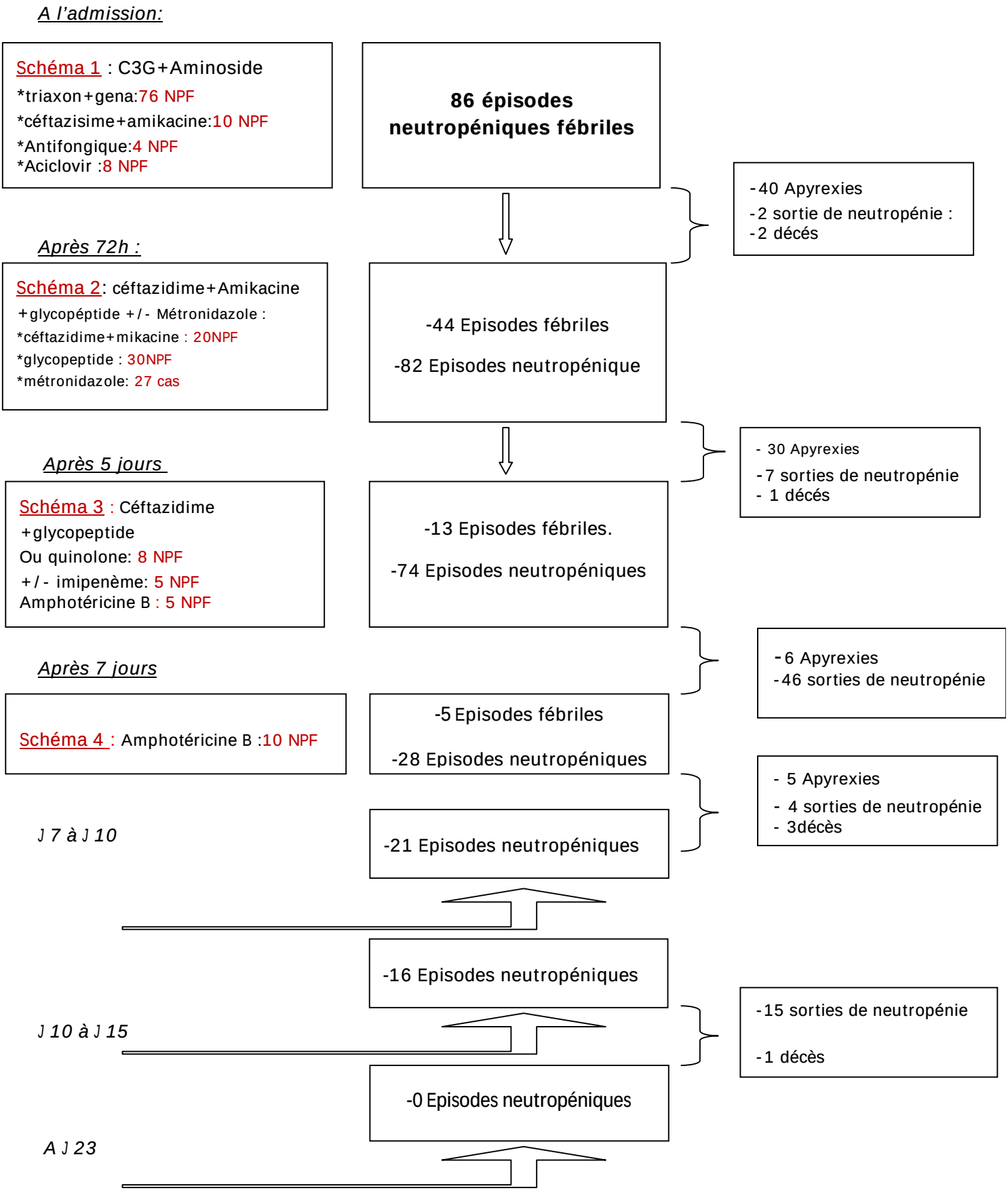


Figure 28 : Schéma récapitulatif de l'évolution des épisodes de NPF.

DISCUSSION

Avant d'entamer ce chapitre de discussion, nous voulons d'abord signaler certains problèmes auxquels on a été confronté au cours de l'exploitation des dossiers. Nous présentons une étude rétrospective ce qui rend parfois l'analyse des résultats difficile. Certaines données manquaient parfois. Ainsi, l'estimation de la durée de la neutropénie et l'appréciation clinique de l'état général du patient, critère permettant d'estimer le risque de complications chez le patient neutropénique, n'ont pas toujours pu être précisées. De même, certaines conduites à tenir n'ont pu être expliquées du fait du caractère rétrospectif de notre travail.

I- DEFINITION DE LA NEUTROPENIE FEBRILE:

La neutropénie se définit par une baisse du nombre absolu des PNN dans le sang circulant. On parle de neutropénie chez l'enfant lorsque le taux de PNN est inférieur à 1500 éléments/mm3 au delà de l'âge de 1 an, inferieur à 1000 éléments/mm3 chez le nourrisson de 2 à 12 mois, et inferieur à 12000 éléments/mm3 chez le nouveau né à terme, objectivé essentiellement sur l'hémogramme.

La neutropénie fébrile constitue une des principales complications de la chimiothérapie anticancéreuse. Elle se définie communément par un nombre de PNN inférieur à 500 éléments/mm3 ou inférieur à 1000 éléments/mm3 et dont la diminution à des niveaux inférieurs à 500 éléments/mm3 est prévisible, accompagnée d'une température axillaire ou orale supérieure à 38,3 C° lors d'une prise ou supérieure à 38 C° lors de deux prises de température effectuées à 1heur d'intervalle [15].

La classification internationale retient trois types d'épisodes de neutropénie fébrile: [1] :

- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) : définies par la présence de symptômes en rapport avec une localisation infectieuse cliniquement évidente, mais sans identification microbiologique ou radiologique.
- Les fièvres microbiologiquement et/ou radiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) : qu'elles soient bactériennes, fongiques ou virales ou un foyer radiologique, le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine.
- Les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) ou fièvres indétminées sans foyer infectieux clinique, radiologique, ni germe isolé.

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

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

II-EPIDEMIOLOGIE:

Les neutropénies fébriles (NPF) consécutives à l'administration d'une chimiothérapie constituent la complication la plus sérieuse des traitements cytotoxiques. C'est une urgence médicale thérapeutique en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité. Son incidence varie selon le cancer sous jacent et le régime chimio-thérapeutique utilisé, elle se situerait entre 10 et 57% [16].

En effet, la fréquence de la survenue de NPF reste importante selon les résultats obtenus par les différentes séries de patients traités dans les centres spécialisés, que se soit dans les pays développés, en voie de développement ou le tiers monde (tableau 11).

En France, une étude menée par l'institut Bergonié de Bordeaux, sur une population non exclusivement infantile, intéressant 504 cas d'hémopathies malignes et tumeurs solides, 234 patients ont fait au moins un épisode de NPF, soit une incidence de 46% [17].

Dans l'étude menée par « le groupe japonais pour étude de NPF » (Le JFNSG), parmi les 201 cas évalués au Japan, 189 enfants ont présenté un épisode de NPF soit une incidence de 94% [18].

De même, dans une étude menée au service d'hématologie et greffe de moelle osseuse au niveau du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) en Algérie, l'incidence de la NPF est importante. Parmi les 762 patients évalués, 759 patients ont fait au moins un épisode de NPF soit une incidence de 99,6% [19].

Au Maroc, dans une étude menée au service d'hématologie du CHU Ibn Rochd à Casablanca, évaluant 1074 patients (adultes et enfants) entre 1980 et 1985, 113 patients ont présenté un épisode de NPF, parmi eux, 78 cas de chimio-induite, soit une incidence de NF de 69% [20].

Dans notre série, nos résultats sont superposable avec ceux de la littérature .Parmi les 119 cas évalués, 56 enfants ont présenté au moins un épisode de NPF, soit une incidence de 47 %.

Un patient peut faire un ou plusieurs épisodes fébriles pour un même protocole thérapeutique, la fréquence de la survenue de ces épisodes fébrile est variable d'un patient à l'autre, et selon le schéma thérapeutique (tableau 12). Dans notre série d'étude, nous avons enregistré 86 épisodes fébriles chez 56 enfants, parmi eux, 62,5% des cas ont présenté un seul épisode fébrile (soit 35 enfants sur 56) et 37,5% ont présenté plus de un épisode (21 enfants sur 56). Dans l'étude faite au niveau du Centre d'hémato-oncologie pédiatrique de Rabat (CHOP), 76 épisodes fébriles ont survenus chez 51 enfants, parmi eux 60% des enfants ont présenté un seul épisode (soit 31 enfants sur 51) et 40% des patients ont présenté plus d'un épisode fébrile (soit 20 enfants sur 51). Au CHU Ibn Rochd de Casablanca, la fréquence de survenue d'épisode fébrile était très importante, 113 patient ont présenté 138 épisodes de NPF, avec 19,5% des cas ayant présenté un seul épisode et 80,5% ont présenté plus d'un épisode.

Le CPMC en Algérie a rapporté 1431 épisodes fébriles chez 759 patients, parmi eux 39% des cas n'ont eu qu'un seul épisode fébrile alors que 61% des cas ont présenté plus d'un épisode. En Tunisie, dans l'étude menée au service de médecine carcinologique du CHU FARHAT HACHED de Sousse, 128 patients ont fait 200 épisodes fébriles, 28% ont présenté un seul épisode et 72 % ont présenté plus d'un épisode [19,21].

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

menée au service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Nancy, 41 enfants ont présenté 69 épisodes [22].

Enfin, dans l'étude menée par le groupe JFNSG au Japan, et parmi les 201 cas évalués, 189 patients ont fait 189 épisodes de NPF étaient enregistrés.

Dans notre série, l'âge des patients se situe entre 3 mois et 15 ans, avec une moyenne d'âge de 4,9 ans. On remarque une prédominance de la NPF chez les enfants ayant un âge inférieur à 5 ans (69,5%), suivi par la tranche d'âge comprise entre 10 et 15 ans (18%) et en dernier on trouve les enfants ayant un âge entre 6 et 10 ans (12,5%). La différence du sexe n'est pas significative dans notre série, le sexe ratio est de 1,2. Dans les autres séries, des résultats pareils ont été rapporté avec absence de différence selon le sexe un sexe ratio qui variait entre 1,2 et 1,6 (tableau 13).

Tableau 11 : Incidences et fréquences d'épisodes de NPF dans les différentes séries d'études [17,18,19,21,22].

	Nombre de cas évalués	Nombre de cas de NPF	Incidence de NPF	Nombres d'épisodes
Institut Bergonié-Bordeaux	504	234	46%	315
CHOP-CHU Nancy	_	41	_	69
JFNSG-Japan	201	189	94%	189
CPMC-Algérie	762	759	99,6%	1431
CHOP Tunisie	_	128	_	200
COHP-Rabat	_	51	_	76
Notre étude	119	56	47%	86

Tableau 12 : Fréquence de survenue d'épisodes de NF dans les différents séries d'études [17, 19,20,21].

	1 seul épisode de NF	> 1 épisode de NF
Institut Bergonié-bordeaux	34%	66%
CPMC-Algérie	39%	61 %
COHP-Tunisie	28%	72 %
COH-Casablanca	19,5%	80,5 %
COHP-Rabat	60%	40%
Notre étude	62,5%	37,5%

Tableau 13 : Fréquence de la NF selon le sexe dans les des différentes séries d'études [17,19].

Les séries d'études	Institut Bergonié-Bordeaux	CPMC - Alger	COHP – Rabat	Notre série
Le sexe ratio	1 ,2	1,3	1,6	1,2

III - PHYSIOPATHOLOGIE :

A - les moyens de défense anti-infectieux de l'organisme :

L'organisme est continuellement agressé par des agents pathogènes ou non pathogènes, il doit donc en permanence empêcher leur prolifération par des moyens de défense qui lui sont propre. Une première barrière est d'ordre mécanique non spécifique, toute déhiscence de cette première barrière entraine un conflit immunologique qui constitue la deuxième barrière et où interviennent des mécanismes plus spécifique (Annexe 1). L'infection résulte donc de la rupture de cet équilibre : moyens de défenses naturelles de l'hôte et agents pathogènes.

1 - Immunité innée :

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte (ANNEXE 2). La peau et la surface des muqueuses constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes. L'acidité de l'estomac et de la transpiration empêche également le développement de microorganismes incapables de se développer en milieu acide. Des molécules comme le lysozyme ou encore les défensines qui sont présentes dans les larmes et les sécrétions muqueuses ont une activité antimicrobienne en

attaquant la paroi de certains microorganismes. Les cytokines, les interférons de type I inhibent la réplication virale dans les cellules épithéliales. Ayant pénétré chez l'hôte, les microorganismes sont confrontés à différents éléments de l'immunité innée dont le système du complément et les phagocytes, polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages, sont les principaux acteurs.

2- Immunité adaptative :

Contrairement à l'immunité innée qui reconnaît des groupes de pathogènes par le biais de molécules conservées chez tout individu et à travers plusieurs espèces, l'immunité adaptative reconnaît des structures antigéniques spécifiques. Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B qui après maturation dans la moelle osseuse acquièrent la capacité de produire des immunoglobulines. Les lymphocytes T peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes en tuant les cellules infectées. Ils peuvent également induire l'acquisition de fonctions par d'autres cellules du système immunitaire soit par interaction directe avec ces cellules ou par le biais de la sécrétion de cytokines. Enfin, les lymphocytes T régulateurs interviennent pour limiter les dommages tissulaires secondaires aux réactions inflammatoires consécutives à l'infection. Une fraction seulement d'individus infectés par divers pathogènes développe des signes cliniques d'infection, sous l'influence de facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance.

3- Mécanismes de défense anti-infectieuse (ANNEXE 3) :

v Défenses antibactériennes pyogènes :

Les bactéries dites pyogènes entraînent la formation de pus par l'accumulation et la mort de granulocytes au site de l'infection [23]. L'activation initiale du système immunitaire est non spécifique d'antigènes, et dépendante des macrophages, du complément, des IgM et des polynucléaires neutrophiles. Parallèlement à ce contrôle

de l'infection par l'immunité innée se met en place l'immunité adaptative. Dans le cas des bactéries pyogènes, il s'agit principalement des anticorps de forte affinité de type IgG produits après un premier contact. Les IgG spécifiques de l'agent infectieux permettent l'élimination de cet agent lors d'une éventuelle réinfection, en activant la voie classique du complément, mais surtout en permettant l'opsonisation et la destruction rapide de l'agent infectieux par les cellules qui ont des récepteurs pour les fragments Fc des IgG, et en particulier les granulocytes neutrophiles et les macrophages.

v Défenses anti-pathogènes à développement intracellulaire :

L'immunité contre les agents microbiens à développement intracellulaire repose essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire, et principalement sur les lymphocytes T CD4+ et sur les macrophages [23]. Le meilleur exemple des agents infectieux appartenant à ce groupe est Mycobacterium tuberculosis. Les lymphocytes T spécifiques de l'antigène sont principalement des lymphocytes T CD4+, ils sont capables de produire de l'interféron-gamma qui agit en synergie avec le TNF-α pour activer les macrophages, cellules effectrices de cette réponse. Ces macrophages sont capables de phagocyter les cellules infectées et de tuer l'agent infectieux, par la production de radicaux libres de l'oxygène, de monoxyde d'azote et d'autres molécules. Ces lymphocytes T et les macrophages produisent également des chimiokines, qui favorisent le recrutement local de nouveaux lymphocytes et de nouveaux macrophages. Cette accumulation entraîne l'apparition d'un granulome spécifique à ce type d'infection, car caractérisé par l'accumulation de macrophages et de lymphocytes T.

v Défenses antivirales :

Les virus se caractérisent par une vitesse de multiplication souvent exceptionnelle et un développement intracellulaire [23] Le rôle de l'immunité innée

est fondamental lors de la primo-infection virale, qui repose principalement sur les cellules NK qui tuent des cellules en train de répliquer le virus et produisent de l'interféron. Puis l'immunité adaptative prend le relais avec les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4+, T CD8+ et B. Les lymphocytes T CD8+ ont également, comme les cellules NK, des fonctions cytotoxiques qui permettent la reconnaissance et la destruction des cellules infectées. Parallèlement au développement de cette réponse cytotoxique lymphocytaire T CD8+ se développe une réponse lymphocytaire B spécifique d'antigène, qui aboutit à la production d'IgM puis d'IgG spécifiques du virus qui ont un pouvoir neutralisant et un rôle important dans la prévention des réinfections.

v Défenses antifongiques :

Les infections fongiques peuvent être muqueuses, sous-cutanées, systémiques ou viscérales [23]. En cas d'infection muqueuse, la sécrétion d'IgA et l'immunité cellulaire sont impliquées. Pour les autres types d'infections, l'activation initiale du système immunitaire est dépendante des macrophages, du complément, des IgM et des granulocytes neutrophiles. Parallèlement à ce contrôle de l'infection par l'immunité innée se met en place l'immunité adaptative semblable à celle mise en jeu lors des infections bactériennes.

v Défenses antiparasitaires :

Les parasites ont pour caractéristique de provoquer des infections chroniques [23]. Les cellules effectrices comme les macrophages, les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles et les plaquettes ont un rôle cytotoxique vis-à-vis des vers et des protozoaires. Les anticorps et le complément jouent un rôle important dans la défense contre certains parasites extracellulaires. Les lymphocytes T ont un rôle majeur dans la défense des parasites à développement intracellulaire

B-Origines et mécanismes de l'infection :

L'infection est la première cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant cancéreux. Ces dernières années, l'augmentation de l'intensité des chimiothérapies a permis une amélioration de l'efficacité anti-tumorale, au prix d'aplasies médullaires sévères et prolongées et donc d'un risque infectieux accru lié à la neutropénie et à l'immunodépression. Parallèlement, l'utilisation systématique de voies veineuses centrales constitue une porte d'entrée pour les infections systémiques [1,24].

1- Hôte :

Le sujet porteur de cancer est un immunodéprimé susceptible à l'infection du faite de la néoplasie et des interventions thérapeutiques nécessaires à son traitement. L'altération des capacités de phagocytose du PNN contemporaine de la neutropénie joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'infection. La profondeur de la neutropénie et sa durée sont directement corrélées à la survenue d'infections bactériennes et fungiques. Plus la neutropénie est profonde (PNN < 500 éléments/mm3) et/ou plus sa durée est longue (> 7 jours), plus le risque d'infection est important. Un patient sans facteur de risque particulier, ayant une neutropénie secondaire à une infection virale ou à une chimiothérapie (pour traiter une tumeur solide) a moins de risque de développer une infection qu'un enfant atteint de leucémie avec un système immunitaire défaillant dû à la malignité de son hémopathie. Les lésions des muqueuses (peau, appareil digestif...), la présence d'une voie veineuse centrale (VVC) apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires. Au cours des leucémies lymphoïdes, il existe un déficit du nombre ou de la fonction des lymphocytes B prédisposant aux infections par des bactéries encapsulées (Streptococcus pneumonie, Haemophilus influenzae, Niesseria méningitidis). Enfin, au cours de certaines hémopathies, comme par exemple la

maladie de Hodgkin, des anomalies du chimiotactisme des cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages...) ont été notées [25,26]. En fonction de la prédominance de l'altération de l'immunité humorale ou cellulaire les microorganismes impliqués sont différents.

2- Pathogène :

Lorsque l'immunité est altérée, les bactéries opportunistes de l'hôte ou de l'environnement deviennent potentiellement pathogènes. A la différence du patient immunocompétent, l'infection polymicrobienne n'est pas rare. L'incidence des infections chez le patient neutropénique varie de 6 à 15% [27,28]. La flore commensale du patient peut être modifiée en raison de l'exposition répétée aux antibiotiques. Il peut s'y substituer une flore composée de bactéries multi-résistantes d'origine hospitalière: entérobactéries sécrétrices de β-lactames à spectre étendu (BLSE), Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM), entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). L'origine de l'agent infectieux est soit endogène, c'est le phénomène de translocation bactérienne, notamment avec la flore issue du tube digestif, soit exogène, c'est la flore environnementale, avec des portes d'entrée comme les cathéters. L'origine nosocomiale de ces infections est souvent discutée. En effet, Deux portes d'entrée des micro-organismes ont été identifiées dans les infections chez le patient neutropénique: une d'origine digestive et une d'origine cutanée :

- Une origine digestive est démontrée pour bon nombre de septicémies BGN. Le mécanisme impliqué est une translocation bactérienne à partir du tube digestif découverte lors de travaux expérimentaux et confirmés chez l'homme [29,30]. Il se produit un passage, à travers la barrière intestinale d'une bactérie qui y est normalement résidente quelle que soit l'origine initiale de cette bactérie (endogène et résident du tube digestif, ou

exogène apporté par l'alimentation). La muqueuse oro-pharyngée peut être à l'origine de septicémies à Streptococcus viridans.

- Une origine cutanée a été rapportée pour les septicémies à staphylocoques coagulase-négative (SCN) par le biais des VVC. Elle concerne 60 à 90 % des patients inclus dans les essais [31].

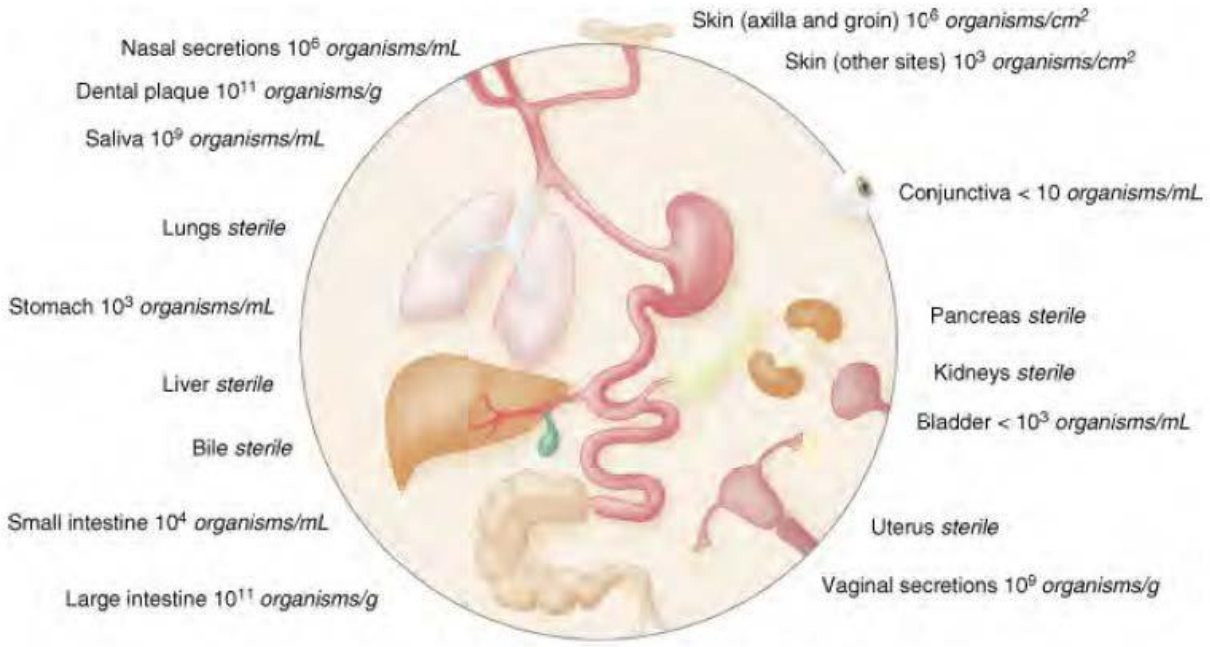


Figure 29 : image montrant les différentes origines de l'infection chet le patient neutropénique.

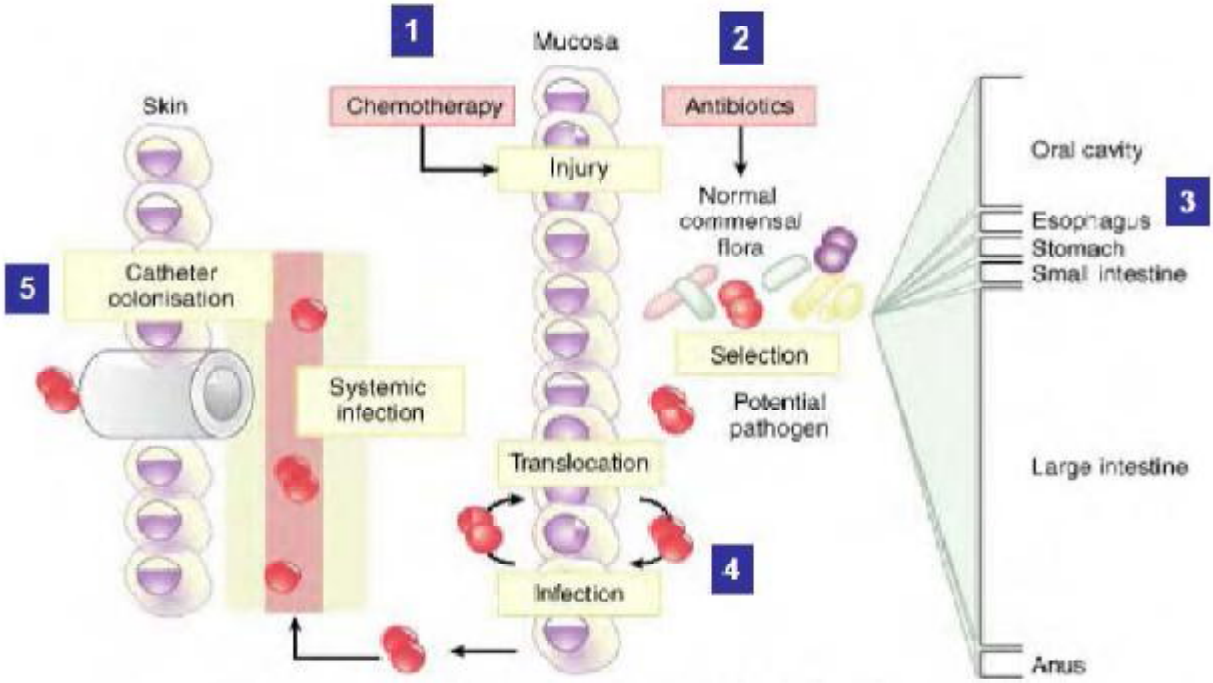


Figure 30: Schéma montrant le mécanisme de l'infection chez le patient neutropénique.

C- Microbiologie :

La documentation microbiologique d'une infection chez le patient neutropénique est difficile à établir. Ainsi, lors des essais VIII et IX de l'International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) regroupant 1290 neutropénies, cette documentation ne fut obtenue que dans 25% des cas et généralement par hémoculture. Dans 40% des cas la fièvre est restée inexpliquée. Les autres fièvres sont cliniquement documentées (existence d'un foyer clinique) ou ont une origine non infectieuse.

1-Ecologie microbienne :

v Evolution de l'écologie microbienne :

Au cours des vingt dernières années, il s'est produit une modification considérable de l'écologie des infections du patient neutropénique évaluée à travers des septicémies documentées. Jusqu'au milieu des années 1980, les germes isolés sont majoritairement (70%) des BGN. L'émergence croissante des CGP a conduit à la situation actuelle où les parts respectives des germes se sont inversées, avec des proportions actuellement stables, de 70% de CGP et 30% de BGN. Les germes essentiellement retrouvés sont le Staphylocoque coagulase négative (50 à 70%), différents Streptocoques (5 à 15%) dont le Streptocoque viridans, le Staphylococcus aureus (celui-ci représente moins de 5%). Pour les BGN, Escherichia Coli domine nettement contre moins de 5% de Pseudomonas Aeruginosa. Les différentes études de l'EORTC [32,33,34] soulignent cette évolution comme le montre le tableau n° 14 et la figure n° 31.

Une étude épidémiologique multicentrique française a confirmé cette prédominance des CGP aussi bien dans les services d'hématologie que dans les services d'oncologie (Tableau n° 15).

Tableau 14 : Evolution de la documentation bactérienne dans les essais de l'EORTC entre 1973 et 1994 [32,33,34]

	Bactériémies à BGN	Bactériémies à CGP
1973-78	71 %	29 %
1978-80	64 %	36 %
1980-83	59 %	41 %
1983-86	59 %	41 %
1986-88	37 %	63 %
1989-91	31 %	69 %
1992-94	33 %	67 %

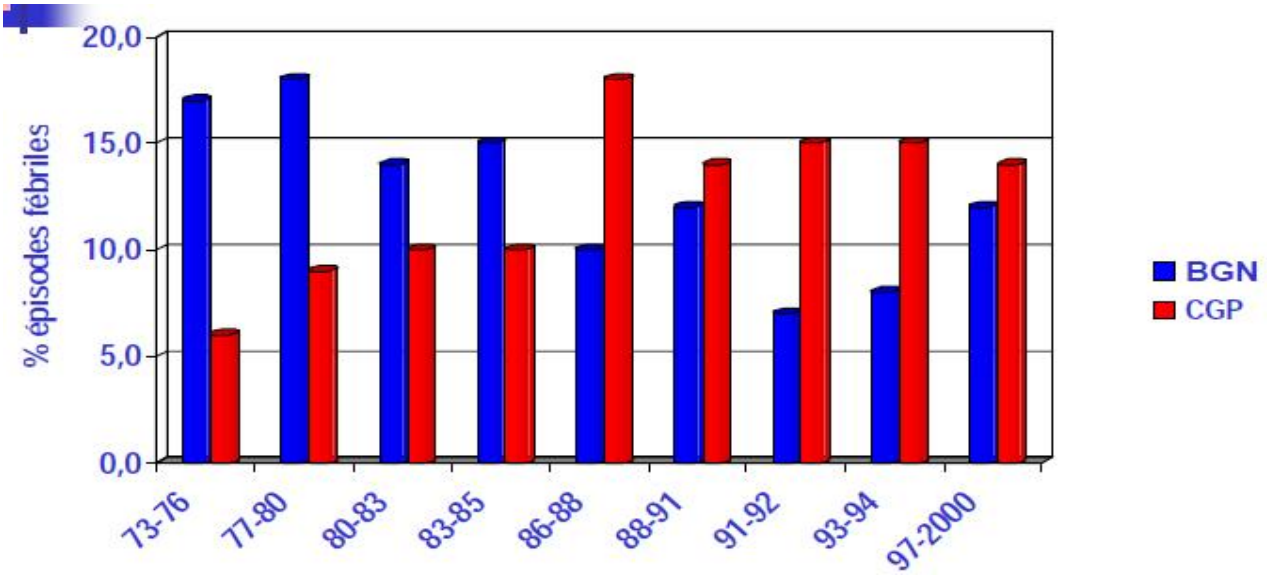


Figure 31 : Graphique montrant l'évolution de la documentation bactérienne dans les essais des l'EORTC entre 1973 et 1994.

Tableau 15 : Comparaison des germes isolés dans les services d'hématologie (n= 342) et les services d'oncologie (n=151) [35,36] :

Germes	Hématologie(%)	Oncologie(%)
Staphylococcus aureus	7	7
Staphylococcus Coagulase Négative	50	46
Streptocoques	5	6
Entérocoques	1	4
E. coli	11	13
Pseudomonas aeruginosa	5	5
Autres	13	9

Dans le milieu hospitalier marocain, les microorganismes isolés sont de nature bactérienne dans les 2/3 des cas. Les bactéries les plus souvent en cause sont, par ordre décroissant : les entérobactéries, le SCN, les BGN de l'environnement (Pseudomonas, Acinétobacter) et le streptocoque. En ce qui concerne les infections mycosiques, elles sont dominées par les infections à candida et à aspergillus [24].

Les études faites au CHOP de Rabat et notre étude sont les deux seules études récentes faites dans ce contexte de NPF au Maroc. Les résultats obtenus sont très rapprochés (tableau N° 16), on a remarqué que plus des deux tiers des germes isolés sont de nature bactérienne, avec une nette prédominance des BGN, dont le chef de fil est l'Escherichia coli multirésistant, par rapport au CGP, dont la principale bactérie isolée est le staphylocoque.

Des résultats différents concernant l'évolution de la microbiologie bactériennes sont obtenus par les différentes études (tableau N°9), ceci peut être

expliqué par la présence ou l'absence de plusieurs facteurs influençant l'émergence d'un type par rapport à l'autre (utilisation de prophylaxie par des Quinolones, utilisation de VVC...).

Tableau 16 : Comparaison des résultats des germes isolés au niveau de notre unité et le COHP de rabat :

	CHOP-Rabat	Pourcentage	Notre étude	Pourcentage
BGN :	*Escherichia Coli. *Pseudomonas aeruginosa.	43%	*Escherichia Coli *Pseudomonas aeruginosa. *Klebsiella pneumonie. *Klebsella Ozaenae.	58%
CGP :	*Staphylococcus Aureus. *Staphylococcus Hemolyticus. *Staphylococcus Blanc.	28.5%	*Staphylococcus Aureus. *Streptococcus Foecucum.	22%
Mycoses	*Candida Albicans	28,5%	*Candida Spp	5%

Tableau 17: Comparaison de la fréquence des germes isolés dans les différents séries [17,19, 21].

	CHU Bordeaux (2003)	COH-MC Alger (2006)	CHU-FH Tunis (2004)	COHP Rabat (2011)	Notre série
BGN	50,5%	28%	50%	43,5%	58%
BGP	41,5%	70%	42%	28 ,5%	22%
AUTRES	8%	2%	8%	28.5%	20%

v Emergence des Cocci gram positif :

L'émergence des CGP peut s'expliquer par différents facteurs [35] :

- **ü** L'utilisation de plus en plus fréquente et généralisé VVC (essentiellement lié à l'émergence du staphylocoque),
- **ü** Le caractère toxique pour les muqueuses des chimiothérapies utilisées, ce qui favorise surtout les infections à streptocoque et beaucoup moins à celles de staphylocoque,
- **ü** L'utilisation prophylactique des quinolones qui exercent une pression de sélection sur certains CGP.

v Importance des infections fongiques :

Les infections fongiques essentiellement retrouvées sont des candidoses, principalement à Candida albicans. Cependant, prés de la moitié des infections invasives est due à des candidoses non albicans (Krusei, Tropicalis, Parapsilosis...). Les aspergilloses, dont la gravité en fait des infections redoutées en hématologie,

sont également retrouvées. Les deux espèces dominantes du genre sont : Aspergillus fumigatus, et Aspergillus flavus.

2- Gravité des infections :

La conduite thérapeutique est aussi beaucoup orientée par la gravité respective liée à chaque germe. L'évolution des septicémies est en grande partie liée à la nature du germe isolé [29].

v Les bacilles gram négatifs :

La mortalité est maximale pour le Pseudomonas et les entérobactéries soit l'ensemble des BGN rencontrés le plus couramment. En l'absence de traitement approprié, 15% des patients neutropéniques présentant une septicémie à Pseudomonas meurent dans les 12 heures, 57% dans les 24 heures et 70% dans les 48 heures [38].

v Staphylocoque coagulase-négative :

La mortalité due au SCN est nulle dans la plupart des séries, sauf en cas de co- morbidité majeure [39].

v Staphylococcus aureus :

Selon la pathologie sous-jacente et la porte d'entrée de l'infection, la mortalité liée au Staphylococcus *aureus* va de 10 à 70% des cas [40].

v Streptococcus viridans :

Le Streptococcus viridans peut pour sa part être la cause de complications graves à type de syndromes de détresse respiratoire aigu (jusqu'à 33%), de chocs précoces (jusqu'à 18%), d'endocardites (8%) avec une mortalité assez élevée [41].

3- Résistance :

Au delà de la gravité de l'infection, se pose aujourd'hui de façon souvent préoccupante le problème des résistances des micro-organismes aux traitements antimicrobiens. Deux cas de résistances doivent être plus particulièrement surveillés : celle des BGN aux bêtalactamines et celle des CGP aux glycopeptides.

v Escherichia coli :

Escherichia coli représente le bacille à gram négatif le plus fréquemment isolé chez les patients neutropéniques. Il est naturellement sensible à toutes les bêtalactamines. La résistance d'E. Coli aux amino-pénicillines est avant tout liée à la production de pénicillinase de type TEM-1, enzyme présente dans d'autres genres bactériens. La présence de cette pénicillinase confère une résistance croisée aux amino, carboxy et acyluréido-pénicillines. C'est la production à haut niveau de cette enzyme qui confère la résistance aux céphalosporines de première génération et aux associations avec inhibiteurs, à un degré variable. Par ailleurs, il existe des bêta-lactamases à large spectre, qui inactivent les céphalosporines de génération ultérieure à la première, Elles sont beaucoup moins fréquemment associées à la résistance aux bêtalactamines.

v Les entérocoques :

Le problème de la résistance des entérocoques aux glycopeptides se pose aux États-Unis avec une gravité infectieuse directement liée à l'absence d'arme thérapeutique efficace. En France, peu de cas ont été rapportés (dont une épidémie nosocomiale) [42], mais il est important de prévenir cette résistance : le transfert du gène de résistance pourrait se réaliser vers d'autres espèces comme le staphylocoque même si ceci n'a été observé qu'in vitro.

IV- FACTEURS DE RISQUE DES NEUTROPENIES FEBRILES :

L'infection est une cause importante de mortalité chez les patients cancéreux. En effet, ces patients présentent plusieurs facteurs de risques infectieux (généraux et spécifiques) très souvent associés. Ces facteurs sont liés à la pathologie cancéreuse et ses traitements d'une part, et au patient (facteurs individuels) d'autre part. Ces facteurs se résument en :

- La profondeur et la durée de la neutropénie.
- L'écologie bactérienne de l'environnement.
- L'altération des barrières anatomiques.
- La pathologie sous jacente.
- Le type de chimiothérapie administrée.
- La présence de matériel étranger (les cathéters centraux, chambres implantables...).
- Intensité des traitements cytotoxiques antérieurs.
- Etat général et présence de pathologie associée....

A- Facteurs généraux :

L'incidence et la gravité des infections sont corrélées à la profondeur et à la durée de la neutropénie [11]. Le nombre de PNN est inversement proportionnel au risque infectieux, donc plus le nombre de PNN est bas, plus le risque infectieux est important et inversement [43]. Le risque d'infection est de 12% quand le taux de PNN est inférieur à 1000 éléments /mm3 et de 28% lorsque ce taux est inférieur à 100 éléments /mm3 (Figure 32). Le risque d'infection est majeur si la neutropénie dure plus d'une semaine, en plus il y'a une augmentation du risque fongique et viral [44]. La profondeur et la durée de la neutropénie sont elles mêmes liées à la

pathologie sous-jacente (hématologique ou non), à l'ancienneté de celle-ci, à l'immunodépression et à la chimiothérapie.

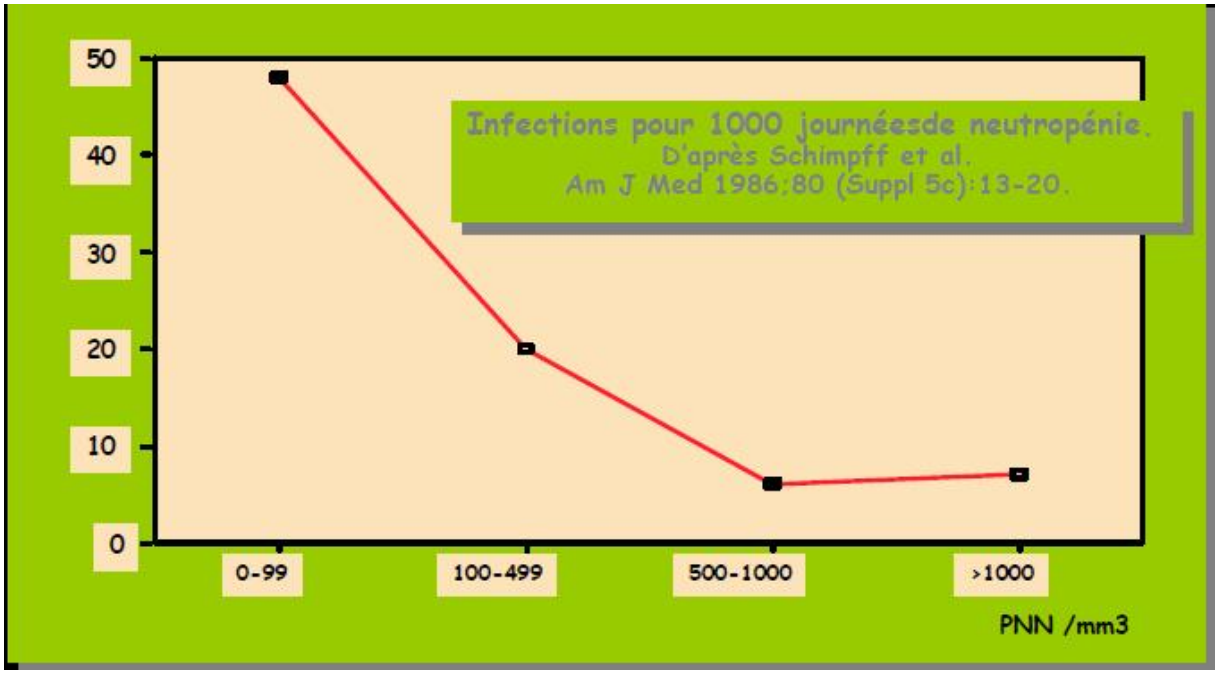


Figure 32: le risque infectieux selon le taux de PNN [74].

La chimiothérapie des tumeurs solides entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours), le plus souvent entre le 8ème et le 16ème jour après la chimiothérapie. L'incidence et la gravité des NPF s'accroissent lors du traitement d'une LAL ou d'un lymphome ou encore lors d'une greffe de moelle autologue [45]. 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, le risque d'infections, particulièrement d'origine fongique, est alors plus important. Il existe une corrélation bien établie entre la dose de cytotoxique administrée et la toxicité hématologique des chimiothérapies. Cela a pu être notamment documenté dans des études prospectives randomisées comparant les doses d'anthracyclines ou d'agents alkylants. Cependant, il n'existe que peu de protocoles pour lesquels le risque de neutropénie de grade IV fébrile dépasse 75%

[46,47]. Il s'agit essentiellement des protocoles de chimiothérapie utilisés en cancérologie pédiatrique et éventuellement adaptés à l'adulte (par exemple COPADM dans les lymphomes, VIDE dans les sarcomes d'Ewing..).

Pour la grande majorité des chimiothérapies en pratique courante, l'incidence des NPF varie entre 5 et 40% [48,49]. En effet, dans une récente enquête concernant la plupart des essais randomisés publiés dans la prise en charge des cancers du sein ou des lymphomes, Lyman et al rapportent que, d'une part, la toxicité hématologique et ses complications ne sont pas toujours décrites et, d'autre part, elles sont très variables en fonction des études alors que les programmes de chimiothérapie semblent identiques [50]. Quoi qu'il en soit, le risque de neutropénie semble aussi lié à la phase de traitement avec un risque plus important lors des premières cures. En effet, une récente étude de suivi a montré que 65 % des hospitalisations pour aplasie fébrile survenaient lors de deux premiers cycles de chimiothérapie [51]. Il faut noter que 5% des patients recevant une chimiothérapie conventionnelle standard vont en fait présenter un épisode de NPF, tandis que 40% des patients recevant une chimiothérapie intense vont effectivement présenter une NPF. A ceci s'ajoute la susceptibilité individuelle au risque de NPF. Les paramètres conditionnant cette susceptibilité individuelle ne sont encore que partiellement connus : le site de la tumeur, la coexistence d'une infection active, une détérioration de l'état général (évaluée par le performance statut), une malnutrition, un envahissement médullaire, l'âge et probablement l'intensité des traitements antérieurs [52]. Dans la plupart des études, seuls certains de ces paramètres sont étudiés, la plupart des modèles publiés ne reprennent pas les mêmes facteurs, ils prennent en compte des patients prétraités (prophylaxie secondaire) alors que l'information serait d'autant plus nécessaire que le bénéfice qu'il faut estimer doit l'être avant tout traitement [53].

B- Facteurs spécifiques :

Pour certaines infections, des facteurs de risque plus spécifiques ont été identifiés [54] :

- Pour les septicémies à Streptococcus viridans :
  - une neutropénie majeure.
  - une mucite oropharyngée sévère.
  - une antibioprophylaxie par fluoroquinolone ou cotrimoxazole.
  - une chimiothérapie par cytarabine à haute dose.
  - un traitement par anti-sécrétoire gastrique ou anti-acide.
  - une colonisation marquée par des streptocoques oraux.
- Pour les candidoses invasives :
  - une neutropénie intense et prolongée.
  - la présence d'une voie veineuse centrale.
  - une antibioprophylaxie à large spectre.
  - une corticothérapie.
  - des antécédents récents de chirurgie abdominale.
- Pour les aspergilloses [55] :
  - une neutropénie profonde et prolongée,
  - la durée et l'intensité d'une corticothérapie sans qu'un seuil bien précis n'ait été fixé,
  - l'existence de travaux à proximité immédiate (émission de poussières).

IV-FACTEURS PRONOSTICS DE LA NEUTROPENIE FEBRILE :

Les patients en situation de NPF représentent une population hétérogène, avec des sous-groupes ayant des risques variables de développer des complications sévères. Afin de définir la meilleure prise en charge de ces patients neutropéniques fébriles, différentes études ont cherché à identifier les principaux facteurs de mauvais pronostic. Ainsi, les manifestations cliniques initiales (atteinte pulmonaire, état de choc, thrombophlébite septique, infection cutanée profonde), la sortie tardive d'aplasie, le retour tardif à l'apyrexie, le retard ou l'inadéquation du traitement anti-infectieux initial, la nature du germe infectant (Pseudomonas spp, Clostridium spp. ou bactérie résistante à l'antibiothérapie initiale) ont été individualisés [56,57]. D'autres facteurs potentialisent le risque de développer une infection et la sévérité de celle-ci. Ainsi le patrimoine génétique interviendrait dans le pronostic de ces neutropénies. Neth et coll ont montré que le taux de mannose-binding lectin (MBL), un composant majeur du système immunitaire inné codé par le gène mbl2 (chromosome 10) et présent en quantité variable chez les individus, était corrélé à la durée de la neutropénie. Plus ce taux est élevé, plus le nombre de jours de neutropénie est important [58]. Enfin les doses de chimiothérapie et à un moindre degré une prophylaxie antifongique augmenteraient le risque de bactériémie chez le neutropénique [59].

L'identification de facteurs pronostiques pertinents et reproductibles et leur prise en compte est un élément important afin de pouvoir identifier en pratique clinique les patients dits à bas ou à haut risque de complication (tableau 8). Dans cette optique, différentes études prospectives ont permis d'identifier des facteurs de bas risque de complication sévère chez le patient neutropénique [60-65].

A-Facteurs clinico-radiologiques et de terrain :

- Absence de pathologie associée (troubles digestifs, choc, détresse respiratoire, pneumonie, infection profonde, signes d'infection systémique, frissons, diabète, etc.) ;
- Fièvre inférieure à 39 °C ;
- Absence de douleur abdominale ;
- Habitus satisfaisant ;
- Etat général (statut OMS) ;
- Absence de trouble neuropsychiatrique ;
- Absence d'argument pour une infection sur cathéter ;
- Radiographie thoracique normale.

B-Facteurs biologiques :

- Chiffre absolu de neutrophile supérieur à 100/mm^3.
- Chiffre absolu de monocytes supérieur à 100/mm^3.
- Durée prévisible de la neutropénie inférieur à sept jours.
- Tests hépatiques et fonction rénale normaux ou subnormaux.

Par ailleurs, Kern et coll. et Freifeld et coll, ont proposé une série de critères permettant de classer le patient dans la catégorie des neutropénies à haut risque. Ces critères sont : l'existence d'une transplantation allogénique, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ou respiratoire, un état de choc, une administration intraveineuse d'un traitement, l'infection par le VIH, l'infection sur cathéter ou du système nerveux central, les douleurs abdominales, les nausées et/ou vomissements, la diarrhée, et les troubles neurologiques ou mentaux [66,67].

Afin de développer des outils d'utilisation simple, Talcott et al, ont défini, en 1992, quatre groupes de patients au travers d'une étude prospective conduite dans deux centres incluant au total 444 patients :

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

Talcott et coll estimèrent ainsi que les patients déjà hospitalisés présentaient les complications les plus fréquentes et les patients non hospitalisés, dont le cancer était progressif, avaient les taux de mortalité les plus élevés [68]. Les groupes 1, 2 et 3 correspondent à des groupes à haut risque avec 33% de complications secondaires et 10% de mortalité, le groupe 4 correspondant à un groupe à bas risque avec 5% de complications secondaires et aucun décès ($p < 0,000\ 001$) [61]

Le score semblant le plus adapté à la pratique clinique est celui développé par le MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) dont l'objectif est d'identifier simplement les patients à faible risque de complication. Une étude prospective sur une cohorte de 756 patients a ainsi considéré 43 variables clinico-biologiques permettant d'isoler sept paramètres pondérés. Le score maximal est de 26, et un score supérieur à 21 prédit un risque faible, avec une absence de complication grave. Sa valeur prédictive positive évaluée sur un groupe de validation ($n = 383$) est de 91%, sa spécificité de 68% et sa sensibilité de 71% [69]. Le score de MASCC ne semble toutefois pas largement utilisé en pratique quotidienne, alors

que plusieurs études récentes américaines, européennes et asiatiques montrent qu'il est réalisable et fiable [70-73]. La raison des sous-utilisations actuelles de ce score mériterait des enquêtes permettant d'identifier les éventuels obstacles à la diffusion de cet outil.

Même si une infection n'est prouvée que chez environ 30% des patients arrivant à l'urgence en NPF [74], certains feront un sepsis sévère et mourront rapidement. Les patients les plus à risque de neutropénie fébrile sont ceux qui sont atteints d'un cancer hématologique (lymphome, leucémie aiguë), qui ont reçu une greffe de moelle (l'allogreffe est plus risquée que l'autogreffe), qui ont fait une rechute de leur cancer, qui ont des maladies concomitantes (broncho-pneumopathie chronique obstructive, etc.), qui sont d'un âge avancé et dont la neutropénie est profonde (PNN<100 éléments/mm3).

Tableau 18: Risque d'infection sévère chez le neutropénique.

	Risque élevé	Risque faible
Cancer	Leucémie aigue, greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétique	Tumeurs solides ou hémopathie en rémission compléte
Durée de la Neutropénie	>7 jours	<7 jours
Pathologies associées	-Hypotension -trouble de conscience -insuffisance rénale ou hépatique ou cardiaque	Aucune
Type d'infection	-pneumonie, bactériémie	-infection possible mais non documentées
Mucite	Présent	Absente
Réponse à l'antibiothérapie	Lente	Rapide

Dans notre série, la pathologie sous jacente était représentée par les tumeurs solides. L'incidence de la neutropénie fébrile chez le groupe traité pour un cancer hématologique était de 54% et chez les patients traités pour une tumeur solide, l'incidence était de 46%.

Les cures le plus souvent mis en causes sont (tableau 19) :

- Ø Dans les LAL : Elle s'agissait souvent de cures d'induction impliquant et celle d'intensification selon le protocole MARALL 2006.

- Ø Dans les LNH : Il s'agissait surtout de cures d'induction impliquant (cure COPADM) dans le lymphome de burkitt selon le protocole GFAOP/LMB 2005 et de cures d'induction et de réinduction dans les LNH T selon le protocole LMT 94.

- Ø Pour les neuroblastomes :

Les épisodes de NPF ont survenus souvent après des cures CADO (Vincristine, Cyclophosphamide et Adriamycine) selon le protocole SMOB NBL 1.

- Ø Pour les néphroblastomes :

Les épisodes de NPF sont survenus souvent suites à des cures de chimiothérapie post opératoire (VP-16, Carboplatine, Cyclophosphamide et Doxobucine) dans les formes à haut risque selon le protcol GFA Néphro 2005.

- Ø Pour les sarcomes d'Ewing :

Tous les épisodes de NPF sont survenus après des cures VIDE (Vincristine, Ifosfamide, Mesna, Doxorubicine et Etoposide) selon le protocole EURO EWING 99.

- Ø Pour les tumeurs germinales :

Il s'agissait d'épisodes de NPF survenus après des cures VIP (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatnum) selon le protocole TGM 95.

Tableau 19 : Répartition des épisodes de NF selon le cancer sous-jacent , la cure responsable et le protocole de chimiothérapie adopté.

Pathologie sous jacente	Nombre d'épisode de NPF	Cure	Protocole
LAL	23	INDUCTION	MARALL 2006
LMNH	18	COPADM	GFAOP/LMB2005
*Burkitt	11	INDUCTION	LMT 94
*Lymphom T	7		
Maladie de Hodgkin	4	OPPA	MA-MDH 2004
Neuroblastome	13	CADO	SMOP NBL 1
Néphroblastome	7	Cure post-op HR	GFA Néphro 2005
Sarcome d'Ewing	8	VIDE	EURO EWING 99
Tumeur Germinale	4	VIP	TGM 95
Histiocytose	4	INDUCTION	LCH III
Rhabdomyosarcome	5	IVE et CEV	MMT 95
Pneumoblastome	1	IVE	MMT 95
Cancer du colon	1	5-Fluoro-uracile oxaliplatine	Folfox 4

V- EVALUATION DE L'EPISODE FEBRILE :

La neutropénie fébrile est souvent un signe d'infection, pouvant rapidement évoluer vers une septicémie si aucun traitement n'est entrepris. Elle constitue donc une urgence médicale .les patients neutropéniques fébriles ne représentent pas une population homogène, le risque de complication n'étant pas le même pour tous. Pour stratifier ces malades en fonction du risque de complications infectieuses, des critères de sélection cliniques ou biologiques ont été évalués.

A- Evaluation clinique :

Sur le plan clinique, les patients neutropéniques présentent quelques particularités qui sont importantes de connaître. Les réactions inflammatoires sont souvent moins importantes, voire absentes, rendant incertain l'identification d'un point d'appel infectieux. Le suivi de la température est parfois difficile: une hypothermie est possible ainsi qu'une absence de fièvre malgré des signes d'infection, tandis qu'à l'opposé, la fièvre peut être liée à la néoplasie sous-jacente ou induite par certains traitements. Dans tous les cas, il faut tenir compte de la rapidité possible d'évolution des infections. L'appréciation clinique du patient neutropénique fébrile est un élément important de l'évaluation du risque. La démarche diagnostic doit être exhaustive et reposer plus particulièrement sur :

1- Anamnèse et lecture du dossier du patient :

L'interrogatoire doit rechercher :

v les antécédents pathologiques et infectieux du patient : pour connaitre la pathologie sous-jacente (le risque infectieux des pathologies hématologiques est plus supérieur à celui des tumeurs solides), les traitements de chimiothérapie anticancéreuse et immunosuppresseurs reçus avec les dates et les doses, les

antécédents infectieux, les septicémies, une éventuelle colonisation, la notion d'hospitalisation récente...

v Les signes d'appel: notion de fièvre, les signes infectieux (ORL, cutanée, respiratoires, digestifs, urinaires, neuroméningés, articulaires,...) ou autres signes associés (asthénie, syndrome hémorragique, pâleur, altération de l'état général).

La neutropénie atténue les signes cliniques habituellement associés aux foyers infectieux par diminution de la réaction inflammatoire, la fièvre est le premier et souvent l'unique symptôme (au moins au début) de l'infection. Même si certaines chimiothérapies ou transfusion peuvent êtres pyogènes, l'existence d'une fièvre chez un enfant neutropénique doit été considérée comme un argument de présomption majeur pour une infection bactérienne et faire débuter une antibiothérapie à large spectre.

Dans notre étude, la fièvre, isolée ou associée à autres symptômes cliniques, était e principal motif consultation, la température moyenne était chiffrée à 39°C et le délai de consultation variait entre H 1 et 8 jours: 37 épisodes fébriles ont consulté le jour d'apparition de la fièvre (43% des cas), parmi eux 7 épisodes sont survenus au cours de l'hospitalisation.

La courbe thermique est particulièrement importante chez le patient neutropénique, son étiologie est définie différemment selon l'établissement en fonction des diagnostics possibles.

On retrouve dans la littérature que l'état fébrile en cas de neutropénie prolongée est dû à une infection microbiologiquement documentée avec bactériémie uniquement dans 25% des cas, une infection microbiologiquement documentée sans bactériémie dans 5% des cas, une infection cliniquement documentée dans 25 à 30% des cas, et une infection possible (fièvre sans documentation) dans 40 à 45% des cas.

Toute fièvre chez le sujet neutropénique doit donc être considérée comme synonyme d'infection pour deux raisons :

- La neutropénie altère la réponse inflammatoire et rend difficile la mise en évidence d'un foyer infectieux clinique.
- Une infection non diagnostiquée ou non traitée précocement chez un enfant cancéreux neutropénique évolue rapidement et inéluctablement vers la mort [75].

Mais la fièvre chez un neutropénique n'est pas toujours d'origine infectieuse. Ainsi, la classification internationale des épisodes fébriles distingue trois types d'épisodes fébriles :

- Les fièvres cliniquement documentées (10 % des cas).
- Les fièvres microbiologiquement documentées (30 % des cas).
- Et les fièvres d'origine inconnue ou fièvres isolées (60 % des cas).

Nous allons aborder successivement les fièvres isolée (FOI), les foyers cliniques et radiologiques (des FCD), et les agents infectieux (des FMD).

En Europe, lors des essais VIII et IX des groupes IATCG et EORTC, regroupant 1290 neutropénies, la fièvre était inexpliquée dans 40% des cas et dans l'étude menée au service d'onco-hématologie du CHU Nancy (69 épisodes), la fièvre était inexpliquée dans 71% des cas. Alors que dans l'étude menée par l'institut Bergonié du Bordeaux, la fréquence des fièvre isolée était moins importante, soit un pourcentage de 25,7% des cas.

Dans l'étude faite au CPMC d'Algérie, la fièvre était isolée dans 63,4%. Alors qu'en Tunisie, dans l'étude faite au CHU Farhat Hached , la fièvre était isolée dans seulement 10% des cas. Au Maroc, et dans l'étude menée au CHOP de Rabat, la fièvre était isolée dans 39,5% des cas. Alors que dans notre étude, la fièvre était

inexpliquée dans seulement 25% des cas. Ainsi on remarque que les chiffres obtenus par les différentes études menées dans plusieurs centres ne sont pas similaires.

La documentation de la fièvre cliniquement et/ou radiologiquement ou microbiologiquement varie aussi pour la plupart des auteurs (Tableau 14), nous allons aborder successivement les foyers cliniques et radiologiques (des FCD) et les agents infectieux.

2- Examen clinique :

Puisque l'immunosuppression entraîne une réduction de la réponse inflammatoire normale vis-à-vis des micro-organismes invasifs, les enfants neutropéniques se présentent souvent avec des signes cliniques atypiques ou pauci symptomatiques. Parfois, le tableau clinique peut être grave d'emblée avec hypotension et état de choc nécessitant des mesures de réanimation immédiate.

L'examen clinique est capital à la recherche d'un foyer infectieux susceptible d'orienter vers l'origine de la fièvre et de démarrer une antibiothérapie probabiliste guidée par les agents infectieux en fonction de la présentation clinique (tableau n°11).

L'examen clinique doit être complet et détaillé : examen de la sphère ORL (oreilles, bouche, gorge, nez), des lésions cutanées, des ongles, des doigts et des orteils. Une attention toute particulière sera portée au cathéter et à son trajet, de la gastrotomie ou de tout autre corps étranger susceptible d'induire une inflammation, à la cavité buccale (mucite), au périnée (ulcérations anales), et à l'existence de signes digestifs et/ou pulmonaires. De plus, selon l'Infectious Disease Society of America (IDSA), si le patient a une voie centrale, il faut procéder à une culture du cathéter ainsi qu'à une culture sanguine en périphérie [76]. En cas de symptomatologie pulmonaire, il est indispensable que l'enfant soit pris en charge à proximité d'une réanimation pédiatrique et notamment si signes, même à minima,

de détresse pulmonaire (oxygéno-dépendance, petit battement des ailes du nez…), car il est souvent nécessaire de réaliser un lavage broncho alvéolaire à visée diagnostique. On devrait finalement prendre en compte les symptômes digestifs du patient, comme la diarrhée, afin de détecter la translocation bactérienne au niveau gastro-intestinal [77]. Il faut noter que, malgré tous ces examens, seuls 20 à 30% des patients reçoivent un diagnostic clair d'infection associée à NPF, selon l'IDSA [76].

v Les foyers cliniques :

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

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

Dans notre série, une documentation clinique de la fièvre est obtenue dans 46% des cas :

- Les manifestations cutanées, retrouvées chez 40,6% des cas. Il s'agissait le plus souvent de mucite buccale (21 cas), les autres signes retrouvés étaient un herpes buccal (5 cas), une mycose de siège (4 cas), une ulcération péri anale (2 cas), une varicelle (2 cas) et un périonyxis (1 cas).
- les foyers digestifs ont représenté 38 % des infections documentées, il s'agit le plus souvent de diarrhées s'accompagnant de douleur et distension abdominal.
- Les autres foyers cliniques étaient successivement : respiratoire dans 28% des cas (toux productives avec râles auscultatoires) et ORL chez % cas (Otites

purulentes, angines et parotidite ourlienne), urinaires dans 6% des cas (brûlures mictionnelles et dysurie), et ostéoarticulaire dans 2,3% des cas (ostéoarthrite).

Dans l'étude menée au CHOP de Rabat, 32,9% des fièvres étaient documentées cliniquement, les foyers retrouvés étaient : cutané (56%), pulmonaire (24%), digestif (12%), ORL (4%) et ostéoarthrite (4%).

La répartition et la fréquence des foyers cliniquement documentés varient d'un centre à l'autre, les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant (Tableau 20) :

Tableau 20 : Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans les différentes séries d'études [19,21].

Foyer clinique	CPMC-Algérie	CHOP-Tunisie	COHP-Rabat	Notre étude
Cutané	45 %	5,7 %	56 %	34 %
Digestif	35 %	12 %	12 %	38 %
Pulmonaire	14 %	_	24 %	28 %
ORL	_	47 %	4 %	10 %
Urinaire	_	_	_	6 %
Ostéoarticulaire	_	_	4 %	2 %
Autres	6 %	32,3 %	_	1 %

B-Evaluation biologique :

Chez tous les enfants soufrant de NPF, une infection est toujours suspectée, et des analyses doivent être mises en route pour détecter le site infectieux.

1-La numération formule sanguine : NFS

Le diagnostic de neutropénie se pose essentiellement sur l'hémogramme qui permet, en outre d'objectiver la neutropénie et sa profondeur, de préciser si celle-ci est isolée ce qui est plutôt rare, ou s'associe à d'autres éventuelles cytopénies.

Plusieurs variables en relation avec la neutropénie ont un impact direct sur le risque de développement d'infection et de sa guérison dont les principaux sont sa profondeur et sa durée [78]. On classe les neutropénies selon leur importance liée au nombre absolu de PNN [79] (tableau 21) :

Tableau 21 : Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues [79] :

Classification	Valeurs absolues des PNN
Neutropénie discrète	> 1000 éléments/mm3
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 éléments/mm3
Neutropénie sévère	Entre 200 et 500 éléments/mm3
Neutropénie très sévère	< 200 éléments/mm3

Le nombre de PNN est inversement proportionnel au risque infectieux, donc plus le nombre de PNN est bas, plus le risque infectieux est important et inversement [28]. Seuls les individus souffrant de neutropénie sévère ou très sévère sont sujets à développer un tableau infectieux aigu avec fièvre, frissons et parfois même retentissement hémodynamique avec choc septique menaçant le pronostic vital, surtout si cette neutropénie persiste plus de 7 jours.

L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critère de la lignée des PNN (Tableau 22) :

Tableau 22 : Profondeur de la neutropénie selon l'OMS [80]

Grade OMS	0	1	2	3	4
Valeur des PNN (10^3.éléments/mm3)	$\geq$ 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 0,9	0,5 à 0,9	< 0,5

La durée de la neutropénie est indéniablement un paramètre important avec une valeur seuil de 7 jours, une durée de moins de 7 jours définit donc une neutropénie courte alors qu'au-delà de 7 jours on parle de neutropénie prolongée [81].Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, le risque est donc plus important avec une neutropénie prolongée.

On estime (études menées par the National Cancer Institute), que les patients dont le nombre de PNN est inférieur à 1000 PNN/mm3 pendant 3 semaines environ vont certainement développer une infection, une fois installée, la durée de la neutropénie influencera considérablement la réponse au traitement [82].

Dans le cadre du traitement des tumeurs solides et des lymphomes, la neutropénie induite répond le plus souvent à la définition des neutropénies courtes. Dans ce contexte, la durée médiane de neutropénie est de quatre jours à moins de 500 éléments/mm3 de PNN, et de cinq jours à moins de 1000 éléments/mm3 de PNN. Le risque d'infection est d'environ 12% lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 1000 éléments/mm3 durant une semaine, il atteint 28% si le nombre de PNN est inférieur à 100 éléments/mm3 et 100% si cette neutropénie persiste plus de quatre semaines [83].

Dans notre série, le taux de PNN à l'admission variait entre 0 et 1450 éléments/mm3 et la durée moyenne de la neutropénie était de 7,7 jours avec des extrêmes allant de 1 à 23 jours. Selon la classification OMS, 60% des épisodes neutropéniques étaient classés stade 4 (neutropénies sévères) et 27% des épisodes neutropéniques avaient un stade 3 (neutropénies modérées) alors que seule 3% des épisodes neutropéniques étaient classés stade 2 (neutropénies légère). La durée totale de la neutropénie était courte dans 59% des cas alors que 41% des cas étaient de longue durée.

2-Les hémocultures :

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

Dans la littérature, on trouve qu'une documentation microbiologiques de la fièvre est obtenue dans 80 à 90% par l'hémoculture [84]. Les résultats des différentes séries d'études confirment ces données. Dans notre étude, une documentation microbiologique de la fièvre était obtenue par hémoculture dans 47% des cas.

Les chiffres et les différents résultats obtenus seront discutés dans l'évaluation bactériologique de l'épisode infectieux.

3-Les protéines de l'inflammation :

Elles sont secrétées par les hépatocytes en réponse à une agression (traumatisme, pathologie donnée). La CRP est sensible mais non spécifique d'une infection bactérienne puisqu'il existe de nombreux faux positifs. Il existe souvent un intervalle qui peut atteindre les 24H entre l'installation de l'infection et l'élévation de la CRP. Le dosage de la CRP est par ailleurs utile pour monitorer la réponse au traitement. La pro-calcitonine et les interleukines 6 et 8 sont non seulement sensibles mais aussi spécifiques du sepsis d'origine bactérienne et n'augmentent pas dans les infections virales ni dans les affections inflammatoires non infectieuses. Cependant, ils posent un problème de disponibilité puisqu'ils ne sont pas pratiqués en routine dans tous les hôpitaux.

Dans notre série, la CRP est revenue positive dans tous les cas, avec des valeurs variant entre 10 et 379 mg/L.

4-L'examen cytobactériologique des urines :

Un prélèvement au milieu de la miction est le Gold Standard en matière d'ECBU. Un prélèvement par sondage ou par ponction sus-pubienne des urines n'est pas recommandé. Chez les patients neutropéniques, le prélèvement doit être fait si possible avant de démarrer l'antibiothérapie. Cependant, il ne doit en rien retarder le début de celle-ci. Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire pour examen direct, culture et antibiogramme. La bandelette urinaire, faite à la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines, peut ne pas contribuer au diagnostic. Les patients neutropéniques ont peu de leucocytes dans les urines et donc des taux bas d'estérase. Ainsi, le test aux nitrates seul a une faible sensibilité.

Tous nos cas ont bénéficié d'un ECBU, revenant positif dans 6% des cas, soit 26% des germes isolés, il s'agissait de : Escherichia Coli (3 cas), klebsiella pneumonie (1 cas) et Entérocoque Foecalis (1 cas).

5-Autres prélèvements :

Autres prélèvement peuvent être effectués selon le contexte clinique à savoir :

- une coproculture,
- éventuellement des écouvillons au niveau nez-gorge-périnée à la recherche d'une colonisation,
- un recueil de liquide de drain ou d'un écoulement suspect au niveau d'un cathéter…

6-La biochimie :

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

C-Evaluation bactériologique :

Selon la classification internationale des épisodes fébriles, une documentation microbiologique des fièvres est obtenue dans 30% des cas qu'elle soit bactérienne, mycosique ou virale. Il peut s'agir :

- de bactériémies (mono ou poly microbiennes), de fongémies ou virémies sans site infectieux associé,
- ou de foyers microbiologiquement documentés associés ou non à une bactériémie ou une fongémie.

Dans le milieu hospitalier marocain, les micro-organismes isolés sont de nature bactérienne dans 2/3 des cas. Les bactéries les plus souvent en cause sont, par ordre décroissant : les entérobactéries, le staphylocoque à coagulase négative, les bacilles gram négatifs de l'environnement (Pseudomonas, Acinétobacter) et le streptocoque. En ce qui concerne les infections mycosiques, elles sont dominées par les infections à candida et à aspergillus [37].

Dans notre étude, une documentation microbiologique des fièvres a été obtenue dans 22% des cas. 19 germes sont mis en évidence lors des différents prélèvements bactériologiques : 9 de ces germes sont mis en évidence par l'hémoculture soit 47% des germes isolés, dans 5 cas le germe a été identifié à l'ECBU (25%), dans 2 cas par des prélèvements locaux (10,5%) et dans 3 cas dans l'examen des selles (15,5%). La majorité de ces infections est attribuée à une cause bactérienne, soit 80% des cas. Parmi ces germes isolés on distingue :

v Les bactéries bacilles gram négatifs : BGN

Retrouvées dans 11 cas soit 58% des germes isolés. On note en premier rang la famille des entérobactéries dont le chef de fil est l'Escherichia coli isolée dans 5 cas soit 45% des BGN, le klebsiella isolé dans 4 cas soit 36% des BGN et le Pseudomonas aeruginosa dans 2 cas soit 18% des cas.

v Les bactéries cocci gram positifs : CGP

Elles sont isolées dans 4 cas soit 22% des cas. Le genre Staphylococcus auréus était prédominant (3 cas) soit 75% des CGP, alors que le Streptococcus est isolé dans un seul cas, il est représenté par le streptocoque groupe D: Entérococcus Faecalis , soit 25% des CGP dans notre série.

v Les agents viraux et mycosiques :

Les agents viraux et mycosiques mis en cause sont souvent suspectés cliniquement mais ils ne sont identifiés microbiologiquement que dans 3 cas pour le l'agent viral et un seul cas pour le champignon. Il s'agit de Candida Spp isolé une seule fois par hémoculture, et de Rotavirus, isolé lors de l'examen des selles, à trois reprises.

Dans l'étude du CHOP de Rabat, la fièvre a été documentée microbiologiquement dans 27,6% des cas. Les moyens d'isolement du germe ont été : les hémocultures dans 28,6% des cas, l'ECBU dans 4,7% des cas et

écouvillonnage cutané et des orifices dans 52% des cas. La nature des germes isolés était bactérienne dans 71% des cas et mycosique dans 29% des cas.

D- Evaluation radiologique :

Une radiographie de thorax doit être réalisée même s'il n'existe aucun signe pulmonaire, il est toujours nécessaire d'avoir un cliché de base chez ces patients qui peuvent développer de façon retardée des symptômes pulmonaires.

Mais dans certains centres, la radiographie thoracique n'est demandée que devant une symptomatologie respiratoire. Ainsi une étude rétrospective monocentrique faite en 2004 dans un centre d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Vaudois en Suisse intitulée: radiographie thoracique de routine dans l'évaluation de la fièvre chez un patient neutropénique cancéreux ? chez 88 patients ayant fait 170 épisodes de NPF, 157 radiographie du thorax faite révélant une pneumonie dans seulement 5% des cas. Des symptômes respiratoires étaient présents chez 58 cas dont 12% avaient une pneumonie radiologique alors que chez les 99 enfants asymptomatiques, seule un avait une pneumonie.

Dans notre étude, un cliché thoracique est fait chez tous les enfants, un foyer pulmonaire est retrouvé dans seulement 6 cas soit 7% des cas. Il s'agit de: Un foyer parenchymateux localisé dans 2 cas, une Pneumopathie interstitielle dans un seul cas et un épanchement pleural dans deux cas.

Tableau 23 : Les étiologies de la fièvre au cours des épisodes neutropéniques dans les différentes séries d'études [17,19,21].

	Classification internationale	Institut Bérgonie-Bordeaux	COHP-Nancy	COH-Tunisie	CPMC-Algérie	COHP Rabat	Notre étude
Nombre d'épisode de NF	_	315	69	200	1431	76	86
FCD	10 %	46 %	17 %	78 %	18,2 %	32,9 %	46 %
FMD	30 %	28,3 %	12 %	12 %	18,4 %	27,6 %	29 %
FOI	60 %	25,7 %	71 %	10 %	63,4 %	39,5 %	25 %

*FCD : Fièvre cliniquement documentée.

*FMD : Fièvre microbiologiquement documentée.

*FOI : Fièvre d'origine inconnue.

E-Stratification des patients :

Au terme de cette évaluation clinique, biologique, bactériologique et radiologique, les patients doivent être stratifiés pour pouvoir adapter les modalités de pris en charge thérapeutique, ainsi, les patients sont stratifiés en deux groupes :

v Groupe de NPF de bas risque : NPF/BR

Tous les critères suivants doivent être réunis.

Une NPF qui ne répond pas à tous les critères d'une NPF/BR est une NPF/HR :

- **Ø** PNN>= 100 éléments/ mm3.
- **Ø** Tumeur solide ou leucémie aigue en rémission.
- **Ø** Pas de signes de sepsis sévère.
- **Ø** Sortie d'aplasie attendue dans les 7 jours.
- **Ø** Absence d'hospitalisation dans les 48 heurs précédentes.

v Groupe de NPF de haut risque : NPF/HR

Un seul critère de HR est suffisant pour mettre le patient dans le groupe de HR :

- **Ø** PNN<100 éléments/mm3.
- **Ø** Leucémie aigue en induction.
- **Ø** Signes de choc septique ou de sepsis sévère.
- **Ø** Présence d'un foyer majeur (Mucite grave, pneumopathie, infection cutanée, cellulite anale, diarrhée).
- **Ø** Nature du germe: pyocyanique ou clostridium.
- **Ø** Retard ou l'inadéquation du traitement initial.
- **Ø** Durée prévisible de la neutropénie >7 jours (sortie tardive d'aplasie).
- **Ø** NPF répondant à la définition d'une infection nosocomiale.
- **Ø** NPF après une chimiothérapie intensive type aracytine à haute dose.
- **Ø** NPF sur mauvais état nutritionnel.

- Ø Patient de bas risque avec apparition secondaire d'au moin un critère de HR ou réapparition d'une fièvre.

Ces nombreux efforts accomplies dans le but de séparer les patients neutropéniques en deux groupes ont eu des retombées importantes en terme de prise en charge. Ainsi les stratégies ont été simplifiées (plus pratique et de moindre coût) sans diminuer l'efficacité.les patient neutropéniques à BR peuvent être traités en ambulatoire, en revanche, la prise en charge des patients neutropéniques à HR se fait obligatoirement en milieu hospitalier.

VII- STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

A-Traitement curatif :

Devant la NPF, le traitement doit être démarré d'urgence devant tout patient neutropénique et fébrile. Dans l'étude faite par Ammann RA et al, pratiquement la moitié de tous les enfants et adolescents sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une neutropénie fébrile [85,86]. En effet, les études ont montré que l'introduction immédiate d'une antibiothérapie empirique intraveineuse à large spectre, a pu réduire la létalité lors d'un épisode de NPF à environ 1%, comparé à une létalité de 80% suite à des infections avec des germes gram négatifs et invasifs avant les traitements antibiotiques actuels. L'hospitalisation d'urgence avec une antibiothérapie empirique ainsi que des mesures supportives sont devenues le traitement de choix lors d'une neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents [85]. Les patients peuvent se présenter dans un état de choc ou dans un tableau d'insuffisance respiratoire sévère. Ils doivent, comme tout enfant, bénéficier des mesures de réanimation nécessaires en se basant sur les recommandations internationales.

1- Les moyens thérapeutiques :

1-1-Antibiothérapie initiale :

La gravité et la rapidité de l'évolution des infections souvent irréversibles chez le cancéreux neutropénique obligent à démarrer une antibiothérapie initiale dès que les prélèvements sont effectués et sans en attendre les résultats [75]. Le traitement initial de la NPF dépend en premier lieu de la catégorie de risque dans laquelle se situe le patient. De nombreux efforts ont été accomplis dans le but de séparer les patients neutropéniques en deux groupes : groupe à haut risque et groupe à bas risque (voir paragraphe stratification des patients). Ces efforts ont eu des retombées importantes en termes de prise en charge. Ainsi les stratégies de traitement des

patients à faible risque ont été simplifiées (plus pratique et de moindre coût) sans diminuer l'efficacité. L'administration probabiliste très précoce d'antibiotiques à large spectre, 4 a 8 heures après le début de la fièvre, a permis de diminuer considérablement la mortalité au cours des NPF [87].

S. Schimpff et 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 [88]. Ils utilisent une association principalement active sur le *Pseudomonas* et les autres BGN qui étaient les germes les plus fréquents. La carbénicilline et la gentamicine sont administrées dès l'apparition d'hyperthermie chez le patient neutropénique sans attendre une documentation clinique ou microbiologique. La mortalité est réduite de façon remarquable pour les infections dues au Pseudomonas mais aussi dans une moindre proportion par les autres BGN. Le concept de thérapie empirique de la NPF par une antibiothérapie à large spectre est alors adopté. Depuis trente ans, ce concept n'a pas été remis en cause, il a fallu s'attacher à améliorer cette thérapie empirique en essayant toujours de mieux s'adapter aux micro-organismes et en évitant de créer des résistances. Les études épidémiologiques, l'analyse des grands essais, des études spécifiques sur les facteurs de risque permettent maintenant de proposer des options thérapeutiques sensiblement différentes selon le contexte [84,89, 90].

v Prise en charge initiale : admission ou non ?

Jusqu'à la fin des années 1990, l'hospitalisation de tout patient neutropénique fébrile pour une antibiothérapie intraveineuse à large spectre était la règle [91].L'identification de patients à faible risque de complications a permis d'envisager une simplification de la prise en charge. Les taux de succès d'une antibiothérapie empirique chez ces malades sont nettement plus hauts (60-90%) que ceux chez des malades à haut risque (30-60%). La proportion d'épisodes

fébriles d'origine inexpliquée constitue environ 60-70% des cas (30-40% chez les patients à haut risque), alors que des infections microbiologiquement documentées surviennent dans < 10% des cas (25-30% chez les patients à haut risque). L'IDSAl (Infectious Disease Society of America) propose de donner un traitement à domicile aux patients présentant un faible risque, à l'aide d'une antibiothérapie empirique par voie orale [76]. Cette recommandation repose sur une méta-analyse concluant à une efficacité comparable d'une antibiothérapie par voie orale par rapport à une antibiothérapie par voie intraveineuse [92]. Cependant, cette pratique est controversée. Les patients recevant une antibiothérapie orale à domicile doivent être évalués par un professionnel de la santé de façon quotidienne durant les trois premiers jours de traitement, ce qui peut être difficile à réaliser [76]. De plus, plusieurs patients ne sont pas de bons candidats à l'antibiothérapie par voie orale [76]. Des antécédents d'inobservance, une incapacité du patient à prendre soin lui-même, l'absence d'aidants naturels, de moyens de communication ou de moyens de transport sont tous des contre-indications à un traitement à la maison [76]. Notons que la Société européenne d'oncologie médicale (Européen Society for Médical Oncology, ESMO) recommande pour sa part de débuter par une antibiothérapie intraveineuse, puis de passer à la voie orale à domicile après 48 heures même lorsqu'il s'agit de patients associés à un risque peu élevé [93]. Selon l'IDSA, le traitement oral empirique de première intention est une combinaison de ciprofloxacine et d'amoxicilline/acide clavulanique [76]. D'autres régimes, qui ont fait l'objet d'un nombre moins élevé d'études mais qui sont communément utilisés, consistent en une monothérapie avec de la lévofloxacine ou de la ciprofloxacine ainsi qu'une combinaison de ciprofloxacine et de clindamycine [76].

Les patients associés à un faible risque et traités à domicile devraient être hospitalisés si on n'observe aucune amélioration après deux jours d'antibiothérapie

[76]. Lorsque la réponse à l'antibiothérapie est bonne, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à un minimum de 48 heures sans fièvre ou pour un total de sept jours si la fièvre est tombée plus tôt [76].

L'IDSA que l'ESMO recommande que les patients associés à un risque élevé ou les patients prédisposés à un faible risque ne répondant pas à une antibiothérapie par voie orale soient hospitalisés et traités par antibiothérapie intraveineuse [76,93]. A noter que ces études et ces recommandations ont été faites essentiellement chez l'adulte. Chez l'enfant, vue sa fragilité et sa vulnérabilité, l'antibiothérapie initiale par voie orale chez la population à faible risque est rarement utilisée et peu d'études sont réalisées dans ce sens.

v Caractéristiques des antibiotiques utilisés :

L'antibiothérapie de première ligne dans la situation de la NPF doit présenter certains critères :

- Etre à large spectre.
- Avoir une forte activité sur les BGN et en particulier le Pseudomonas (même si les CGP sont les plus fréquents, la gravité immédiate reste en effet liée à un éventuel BGN).
- Etre rapidement bactéricide.
- Limiter l'émergence de résistances.
- Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique.
- 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).

v Classes d'antibiotiques utilisés :

Quatre classes pharmacologiques d'antibiotiques peuvent être utilisées (Annexes 4) :

- Les bêtalactamines à large spectre : carboxypénicilline ou uréidopénicillines, céphalosporines de 3ème génération (C3G), imipénèmes, et monobactams.
- Les aminosides.
- Les glycopeptides.
- Les fluoroquinolones.

Il s'agit de traitements presque toujours administrés par voie veineuse.

v Associations d'antibiotiques utilisés :

a. La Monothérapie :

En raison de la néphrotoxicité possible des aminosides, de leur coût et de l'apparition de bêtalactamines puissamment bactéricides, des essais de monothérapie de ces nouvelles bêtalactamines ont été entrepris dans des situations requérant classiquement une association. La notion de large spectre est conservée avec cependant un manque d'action sur le SCN, le SARM, les entérocoques et certains streptocoques. La toxicité est diminuée mais il est nécessaire de surveiller le patient de façon rapprochée. Le risque de sélection de germes résistants et de colonisation à ces germes n'est pas négligeable. La monothérapie ne peut être réalisée qu'avec un nombre limité de substances actives et pour des patients considérés comme à bas risque infectieux. Ainsi, la monothérapie semble intéressante tant sur le plan financier que toxique. Aucune étude n'a montré la supériorité de la bi-antibiothérapie sur la monothérapie. Le choix se pote habituellement sur une uréidopénicilline, une carboxypénicilline ou une C3G à large spectre (céfépime, céfpirome) [94].

b-La thérapie combinée :

L'antibiothérapie de référence chez le patient neutropénique fébrile est l'association d'une bêtalactamine à un aminoside. Plusieurs associations d'efficacité équivalente ont été décrites dans la littérature, le choix de l'une ou de l'autre dépend de l'écologie bactérienne de chaque service et des habitudes thérapeutiques des équipes médicales. Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation d'une association pipéracilline-tazobactam ou imipénème peut être proposée. La prescription de glycopeptides ne se justifie que dans certaines situations cliniques tel un choc septique, une suspicion d'infection sur cathéter, une infection cutanée, une mucite sévère, une colonisation antérieure connue au pneumocoque résistant à la pénicilline et aux céphalosporines. Leur utilisation en première intention est très discutée mais peuvent être associés aux aminosides ou céphalosporines en cas de contexte évocateur d'une infection à CGP (tableau 24) [94 ,95].

Tableau 24 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF en première ligne [94].

Traitements	Avantages	Inconvénients
βlactamine (monobactam exclu) +aminoside	Efficacité démontrée, large spectre, synergie, rapidité de la bactéricidie	Peu d'activité sur certains CGP pour certaines βlactamines, toxicité potentielle des aminosides
βlactamine+fluoroquinolone -aztréonam+aminoside -fluoroquinolone+aminoside	-en cas d'IR -en cas d'allergie aux βlactamines	Association à un glycopeptide nécessaire pour couvrir les CGP
βlactamine+aminoside+glycopeptide	Très large spectre	Risque d'émergence de résistances et de toxicité rénale
Monothérapie : ceftazidime, céfépime, cefpirome, imipénème	Large spectre avec diminution de la toxicité	Peu d'action sur les BGP, pas de synergie

1-2. Evaluation thérapeutique :

L'évaluation du traitement antibiotique de première intention doit se faire dans les 48-72 heures suivant son instauration, sauf événement nouveau ou aggravation rapide [84,89,90].

v Apyrexie obtenue :

a. Apyrexie obtenue en l'absence de documentation microbiologique ou clinique :

L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie dans les neutropénies à haut risque, et peut être interrompue après 7 jours d'apyrexie sous surveillance dans les autres cas [90].

b. Apyrexie obtenue avec une documentation microbiologique ou clinique :

L'antibiothérapie doit être maintenue tant que le nombre de PNN est inférieur à 500 éléments/mm3. Elle est poursuivie au delà si la gravité de l'infection initiale, en raison de son site et/ou des micro-organismes impliqués (Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus), le justifie. Il est possible d'adapter le traitement pour l'optimiser mais il faut garder un large spectre d'activité. L'arrêt du traitement n'est possible qu'à la sortie de l'aplasie (PNN supérieurs à 1500 éléments/mm3). La stérilisation des cultures, des sites infectés, la disparition des symptômes et des signes cliniques doivent être obtenus. Le traitement doit être prolongé au delà de la sortie d'aplasie en présence de certains foyers (pneumopathie, ostéite, méningite....) ou en cas de septicémie à germes particulièrement pathogènes comme le *Pseudomonas*. Si une combinaison avec un aminoside a été initialement administrée, l'aminoside peut être arrêté après 7 jours de traitement.

v Persistance de la fièvre :

En cas de NPF longues et profondes, 50% des patients ne sont apyrétiques qu'au 5ème jour, même si l'évolution apparaît favorable. Il convient donc de

distinguer cliniquement à 48-72 heures la persistance d'une hyperthermie importante chez un patient stable, qui va bien et cette même température chez un patient qui évolue de façon défavorable.

La persistance de la fièvre peut s'expliquer par une infection bactérienne ou non bactérienne, ou par une origine non infectieuse.

a. Infections bactériennes :

L'infection bactérienne peut présenter :

- Un foyer enclos ou inaccessible, sans passage sanguin.
- Des concentrations d'antibiotiques insuffisantes dans le foyer.
- Un corps étranger entretenant l'infection (sonde urinaire, cathéter central).
- Une infection secondaire, c'est à dire une autre infection.s

b. Infections non bactériennes :

- Infection à herpès simplex virus (HSV)

- Infection mycosique dont la gravité potentielle est importante : Il faut tenir compte du fait qu'il n'existe à ce jour aucun moyen diagnostic pour infirmer, avec une sécurité suffisante, la présence d'une infection fongique. Il s'agit surtout d'aspergillose (dont le foyer pulmonaire peut ne pas être patent au début de l'évolution) ou de candidose (avec, en particulier, diffusion systémique). L'hypothèse d'une infection fongique justifie la mise en route d'un traitement empirique par amphotéricine B entre le 3ème et le 7ème jour de fièvre. Les formes «liposomales» d'amphotéricine B de type AMBISOME® et ABELCET® se sont révélées aussi efficaces, et moins toxiques dans cette indication. Elles sont hautement coûteuses. Elles devraient être réservées à des patients insuffisants rénaux ou à haut risque rénal.

- Fièvre due à un autre virus que HSV, ou à une infection à Pneumocystis carinii : Ce type d'infection est très inhabituel et intéresse surtout les patients ayant d'autres facteurs de risque (greffe, corticothérapie...) concomitants à la neutropénie.

c. Hyperthermie d'origine non infectieuse :

L'apparition d'une hyperthermie d'origine non infectieuse peut être due à la chimiothérapie, aux antibiotiques ou aux transfusions sanguines. Le risque vital encouru par le patient nécessite cependant de considérer la fièvre comme «a priori» infectieuse si le patient est en aplasie.

v Évaluation ultérieure et traitement :

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

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

précoces lors d'un isolement significatif ou de lésions dues à Candida ou Aspergillus.

2-Stratégie pratique :

De point de vue pratique, la première ligne d'antibiotiques utilisée associe, une C3G (Céftriaxone 100mg/kg/jour en 1 ou 2 prises ou Céftazidime 150mg/Kg/jour en trois injection) à un aminoside (Gentamycine 3 à 5 mg/kg/jour en une seule prise). Les avantages de cette association sont la potentialisation de l'effet synergique contre certains BGN et la minimisation du risque d'émergence de souches résistantes. Puis réévaluation après 48 heurs

La gestion de cette étape dépend des résultats des hémocultures afin de rationnaliser le traitement. Certains critères ont été développés afin d'identifier un groupe de patients à faible risque qui peuvent être proposés pour un arrêt des antibiotiques ou pour un suivi extrahospitalier, à condition que leurs hémocultures soient négatives et qu'ils soient apyrétiques pendant au moins 24H. S'il n'existe pas de signes cliniques ni de marqueurs biologiques d'infection, l'antibiothérapie peut être arrêtée et ces enfants peuvent rentrer chez eux. Cependant, si les résultats cliniques ou biologiques indiquent une forte probabilité de l'origine infectieuse de la fièvre, l'antibiothérapie doit être maintenue tout en discutant la possibilité de la gestion extrahospitalière de l'enfant. Dans ce cas, la réévaluation médicale est requise chaque 48H et la réadmission de l'enfant est indiquée s'il existe des signes de détérioration clinique ou de non compliance. Ainsi, les enfants ayant des hémocultures positives sont mis sous antibiotiques appropriés en se basant sur la sensibilité des organismes microbiens sauf si la fièvre a complètement cédé et si les enfants évoluent favorablement. Dans ce cas, les antibiotiques initiaux sont maintenus. L'antibiothérapie est poursuivie pendant au moins 7 à 14 jours à compter de la date de négativation des hémocultures en fonction du rétablissement

de l'enfant et du germe identifié. Cependant, il existe une exception, si un Staphylocoque à coagulase positive (SCP) est isolé, l'enfant doit recevoir l'antibiothérapie intraveineuse pendant 14 jours suivie de 4 à 6 semaines d'antibiotiques oraux.

En cas de persistance de la fièvre au bout de 48 heurs du début de l'antibiothérapie, et après une réévaluation du malade, si on n'identifie pas aucun foyer et si le patient était sous Céftriaxone, on change l'antibiothérapie par une C3G à spectre plus élargie (Céftazidime 150 mg/kg/jour en 3 injections) associée à un aminoside (Amikacine 15 mg/kg/jour en une seule prise). Si toujours pas d'amélioration après 48 heurs, un glycopeptide (Vancomycine 40 mg/kg/jour, en 4 injections par jour) peut être rajouté pour couvrir les CGP. Les glycopeptides sont démarrés d'emblé si une infection du cathéter est suspectée ou juste après les premières 48 heurs.

Chez tous les patients, indépendamment qu'il y ait oui ou non résolution de la fièvre, les aminosides doivent être utilisés de façon discontinue après les cinq premiers jours car ils possèdent une demi-vie longue et peuvent rester efficaces pendant plusieurs semaines même si leur taux plasmatique diminue. Les taux d'aminosides dans le sérum doivent être monitorés de façon régulière et leurs doses, adaptées à la fonction rénale. Par ailleurs, ils doivent être exclus du régime antibiotique chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie néphrotoxique telle le cisplatinum ou le méthotrexate haute dose.

Après une réévaluation à 72 h, toute persistance de la fièvre à cette étape doit faire considérer un changement radical des antibiotiques. Le Méropénème est un excellent antibiotique de deuxième ligne dans cette situation car il couvre aussi bien les BGN que les BGP.

Et finalement, si après 5 jours la fièvre ne cède pas, une infection fongique doit être fortement suspectée, spécialement chez les patients qui sont restés neutropéniques pendant une longue période (sans tenir compte de l'utilisation d'une prophylaxie antifongique). La thérapie antifongique doit être démarrée chez les patients ayant une fièvre persistante ou qui présentent une détérioration clinique indépendamment du statu des hémocultures. Les infections à Candida sont au premier rang des infections fongiques chez l'enfant neutropénique, responsables de candidémies ou d'infections viscérales sévères, de diagnostic et de traitement souvent difficiles. Selon la conférence de consensus de mai 2004 sur la prise en charge thérapeutique des infections fongiques systémiques, ces infections sont classées en trois catégories : la fongémie, les mycoses invasives (champignons dans un site normalement stérile) et les mycoses disséminées (champignons dans au moins deux organes ou sites normalement stériles non contigus) [96,97].

Par ailleurs, on distingue les infections « prouvées », « probables » et «possibles » :

- Une infection « prouvée » est définie par la présence de levures ou de filaments à l'examen histocytologique d'une biopsie à l'exception des prélèvements muqueux ou par la culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile et par des anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection (excepté les urines et les muqueuses).
- Une infection « probable » lorsque plusieurs critères sont regroupés : un critère lié à l'hôte (neutropénie, fièvre), un critère microbiologique et un critère clinique et/ou radiologique.
- Par contre, une infection est dite « possible » lorsque les critères microbiologiques et cliniques évoqués sont peu spécifiques.

L'Amphotéricine liposomale est le médicament de choix pour les sepsis d'origine fongique documentée, à une dose initiale de 0.1 mg/kg IV puis, en fonction de la tolérance, à 0.6 à 1 mg/kg chaque 4heures. Idéalement, les infiltrats fongiques doivent être confirmés par un scanner des sinus et du thorax, une échographie abdominale, l'uroculture et la coproculture avant de démarrer le traitement mais en pratique, ceci est rarement possible. Si toutes les tentatives de trouver un sepsis d'origine fongique échouent, tout un débat débute à propos de l'utilisation de l'Amphotéricine à des doses faibles ou élevées mais aussi à propos du début de l'Itraconazole. Certains auteurs prétendent que l'Itraconazole a une efficacité égale à celle de l'Amphotéricine mais avec une toxicité moindre. Cependant, l'Itraconazole interfère avec le métabolisme de la vincristine et donc ces deux médicaments ne peuvent être administrés simultanément. Il est aussi conseillé de doser les taux plasmatiques de l'Itraconazole puisque son métabolisme est très variable. Le Voriconazole est un nouvel imidazolé dont l'efficacité est similaire à celle de l'Itraconazole mais qui est plus toléré chez l'enfant. La Caspofungine, un antifongique dirigé contre l'Ecchinococcus, a récemment été validée comme traitement de l'aspergillose invasive réfractaire à l'Amphotéricine B et à l'Itraconazole, et devrait être considérée si le sepsis d'origine fongique est confirmé et qu'il n'existe pas de résolution avec les traitements usuels. Quelques suggestions ont été émises sur l'éventualité que ce médicament remplacera l'Amphotéricine B comme médicament de première ligne pour les infections invasives dues aux moisissures [96,97, 98].

En ce qui concerne le traitement antiviral, Il n'existe pas d'indications à l'usage empirique des antiviraux chez le patient ayant une NPF. Cependant, s'il existe une lésion cutanée ou muqueuse typique de l'Herpes simplex ou du virus du zona et de la varicelle VZV, le traitement par Aciclovir doit être démarré avant la confirmation

biologique, à la dose de 1500 mg/m2/jour en 3 injections intraveineuses (IV) jusqu'à la sortie de l'aplasie.

En cas d'infection documentée à CMV, la prise en charge consiste à un traitement urgent par Ganciclovir CYMEVAN® 10 mg/kg/jour en 3 perfusions, à une dilution minimale de 10mg/ml en 1 heure pendant 14 à 21 jours puis 6mg/kg/jour en 1 perfusion 5 jours/semaine, associé à une perfusion des immunoglobulines (IG) 400 mg/kg/jour, 3jours/semaine.

En cas de rougeole, il n'ya pas d'antiviral spécifique. La prise en charge de la pneumopathie morbilleuse grave consiste à un traitement par Ribavirine VIRAZOLE® à la dose de 20 à 35 mg/kg/jour en IV [96,99].

Dans notre série, une bi-antibiothérapie IV initiale associant une C3G à un aminoside a été instaurée chez tous les enfants neutropénique fébrile dés leur admission : parmi eux, 88 % des cas (76 cas) ont bénéficié d'une association de triaxon et gentamycine comme antibiotique de première ligne, et qui était largement suffisante chez 65% des cas (56 cas), alors que chez 23% des cas (20 cas) un changement de cette association par une céftazidime + amikacine était nécessaire devant une persistance de la fièvre, cette association a été prescrite en première intention chez 12% des cas (10 cas).

Notons que, 36 cas, ont bénéficié d'un troisième antibiotique, soit une trithérapie de première ligne, il s'agissait d'un métronidazol chez 27 cas devant une diarrhée invasive mucite sévère, et d'un macrolide dans 9 cas.

Après réévaluation du traitement initiale :

- le recours aux glycopeptides (targocide ou vancomycine) a été nécessaire dans 30 cas soit 35% des épisodes devant une persistance de la fièvre après 48 heures d'antibiothérapie, la suspicion d'une infection du cathéter veineux ou un tableau de mucite sévère et pour couvrir les CGP.

- ü L'ajout d'un imipénème était nécessaire dans 5 cas soit 6% des épisodes, après les résultats de l'antibiogramme.
- ü Le recours à une quinolone s'est avéré nécessaire au cours de 8 épisodes soit 9,3% des cas.
- ü Un traitement antifongique a été utilisé chez 16 % des cas, soit au cours de 14 épisodes devant une mucite buccale, une mycose du siège étendue ou après isolement d'un champignon à l'hémoculture. Et un traitement viral (aciclovir) était prescrit chez 8 cas soit 9,3% des cas épisodes.

Dans la littérature, les protocoles et les stratégies thérapeutiques différent d'un centre à l'autre ,par exemple, dans la série d'étude du CHOP de rabat, le traitement initiale a consisté en une C3G seule dans 10,2% des cas alors qu'une bithérapie associant une C3G à un aminoside (Céftazidime+ Amikacine) était prescrite chez 80,2% des cas, l'association d'un glycopeptide dans 12,8% des cas et l'ajout d'un imipénème était nécessaire chez 11,5% des cas, l'antifongique (Fluconazole) a été utilisé chez 21,7% des cas et l'aciclovir chez 12,8% des cas .

Dans l'étude menée au CHU de Annaba en Algérie, la monothérapie était instaurée chez 38% des patients à base essentiellement d'imipénème et céphalosporine secondairement, alors que la bi-antibiothérapie était nécessaire chez 62% des cas associant une bêtalactamines dans 93% des cas associée à une autre molécule (aminoside le plus souvent). L'aciclovir a été nécessaire chez 3 patients uniquement, alors que l'Amphotéricine a été instauré chez près de 66% des cas.

Dans l'expérience du service d'onco- hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, l'utilisation efficace de l'association pipéracillin-tazobactam et nétilmicine en première intention a été confirmée. Le taux de succès sans modification de la bi-antibiothérapie initiale était de 58% à 48 heures de traitement et de 64% à 72

heures. En cas de fièvre d'origine indéterminée, ces taux s'élèvent respectivement à 64 et 72%. La tolérance de ce traitement était excellente.

L'ensemble de cette stratégie thérapeutique de prise en charge du patient neutropénique fébrile est résumé dans le schéma (ANNEXE 4).

B-Traitement préventif :

1-Prévention des infections :

1-1-Antibioprophylaxie :

L'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique en cas de neutropénie reste controversée et aucun consensus n'est actuellement admis. Cette prophylaxie a été essentiellement proposée dans les cas de neutropénie à haut risque en utilisant le cotrimoxazole et les quinolones par voie orale [100-104/D]. Le principal argument contre la prophylaxie antibiotique est l'absence de bénéfice sur la survie des patients mais aussi le risque d'augmenter la pression de sélection aboutissant à l'émergence de souches résistantes [102,105, 106]. En France elle n'est d'ailleurs pas recommandée [107]. Toutefois, récemment, différentes études et une méta-analyse confirment une augmentation de la survie des patients en particulier lors de l'utilisation de fluoroquinolones poussant certains auteurs à recommander l'utilisation prophylactique de ces antibiotiques lors de leucémies aigues ou lors de chimiothérapies à forte dose, débutée en même temps que la chimiothérapie [102,104]. Actuellement différents travaux sont en cours pour permettre de savoir dans quelle situation cette prophylaxie antibiotique apporterait le plus de bénéfices.

1-2-Mesures associées :

Ces mesures sont basées essentiellement sur les règles d'asepsie et d'hygiène générale auxquelles sont soumis aussi bien les enfants que l'équipe soignante. L'isolement en chambre individuelle de tous les enfants neutropéniques afin d'éviter

l'acquisition de nouveaux organismes et les mesures d'hygiène sont bien évidemment indispensables. Le Tableau (ANNEXE 6) résume les principales mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie chez le patient hospitalisé. Parmi ces mesures, la décontamination digestive a été évoquée. Le concept de base de cette décontamination est de prévenir les infections en réduisant le nombre de micro-organismes dans le tube digestif, au niveau de l'oropharynx, de l'estomac et de l'intestin. L'utilisation en routine d'une décontamination digestive sélective n'a jamais réellement démontré son efficacité et reste controversée: absence de réduction du taux de mortalité, de morbidité et de la durée d'hospitalisation, absence de données cout/efficacité et surtout constitution d'un déséquilibre de flore avec une forte probabilité de sélection de bactéries multi-résistantes en particulier d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ou d'*E. coli* résistants aux quinolones (ERQ) [108,109].

L'isolement total du malade dans une chambre stérile nécessite des structures beaucoup plus élaborées. L'air qui alimente la chambre est filtré à travers un filtre absolu capable de retenir 99.99% des particules dont la taille est supérieure à 0.3µ, cet air est délivré en pression positive selon un régime laminaire. Ces chambres sont alimentées en eau stérile, les enfants reçoivent une alimentation stérile et une décontamination intestinale dite totale par des antibiotiques oraux non absorbables.

Ces structures sont réservées aux patients traités par greffe de moelle osseuse et aux chimiothérapies extrêmement lourdes susceptibles d'entrainer des aplasies granuleuses particulièrement prolongées [110], vue que l'isolement protecteur idéaliste du patient neutropénique apparait non réalisable en pratique.

v La transfusion de granulocytes :

Puisque la granulopénie est le plus important facteur de risque infectieux, il est logique de penser qu'un apport de globules blancs (GB) chez ces patients préviendrait la survenue d'infections.

La transfusion de granulocytes a été proposée dans le traitement des infections néonatales bactériennes graves. Toutefois, la toxicité des transfusions de granulocytes n'est pas nulle, et doit être prise en compte pour les indications d'utilisation et la surveillance du patient (d'après le rapport de l'AFSSAPS de juin 2003). Les principaux effets secondaires identifiés sont les réactions frissons-hyperthermie, l'allo-immunisation anti-HLA, la production d'anticorps anti-granulocytes ou dirigés contre d'autres antigènes, la transmission d'agents viraux (CMV, VIH, HTLV, hépatites virales) et/ou bactériennes. En outre, la transfusion de granulocytes peut entrainer des complications pulmonaires selon différents mécanismes tels que la surcharge volémique, l'aggravation brutale d'une pneumopathie existante liée à l'afflux de granulocytes dans la circulation pulmonaire, la toxicité directe des granulocytes ou encore des accidents liés à une allo-immunisation préalable. Devant l'importance des effets secondaires de ce traitement, il n'est plus indiqué dans NPF chimio-induite.

v Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :

L'obtention sous forme médicamenteuse de facteurs de croissance hématopoïétiques, actifs spécifiquement sur la lignée granulocytaire, constitue un progrès important dans le domaine de la prévention de la neutropénie. Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont été initialement identifiés, au début des années 1970, comme des facteurs nécessaires au développement des cultures de cellules hématopoïétiques. Actuellement, au moins 30 facteurs ont été identifiés. Les plus utilisées in vivo sont ceux qui ont un spectre d'action limité et une faible toxicité : le

G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) et SCF (Stem Cell Factor). Cependant, le coût élevé de ces molécules ainsi que leur potentielle toxicité nécessitent une évaluation des risques et du coût de leur utilisation en pathologie hématologique et oncologique [111]. Le Tableau (ANNEXE 7) présente les résultats de 5 grandes études internationales randomisées en double aveugle. Certaines montrent une différence significative dans les groupes traités par FCH, à la fois sur la durée de la fièvre, de la neutropénie, des journées d'hospitalisation et de l'antibiothérapie mais, cependant, aucune différence significative sur la mortalité [112]. L'évaluation des traitements par FCH répond à différents critères dont l'incidence et la mortalité des NPF, la durée de la neutropénie et de la fièvre, le nombre de jours d'hospitalisation, les antibiotiques prescrits, les modalités de l'administration de la chimiothérapie, l'efficacité de cette chimiothérapie et le coût de l'utilisation de ces FCH [113]. D'autres facteurs peuvent influencer la réponse au traitement par FCH comme l'âge du patient, le stade de la maladie, le schéma thérapeutique de l'administration des FCH et le type de FCH utilisé. Enfin, l'efficacité et la tolérance des FCH commercialisés sont différentes en fonction de la souche productrice (levures, produit recombinant glycosylé ou cellules CHO de hamster). Le rh- GM-CSF produit par des levures semble réduire les effets secondaires (œdèmes, fièvre, myalgie...).

L'administration des FCH peut se dérouler selon différents protocoles [111, 114, 115] :

- <u>En prophylaxie primaire</u> :

L'utilisation des FCH est à réserver à la prévention des NPF dans les protocoles de chimiothérapies. Lyman et Coll ont démontré l'intérêt du traitement préventif par FCH avec une diminution significative de l'incidence des NPF et des infections bactériennes documentées [116]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande d'utiliser le G-CSF pour tout protocole de chimiothérapie entraînant au

moins 40% de NPF. Ce taux est même diminué à 18-20% par certains auteurs si l'on prend en considération les coûts annexes (perte de jours d'hospitalisation) [117].

- En prophylaxie secondaire :

Les FCH (notamment le G-CSF) sont indiqués après une première NPF s'il est préjudiciable de diminuer les doses de cytostatiques.

- En traitement curatif d'une neutropénie fébrile déclarée *:*

L'usage possible pour les patients à haut risque d'altération de l'état général (pneumonie, hypotension, défaillance multiviscerale, infection fongique) bien que le bénéfice dans cette situation ne soit pas définitivement prouvé.

Sur la base des résultats parfois différents, obtenus dans les grandes études randomisées, l'ASCO ne recommande pas d'utilisation systématique des FCH dans la prise en charge des NPF [111].

v Granulocyte-colony stimulating factor: (G-CSF)

Le G-CSF est largement utilisé en oncologie. Sa principale indication reste la prévention des épisodes de neutropénie secondaire à certaines chimiothérapies particulièrement aplaisiantes et permettant le respect du rythme d'administration des cures prévues par le protocole et donc le respect des doses-intensités. Son utilisation a permis le développement de protocoles de chimiothérapie intensive, contribuant ainsi à améliorer le taux de rémission et la survie. En cas de neutropénie de grade 4 (PNN <500 éléménts/mm3) supérieure à 5 jours, la probabilité d'une infection est supérieure à 50% [118]. L'utilisation de G-CSF (Filgrastime) après chimiothérapie diminue la durée et la sévérité des neutropénies de grade 4 ainsi que la fréquence des NPF. Enfin, l'utilisation de G-CSF dans le recueil des cellules souches périphériques a permis de simplifier considérablement celui-ci [119, 120, 121].

Ce facteur de croissance hématopoïétique induit de manière dose-dépendante la prolifération des précurseurs de la lignée granulocytaire ainsi que leur différenciation en PNN au niveau médullaire. Trois types de G-CSF sont commercialisés: le filgrastime et le lénograstime. Leurs indications sont résumées dans le Tableau (ANNEXE 8).

Le rôle du G-SCF dans la récupération d'un taux acceptable de PNN est reconnu (>500éléments/mm3). De nombreux auteurs s'accordent à dire que l'augmentation des neutrophiles est accompagnée d'une réduction des journées de fièvre (> 38,5°C), d'antibiothérapie et d'hospitalisation lors de traitements par G-CSF chez l'enfant et chez l'adulte [122,123, 124]. Dans une étude récente, Ozkaynak et coll ont montré dans un essai randomisé chez 59 enfants atteints de LAL que l'administration de G-CSF associée à l'antibiothérapie réduisait significativement la durée de la NPF par rapport au groupe sous antibiothérapie sans G-CSF (4 jours versus 13 jours) [125]. Récemment, Clark et coll. ont démontré que l'utilisation des FCH dans le cadre des NPF secondaires au traitement cytostatique, réduisait significativement les journées d'hospitalisation ainsi que la durée de la neutropénie.

Dans notre série, un traitement adjuvant à l'antibiothérapie curative été mis en route, à savoir :

ü Un déparasitage digestif :

Tous les enfants ont bénéficié d'un déparasitage digestive et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le Pneumocystis Carnii par le trimetoprime sulfametoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine dès le début de la chimiothérapie.

ü les Bains de bouche et les pommades d'aciclovir :

Devant la survenue d'une mucite buccale (dans 21 cas), les enfants ont été mis sous bains de bouche, 4 à 6 fois par jour basés sur une alternance de la sollution

associant du bicarbonate, un antifongique: (Fungizone) et un anesthésiant (Xylocaïne) et le Caphosol (préparation composée de deux solutions aqueuses sursaturées en ions calcium et en ions phosphore).

Une application de pommades d'aciclovir cinq fois par jours était prescrite chez les enfants ayant présenté des vésicules herpétiques buccales (5 cas).

ü Des soins locaux à la béthadine avec pommade antimycosique en cas de mycoses de siège (4 cas).

ü Devant une extravasation de la chimiothérapie (2 cas) les enfants ont bénéficié de soins locaux avec nécroséctomie et application de miel.

Seuls les enfants présentant un taux de PNN <500 éléments/mm3 étaient candidats à l'isolement, par limitation de nombres de lits d'hospitalisation au sein de l'unité, mais malgré la limitation du nombre de cas d'isolement et malgré l'utilisation aussi des salles d'hospitalisations du service de la pédiatrie générale, sur les 60 cas ayant une NPF avec PNN < 500 éléments/mm3, ne n'avons pu isolé que 42 cas.

En ce qui concerne l'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique (le filgrastime) dans notre série: 29% des cas (soit 25 épisodes) ont bénéficié d'une prévention secondaire alors que seulement 10,5 % des cas (soit 9 épisodes) qui ont bénéficié d'une prévention primaire.

VIII- EVOLUTION :

Dans notre étude, l'évolution était favorable dans 92% des cas (79 épisodes). La durée moyenne de la neutropénie était de 7,7 jours. L'apyrexie était obtenue entre 2 et 10 jours : 40 cas ont obtenu une apyrexie après 48 heurs (46,5%), 30 cas ont obtenu une apyrexie après 5 jours (35%) et 12 cas ont obtenu une apyrexie après 7 jours (14%).

v L'évolution était défavorable dans 8% des cas, on a noté 7 cas de décès : 5 décès sont survenus la première semaine d'hospitalisation, il s'agit de 3 cas de lymphomes de Burkitt, un cas de LAL et un cas de neuroblastome suite à un état de choc septique et deux cas de décès après 10 jours d'hospitalisation: il s'agit d'un cas de maladie de hodgkin ayant présenté une hépatite fulminante et un cas de cancer de colon, suite a un état de choc septique.

Dans la littérature, la mortalité varie de zéro à 40 % (3% pour Klastersky [126] et 2,1% pour Sigurdardottir et al [127], en retournant aux résultats des différentes études, le taux de mortalité semble plus important, il s'agit le plus souvent de choc septique suite à des infections graves. Ainsi, dans l'étude faite par l'institut Bergonié, le pourcentage de mortalité était de 10,7%, soit 6 décès et qui ont tous lieu dans un contexte de choc septique à BGN. Dans notre étude, le taux de mortalité était de 12,5%. Tous les cas sont décédés dans un tableau de choc séptique. Le tableau suivant montre le taux de mortalité rapporté par des études menées aux différents centres :

Tableau 25: comparaison des taux de mortalité dans les différentes études

	CHU Annaba-Algérie	CHU FH-Tunisie	Institut Bérgonié-France	CHU Ibn Rochd-Casablanca	COHP - Rabat	Notre étude
Taux de mortalité	38 %	22 %	10,7 %	35%	11,1 %	12,5 %

CONCLUSION

L’utilisation de traitement cytotoxique de plus en plus intensif en milieu d’oncologie a entraîné une augmentation du nombre des malades neutropéniques pris en charge. Chez ces patients, le principal risque est la survenue d’épisodes infectieux dont la sévérité est directement proportionnelle à la profondeur de la neutropénie et à sa durée. La fièvre est souvent le premier symptôme de l’infection, imposant l’instauration urgente d’une antibiothérapie à large spectre qualifiée d’empirique sans attendre les résultats des bilans infectieux et aussi le plus souvent la ré-hospitalisation du patient du fait du risque de décès par infection .l’examen clinique est le plus souvent peu contributif et le germe est rarement isolé, mais l’évolution sous antibiothérapie est en générale favorable.

La détection de la neutropénie et l'instauration empirique précoce d'une antibiothérapie à large spectre constituent la pierre angulaire de la prise en charge des patients neutropéniques fébrile, et permet de diminuer drastiquement la mortalité liée à l’infection. L’analyse de la réponse clinique à l’antibiothérapie des patients neutropéniques fébriles a montré que l’on pouvait différencier ceux à haut risque de ceux à bas risque de complications infectieuses, ce qui a permis une meilleure adaptation de l’antibiothérapie afin d’obtenir de meilleurs résultats avec un coût/bénéfice meilleur.

RESUMES

RESUME :

La neutropénie fébrile consécutive à l'administration d'une chimiothérapie constitue la complication la plus sérieuse et la plus fréquente des chimiothérapies cytotoxiques. Elle est souvent signe d'infection, pouvant rapidement entrainer une septicémie si aucun traitement n'est entrepris. Elle constitue donc une urgence diagnostic et thérapeutique.

L'objectif de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, étiologiques et évolutives des épisodes de neutropénies fébriles, d'évaluer l'importance du risque infectieux et les principaux germes impliqués, d'identifier les difficultés de la prise en charge et du suivi des enfants ayant développé une neutropénie fébrile et finalement d'établir un protocole de la prise en charge de ces épisodes de neutropénie fébrile adapté à notre contexte.

Au cours de notre étude rétrospective portant sur les épisodes de neutropénies fébriles diagnostiqués au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 2 ans (du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2012), 119 cas présentant une hémopathie maligne ou tumeur solide sont colligés, parmi eux 56 cas ont présenté 86 épisodes fébriles (soit 47% des cas). Parmi eux 62,5% ont présenté un seul épisode et 37,5% ont présenté plus d'un épisode. La moyenne d'âge est de 4,9 ans avec une prédominance de la neutropénie fébrile dans la tranche d'âge inferieur à 5 ans. La pathologie néoplasique sous jacente était représentée par les tumeurs solides (52%) et les hémopathies malignes (48%).

Le délai moyen de consultation était de 1,6 jours, et le principal motif de consultation était la fièvre. Le délai moyen de survenue de neutropénie était de 6,2 jours. Une documentation de la fièvre est obtenue cliniquement chez 46% des cas,

microbiologiquement chez 29% des cas et dans 25% des cas la fièvre demeure d'origine inexpliquée. Les foyers infectieux retrouvés sont: cutanés (40,6%), digestifs (38%), respiratoires (28%), ORL (10%), urinaires (6%) et ostéoarticulaires (2,3%). Les germes isolés quelque soit le site étaient essentiellement des BGN (58%), moins fréquemment des CGP (22%). La durée moyenne de la neutropénie était de 7,7 jours. 59% des neutropénies étaient de courte durée et 41% de longue durée. la profondeur de la neutropénie était variable, 24% avaient un nadir inferieur à 100 éléments/PNN et 47% avaient un nadir entre 100 et 500 éléments/mm3. Tous les patients ont été traités par une antibiothérapie. L'évolution était favorable dans 92% des cas. 7 patients sont décédés suite à un choc septique.

Au terme de ce travail, nous insistons sur la nécessité de la prise en charge rapide et adaptée de la neutropénie fébrile par une antibiothérapie empirique adaptée après enquête clinique bactériologique, sans oublier l'importance de la prophylaxie basée principalement sur les mesures d'hygiène et l'information-éducation des parents à propos du risque infectieux et les moyens de prévention.

SUMMARY:

Febrile neutropenia consecutive to the administration of chemotherapy constitutes the most serious and the most frequent complication of cytotoxic chemotherapies. It is often a sign of infection, being able to quickly turn in septicemia if no treatment is begun; it thus constitutes an urgency diagnosis and therapeutics.

The objective of this work is to study the epidemiological, clinical, biological, etiologic and evolutionary characteristics of the episodes of febrile neutropenia, to evaluate the importance of the infectious risk and the main involved germs, to identify the difficulties of the management and the follow-up of the children having developed a febrile neutropenia and finally to establish a protocol of the management of these episodes of febrile neutropenia adapted to our context.

During our retrospective study concerning the episodes of febrile neutropenias diagnosed in the pediatric oncology unit of the pediatric department of the university hospital Hassan II in Fez over a period of 2 years (from 1 January 2011 to 31 December 2012).119 patients having homeopathy or solid tumor were collected. Among them 56 cases presented 86 febrile episodes (or 47 % of the cases), among them 62,5% presented a single episode and 37,5% presented more than an episode. The average age was 4,6 years with a maximum frequency between 0 and 5 years. The neoplastic pathology was represented by the solid tumors (52%) and the malignant hemopathies (48%). The average deadline of consultation was of 1,6 days, and the main motive for consultation was the fever. The average deadline of occurrence of neutropenia was of 6,2 days. A documentation of the fever is obtained clinically at 46 % of the cases, microbiologically at 29% of the cases while in 25 % of the cases, the fever remains unknown origin. The infectious sites found are:

skin (40,6%), digestive (38 %), respiratory (28 %), ORL (10%), urinary (6%) and osteoarticular (2,3%) sites. The isolated germs were essentially BGN (58 %), less frequently CGP (22 %). The average duration of the neutropenia was of 7,7 days. The depth of the neutropenia was variable, 24% had a nadir under 100 elements/ mm3 and 47% had a nadir between 100 and 500 elements/mm3. All the patients were treated by antibiotics. The evolution was favorable in 92 % of cases. 7 patients died further to a toxic shock.

Upon completing this work, we emphasize the need of prompt and appropriate management of the haematological emergency that is febrile neutropenia by an adapted empirical antibiotic therapy after a good bacteriological investigation, without forgetting the importance of prophylaxis based mainly on hygienic mucocutaneous measures and the information/education of parents about the risk of infection and means of prevention.

ملخص

تعد العدلات الحموية (نقصان الكريات البيضاء المعتدلة المصاحب للحمى) الناتجة عن استخدام العلاج الكيماوي . أكثر المضاعفات خطورة و شيوعا ، غالبا ما تكون علامة على التعفن ، و التي يمكن أن تتحول بسرعة إلى تجرثم الدم في غياب أي علاج مما يجعلها حالة تشخيصية و علاجية طارئة .

إن الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصوصيات الوبائية و السريرية، التحليلية ، السببية ،العلاجية و التطورية للعدلات الحموية، تقييم أهمية احتمال حصول تعفن و أهم الجراثيم المسؤولة ، تحديد الصعوبات التي تواجه تكفل و دعم الأطفال المصابين بالعدلات الحموية ، و أخيرا وضع برتكول لرصد و إدارة هؤلاء المرضى .

أثناء دراستنا الرجعية التي أنجزناها عن حالات العدلات الحموية التي تم تشخيصها داخل وحدة أورام الأطفال بمصلحة طب الأطفال في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس ، خلال مدة سنتين (من 1 يناير 2011 إلى 31 دجنبر 2012)، و جدنا أن من بين 119 حالة مصابة بورم دموي خبيث أو ورم صلب ،56 مريض أصيب بالعدلات الحموية ، مرة واحدة (62.5%) أو أكثر (37.5%). متوسط العمر هو 4.5 سنة مع تردد أقصى عند فئة الأطفال أقل من 5 سنوات. الأمراض الورمية المشخصة كانت عبارة عن أورام صلبة (52%) و أورام دموية خبيثة (48%). تراوحت مدة تطور الأعراض قبل العيادة بين ساعة واحدة و 8 أيام مع متوسط 1,6 يوم.

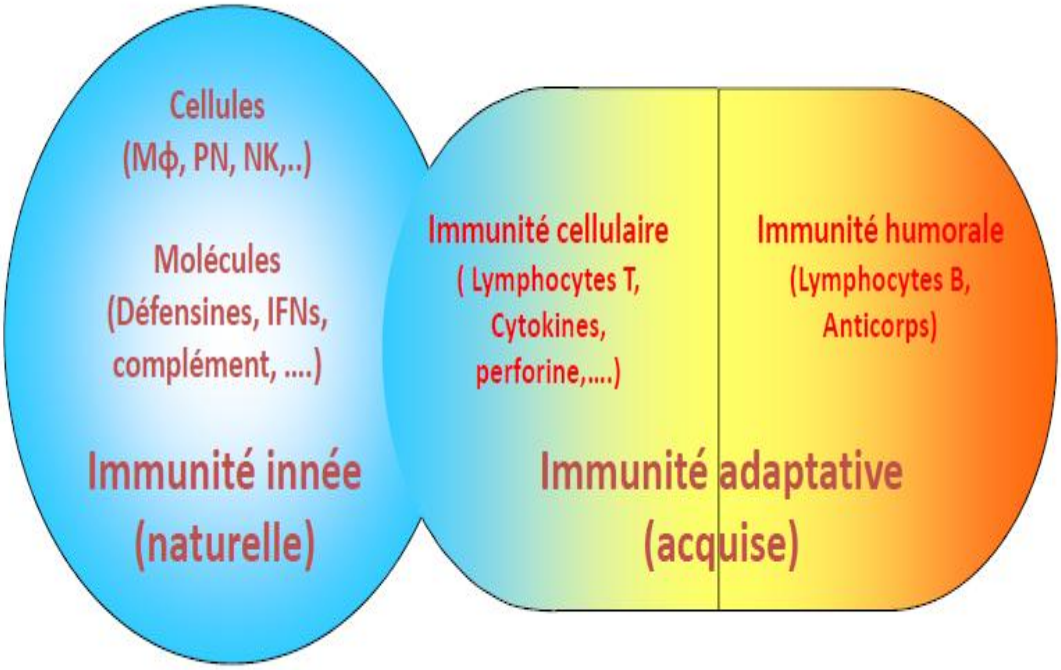
عند دراستنا لأسباب الحمى وجدنا أن 46% سريرية و 29% جرثومية بينما لم نجد مبرر الظهور الحمى لدى 25% من الحالات.

أماكن التعفن تجلت في الجلد (40.6%) الجهاز الهضمي (38%) الجهاز التنفسي (28%) الأنف و الأذن و الحنجرة (10%) الجهاز البولي (6%) و الجهاز العظمي. المفصلي (2.9%) . أغلبية الجراثيم التي تعرفنا عليها كانت عصيات غرام سلبية في 58% من الحالات و غرام إيجابية في 22% من الحالات . المدة المتوسطة لنقصان الكريات البيضاء المعتدلة كان 7.7 يوم ، كل الأطفال استفادوا من علاج بالمضادات الحيوية- و قد اتسم التطور بوفاة 7 حالات بسبب صدمة تعفنية .

في نهاية هذا العمل ، نريد التركيز على وجوب التدبير السريع و المحدد للحالة الطارئة التي تمثلها العدلات الحموية بعد التحقيق السريري و البكتيري . دون أن ننسى أهمية الوقاية المبنية أساسا على وسائل النظافة ، و إعلام و تربية الآباء بخصوص الخطر التعفني و تعليمهم وسائل الوقاية.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LES DIFFERENTES IMMUNITES.



ANNEXE 2 : PREMIERES BARRIERES ANTI-INFECTIEUSES.

	Peau	Voie digestive	Voie urinaire	Voie génitale	Voie respiratoire	Yeux
Barrières mécaniques	Cellules épithéliales avec jonctions serrées					
		Mucus	Flux urinaire	Mucus	Mucus, cils, toux	Larmes
Barrières chimiques	Lysozyme RNAse Psoriasine Sueur (Dermcidine) Sébum	Salive Défensine Suc gastrique (HCL, pepsine)	pH acide (Urine) Défensine	pH acide (muqueuse vaginale) Lactoferrine Défensines	Lysozyme Défensine Collectines	Larme (lysozyme)
Micro-biologiques (Flore commensale)	cutanée	intestinale		vaginale	respiratoire supérieur (rhinopharynx)	

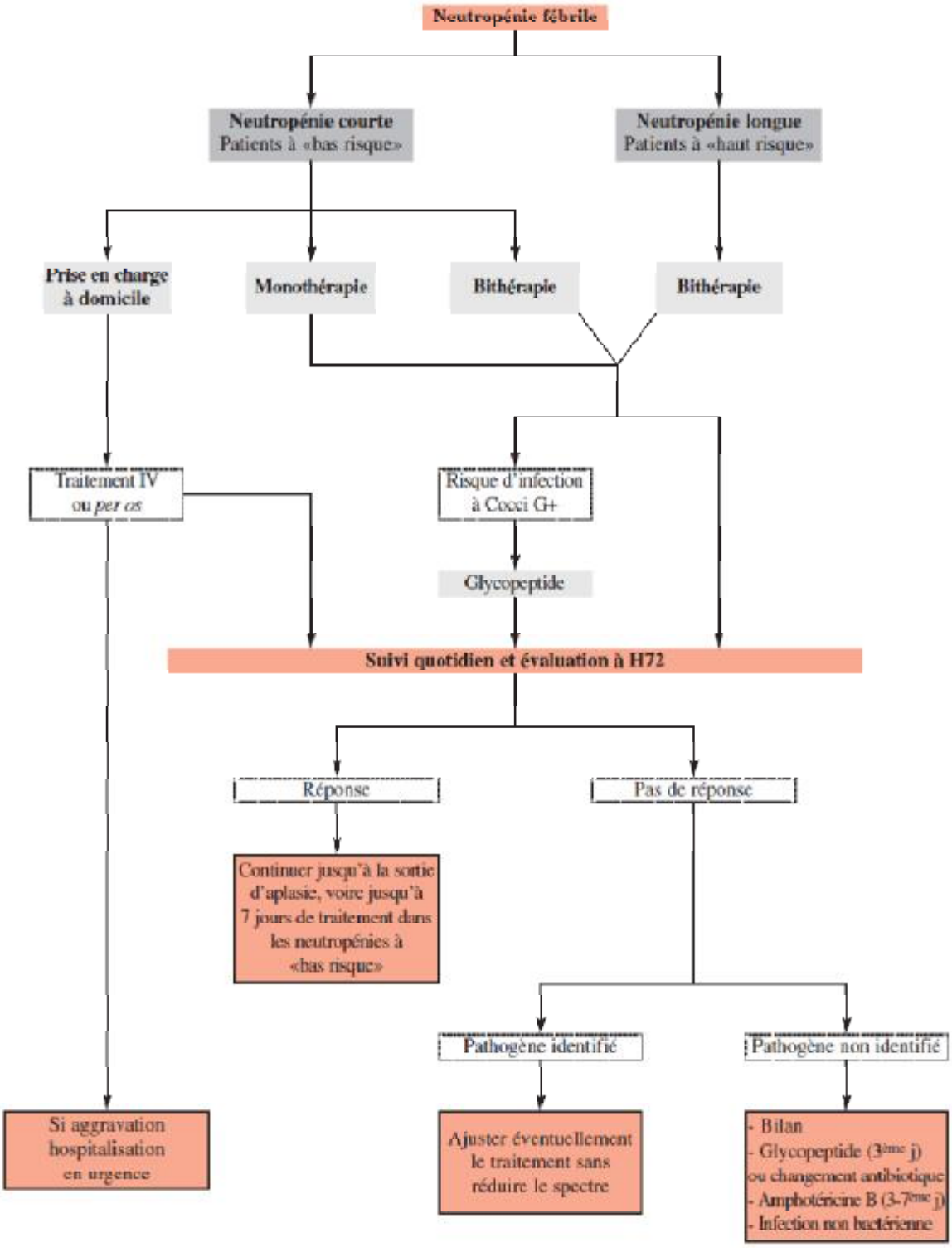
ANNEXE 3 : LA CONTRIBUTION DES IMMUNITES INNEE ET ADAPTATIVE DANS LA DEFENSE CONTRE LES AGENTS INFECTIEUX

	Germes extra cellulaires	Germes intra cellulaires	parasites	champignons
Barrières physico chimiques	+++	++	++	++ (Flore commensale)
complément	++		+	+
Molécules bactéricides ou bactériostatiques	++	(interférons)	+	+
PN macrophages	+++	+		+
anticorps	+++	+ (phase extra cellulaire)	++ (IgE)	+
Lymphocytes T		+++ (Th1 et CD8)	+ *Pneumocytis cryptococcus*	+ (Th17)
Lymphocytes NK		+++		

ANNEXE 4 : PRINCIPAUX MEDICAMENTS UTULISES LORS DES EPISODES DE NPF [94].

Antibiotique	Posologie usuelle	Métabolisme	Remarque
Carboxypénicillines Tircacilline(ticarpen)	Max 15mg/jr en 3à6 injections	Elimination rénale	Indiqué chez l'enfant
Ticarcilline+acide clavulanique(claventin)	12 à 15mg/jr (administré en 8h	Elimination rénale	Nouveau né, nourrisson et enfant
Uridopénicillines Pipéracillines(dakota pharm)	200mg/Kg/jr en 3 à 4 injections	Elimination rénale+hépatique	Indiqué chez l'enfant
Pipéracilline+tazobactam (tazocilline)	12g/1,5g/jr en 3 inj,max 12g/2 fois/jr	Elimination rénal	Enfant plus de 12 ans
C3G : -céfotaxime(claforan) -ceftazidime(fortm) -ceftriaxone(rocephine) -Cefpirome(cefron) -céfépime(axépim)	 -3 à 12g/jr -1à2g/8h ou4g en IVD -1à2g en 1injection -2g / 12 h -2g , 2à3 fois/jr	Elimination rénale majoritaire de toute es C3G	Nouveau né, nourrisson et enfant
Pénème Imipénème(tiénam)	50mg/kg/jr /6h	Elimination rénale	Nourrisson et enfant
Monobactam Aztrénonam(azactam)	2à3g/j jusqu'à 6à8g/jr	Elimination rénal	
Aminosides : -amikacine(amiklin) -tobramycine(nebcine) -gentamicine(gentallline) -nétilmicine(nétromicine) -isépamicine(isépalline)	 -15/mg/kg/jr en 2à3inj max 1,5g/jr -3mg/kg/j en 2à3inj -3mg/kg/j en2à 3inj -4à6mg/kg/j, 2à3inj -15mg/kg/j en 2inj	Elimination rénale majoritaire	Enfant, nourrisson ainsi chez le nouveau né sauf amikacine
Glycopéptides : -vancomycine(vancocine) -tiécoplanine(targocid)	 -30mg/kg/j soit 1g/12h . -dose d'attaque de 400mg/12h pdt 1à4j puis 400mg/j	Elimination rénale	Nouveau-né, prématuré, nourrisson
Anti-anaérobies : -métronidazole(flagyl) -ornidazole(tibéral)	 -1à1,5g/j en 2à3 perf -1à1,5g en 1 perf	-Elimination rénale -Elimination rénal et hépatique	Enfant
Fluoroquinolones : -ciprofloxacine(ciflox)	15mg/kg/j	-Elimination rénale et biliaire	
Polyéne : -amphotéricine B (fungizone, abelcet,ambisome)	0,5mg/kg/jour	Elimination rénale et biliaire	Indiqué chez l'enfant

ANNEXE 5 : ARBRE DECISIONNEL : CAT DEVANT UNE NEUTROPENIE



ANNEXE 6 : MESURES PREVENTIVE DE L'INFECTION CHEZ L'ENFANT [37]

	Recommandations
Lavage des mains	- Fait au savon naturel ou savon liquide antiseptique - Personnel soignant : lavage avant et après chaque examen - Enfant : lavage avant repas
Hygiène buccodentaire	-Consultation et éventuels soins dentaires avant le traitement anticancéreux. - Brossage quotidien des dents avec une brosse à dent souple, sauf Si thrombopénie sévère (plaquettes<50000/mm3). - Rinçage pluriquotidien de la bouche (solution de bicarbonate de sodium+fungysone suspension).
Hygiène corporelle	- Bain et changement quotidien des habits. - Le bain est possible avec un "PAC®", c'est à dire un "port à cath®". revanche, il est impossible avec cathéter extériorisé tunnélisé.
Hygiène alimentaire	- Eviter les aliments crus. - Produits laitiers conservés au frais et consommés aussitôt sortis. - Ne pas partager les repas et les ustensiles avec les autres enfants malades. - La nourriture ne doit pas rester dans la chambre pendant plus de 2H
Contact avec les gens	***En hospitalisation*** : - Chambre individuelle ou à nombre réduit de patients - Eviction de contact avec des patients ayant une infection - Restriction des visites ***A domicile*** : - Chambre aérée - Eviter la promiscuité
Autres	- Eviter les suppositoires et la prise de la température anale. - Eviter les endroits riches en poussière comme les caves ou les greniers, les lieux de vie des animaux (granges, écuries…) et les endroits où il y a des travaux. - Eviter le contact direct avec les animaux domestiques, canari, perroquet, la cage doit être mise dans un endroit isolé des lieux de vie de votre enfant. - Eviction des plantes à la maison.

ANNEXE 7 : RESULTATS DE 5 ETUDES CLINIQUES RANDOMISEES EN DOUBLE AVEUGLE SUR L'INDICATION DES FCH LORS DE NEUTROPENIES FEBRILES : D'APRES L'AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO) 2000 [36].

T. sol. : tumeurs solides, Lymph. : lymphomes, Hemop. : hemopathies, LAL : leucemie aigue lymphoide, ND : non documente , NS : non significatif , *Statistiquement significatif.

Etudes clinique	Maher et coll 1994		Mayordomo et coll, 1995			Vellega et coll, 1996		Anaissie et coll, 1996		Mitchell et coll, 1997
Type de population	Adultes		Adultes			Adultes		Pédiatrique		Pédiatrique
Type de pathologies	T. sol., Lymph., LAL		T. sol., Lymph.			Hémop., T. sol.		Leuc., Lymph., T. sol.		Leuc., Lymph., T. sol.
Effectifs	216		121			134		100		186
Groupes	G-CSF	placebo	G-CSF	GM-CSF	placebo	GM-CSF	placebo	GM-CSF	placebo	G-CSF
Dose administrée	12µg/kg/j	-	5µg/kg/j	5µg/kg/j	-	5µg/kg/j	-	250µg/m²/j	-	5µg/kg/j
Durée de la fièvre	3	3	1	2	2	3	3	4	4	2
Durée de la neutropénie (<0,5G/L)	3*	4	2*	2*	3	3	4	7	8	3*
Antibiothérapie	NS	NS	ND	ND	ND	5	5	7	7	5*
Journées d'hospitalisation	8	8	5*	5*	7	6	7	ND	ND	5*

ANNEXE 8 : FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOIETIQUES DISPONIBLES EN FRANCE ET LEURS INDICATIONS SELON AMM (HTTP://AFSSAPS.SANTE.FR/). [36]

Molécules (nom commercial)	Indications	Posologies
Filgrastim (Neupogen®)	Réduction des la durée de la neutropénie et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (sauf LMC et Myélodysplasies).	5 µg/kg/jour
	Réduction de la durée des neutropénies fébriles chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie fébrile sévère prolongée.	10 µg/kg/ jour puis en adaptation en fonction du taux de PNN
	Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique	5 µg/kg/jour
Lenograstime (Granocyte®)	Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies connues pour être associées à une incidence de neutropénies sévères.	5 µg/kg/jour
	Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasies non myéloïde) recevant un traitement myélosupresseur suivi de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie fébrile sévère prolongée.	5 µg/kg/jour
	Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique.	10 µg/kg/jour

BIBLIOGRAPHIE

[1] F. Fouyssac, A. Salmon, L. Mansuy, C. Schmitt, P. Bordigoni, et al
Traitement des épisodes de neutropénie fébrile chimio-induite de l'enfant par l'association pipéracilline–tazobactam et nétilmicine
Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 357–362.

[2] Bruno Varet
Réanimation hématologique: les infections bactériennes
Le livre de l'interne hématologie, chapitre 10, 1998, 388-395.
Médecine-Sciences 1997. Flammarion.

[3] Gasquen J.,
Le polynucléaire,
université de Rennes, cours de DCEM3 hématologie, 2009

[4] Berthou C.,
Conduite à tenir devant une neutropénie
Fédération leucémie-espoir, 2006

[5] New burger PE,
Disorders on neutrophil (number and function),
ASH educational program 2006, 1041-10

[6] Grange MJ.,
Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes
Journal d'hématologie 2009,EMC

[7] Berlink T. et Al,

Congenital acquired neutropenia

ASH education program 2004, 63-79

[8] Michel pronovost

Le polynucléaire neutrophile

http: //mopronovost.ep.profweb.qc.c.ca/labo/sang.htm,2004

[9] Benjamin cummings

The innate immune reponse

www.l.Bakersfieldcollege.edu/images/phago.jpg

[10] Ishikawa F, Miyazaki S.,

New biodefense strategies by neutrophils

Arch immunol the ex (warsz) 2005, 53:226-233

[11] Sandilands GP, Ahmed Z, Perry N et al,

Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression

of molecules required for antigen presentation and T-cell activation

immunology 2005,114:354-368

[12]Chakravarti A., Allaeys I., Poubelle P.,

Neutrophile et immunité : est-ce inné ou acquis ?

MS. Médecine sciences 2007, vol 23,n°10,p 862-867 (article de 6 pages avec

40 références)

[13] Bennouna S, Denkers EY,

Microbial antigen triggers rapid mobilization of TNFα to the surface of mouse neutrophils transforming them into inducers of high level dendritic cell, TNFα production.

J immunol 2005 174; 4845-4851

[14] Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ,

Human neutrophil defensins selectively

Journal of Leukocyte Biology.2000; 68: 9-14

[15] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brow AE et al.

Guidelines for the use of antimicrobial agrents in neutropenic patients with cancer.

Clin Infect Dis. 2002, 34: 730-51.

[16] VISCOLI C., CASTAGNOLA E.,

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

[17] H. Dutronc a,∗, M. Billhot a, M. Dupona, H. Eghbali b, C. Donamaria b,

F.-A. Dauchya, J. Reiffers:

Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux

Médecine et maladies infectieuses 2009,39 : 388–393

[18] F. Crokaert

Febrile neutropenia in children

International Journal of Antimicrobial Agents 16 (2000) 173–176

[19] A. TALBI, R. AHMED NACER, M. BENAKLI, R. BELHADJ, F. MEHDID, M. BAAZIZI, N. RAHMOUNE, K. SAIDANI, D. AIT OUALI, S. MADENE, R.M. HAMLADJI

Fréquence et étiologies des épisodes fébriles au cours de la neutropénie induite par une chimiothérapie myéloablative pour greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ,Mai 2008

SERVICE HEMATOLOGIE-GREFFE DE MOELLE OSSEUSE,CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE ALGER-ALGERIE

[20] Harif M., Trachli A., Bennouna R., Benchekroun S., Mdaghri M., Benbachir N., Benchemsi N. :

Fièvre et infections chez les patients neutropéniques fébriles, étude de 138 épisodes, service d'hématologie, CHU Ibn Rochd,

Med. et M .infect 1988, 11, 813-823.

[21] O. Gharbi , S. Ben Hadj Hassen , N. Kaabia , S. Limam , M. Hadj Amor , L. Ben Fatma , A. Landolsi , M. Hochlef , A. Letaief , J. Boukadida , S. Ben Ahmed

Les neutropénies fébriles chimio induites apropos de 200 épisodes :profile clinique microbiologique et thérapeutique, 2007

Pathologie Biologie 56 (2008) 154–157

[22] F. Fouyssac, A. Salmon, L. Mansuy, C. Schmitt, P. Bordigoni, P. Chastagner
Traitement des épisodes de neutropénie fébrile chimio-induite de l'enfant par l'association pipéracilline–tazobactam et nétilmicine
Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 357–362

[23] Dr Alice Aarnink
Immunite dans les maladies infectieuses
DFGSM2 Rangueil 2012-2013

[24] Herbrecht R.
Les infections à cocci à Gram positif en hématologie et en cancérologie.
Med Mal Infect 1994; 24:1222–8.

[25] WILKINSON PC,
Locomotion and chemotaxis of mononuclear phagocytes, Comp. Immunol. *Microbiol. Infect. Dis.*,
1985, 8, 213-224.

[26] KANAMARU A., TATSUMI Y.,
Microbiological data for patients with febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S7-S10.

[27] ROLSTON KV,
Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, S246-252.

[28] RAY COQUARD I., BORG C., BACHELOT T., FAYETTE J.,
ZUFFEREY L., GUASTALLA JP, GHESQUIERE H., BLAY JY, SEBBAN
C., MAREC-BERARD P.,
Prognostic factors for febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 501-506.

[29] Andremont A, Le NA, Baron S et al.
Secular trends in morbidity and mortality associated with blood stream infections in 4296 patients hospitalized in a cancer referral center between 1975 and 1989. Abstract of the 34th
Interscience Conference on Antimicrobial Agents and
Chemotherapy, Orlando, 4-7 octobre 1994, Abstract J8 p. 10.

[30] Berg RD, Garlington AW.
Translocation of certain indigenous
bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mousemodel. Infect Immuno 1979 ; 23 : 403-11.

[31] Armstrong D.
Empiric therapy for the immunocompromised
host. Rev Infect Dis 1991 ; 13 (suppl.9) : S763-9.

[32] Cometta A, Zinner S, de Bock R et al.
Piperacillintazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 : 445-52.

[33] EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative
Group.
Gram-positive bacteriemia in granulocytopenic patients. Eur J Cancer 1990 ; 26 : 569-74.

[34] EORTC and the National Cancer Institute of Canada-
Clinical trials Group.
Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991 ; 163 : 951-8.

[35] Escande MC, Herbrecht R et al.
Epidemiology of bacteraemia in hematology and oncology french units and comparative in vitro activity of cefpirome, cefepime and ceftazidime against isolated bacteriel strains. Second International Symposium on Febrile Neutropenia.
Bruxelles, 14-16 décembre 1995. Abstract 47.

[36] LAVIGNE JP, MARCHANDIN H., BOUZIGES N., SOTTO A.,
First infection with VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in Europe, *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43, 3512-3515.

[37] S. Zafad, S. E. Nejmi, A. Benjelloun, M. Harif, S. Benchekroun
Les thérapies de soutien de l'enfant cancéreux
Revue Marocaine des Maladies de l'enfant 2004, 4: 107-117.

[38] Bodey GP, Jadeya L, Elting L.

Pseudomonas bacteriemia: retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985 ; 145 : 1621-9.

[39] Martin MA, Pfaller, Wenzel RP.

Coagulase negative staphylococcal bacteriemia. Mortality and hospital stay. Ann Intern Med 1989 ; 110 : 9-16.

[40] Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P.

Clinical significance of colony counts in immunocompromised patients with Staphylococcus aureus bacteriemia. J Infect Dis 1987 ; 155 : 1328-30.

[41] Hughes W, Armstrong D, Bodey G et al.

1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997, 25 : 551-73.

[42] Boogaerts M.

Anti-infective strategies in neutropenia. J Antimicrob Chemother 1995, 36 : 167-78.

[43] Bhatt V., Saleem A.:

Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features and mono genet.

Ann clim lab sci.2004; 34:131-137

[44] Pizzo PA.

Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1323-32.

[45] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines . Version 2.2011. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Site Internet : *www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp* (Date de consultation : le 14 juin 2012).

[46] Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, Tsokos M, Jarosinski P, Forquer R, et al.

Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide : an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. J Clin Oncol 1987 ; 5 : 1191-8.

[47] Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, Greco FA, Crawford ED, Weetlaufer J, et al.

Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors : a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1163-72.

[48] Tannock IF, Boyd NF, DeBoer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1988 ; 6 : 1377-87.

[49] Asco. American Society of Clinical Oncology.

Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2471-508.

[50] Lyman GH, Lyman CH, Dale DC, Crawford J.

Risk models for the prediction of chemotherapy induced neutropenia (CIN) and its consequences : a systematic review and classification. Blood 2001 ; 98 : 413b.

[51] Lyman GH, Delgado DJ.

Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2003 ; 98 : 2402-9

[52] Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, Lawless G, Fridman M, Carter WB.

Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Control 2002 ; 9 : 203-11.

[53] Crawford J, Dale DC, Lyman GH.

Chemotherapy-induced neutropenia : risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004 ; 100 : 228-37.

[54] Grob J, Glauser MP.

Epidémiologie et facteurs de risque infectieux. in : Nitenberg G, Cordonnier C. Les infections graves en onco-hématologie. Editions Masson (Paris) 1991 ; 1-12.

[55] Groupe CLIOH.

Réflexions sur la prophylaxie de l'aspergillose en onco-hématologie. Lett Infect 1995 ; 14 : 553-8.

[56] BODEY GP, ROLSTON KV,

Management of fever in neutropenic patients, *J. Infect. Chemother.*, 2001, 7, 1-9.

[57] KLASTERSKY J.,

Management of fever in neutropenic patients with diff erent risks of complications, *Clin. Infect. Dis.,* 2004, 39, S32-37.

[58] NETH O., HANN I., TURNER MW, KLEIN NJ,

Defi ciency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study, *Lancet*, 2001, 358, 614-618.

[59] VISCOLI C., CASTAGNOLA E.,

Treatment of febrile neutropenia:

what is new ?, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002, 15, 377-

382.(60) Chabner BA. Antimitotic drugs. Cancer Chemother Biol Response Modif 1993 ; 14 : 55-60.

[60] Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K.

The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. Infection 2008 ; 36 : 396-407. Epub 2008 Aug 30. (Review)

[61] Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al.
2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3558-85.

[62] 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 : 263-6.

[63] Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al.
Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 636-43.

[64] Blay JY, Ray-Coquard I, Mermet C, Maugard C, Ravaud A, Malet M, et al.
A multicentric prospective study of prognostic factors for febrile neutropenia after chemotherapy in general and cancer hospitals. J Clin Oncol 1997 ; 16 : 56a.

[65] Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al.
Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. Br J Cancer 2003 ; 88 : 181-6.

[66] Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A et coll. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma:
results of the GRAAL1 (Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte Trial
on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. J Clin Oncol 2003;21:4402-6.

[67] Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL.
Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high risk cancer patients. Ann Pharmacother
2010;44:1529-37.

[68] TALCOTT JA, SIEGEL RD, FINBERG R, GOLDMAN L.,
Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a
prospective, two-center validation of a prediction rule, J. *Clin.*
Oncol., 1992, 10, 316-322.

[69] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al.
The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3038-51.

[70] Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al.
Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2007 ; 30 (Suppl 1) : S51-9. Epub 2007 Aug 8.

[71] Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E.
Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. Support Care Cancer 2008;16 :485-91. Epub 2007 Sep 25.

[72] Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K.

Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. Ann Hematol 2008; 87 :563-9. Epub 2008 Apr 24.

[73] Gayol Mdel C, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez MJ, Pedro-Botet ML.

[Usefulness of the MASCC scale in the management of neutropenic fever induced by chemotherapy in patients with solid neoplasm.] Med Clin (Barc) 2009 ; 133 : 296-9. Epub 2009 Apr 18. (Spanish)

[74] SYLVAIN BERNARD

Prise en charge de la neutropénie

DU DE THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES ; Janvier 2013

[75] Pizzo A., MD and AL

Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. Amer. J. Med. 1984, 76, 436-448.

[76] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et coll.

Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56-93.

[77] Freifeld AG, Kaul DR.

Infections in the patient with cancer. Dans : Abeloff

MD, rédacteurs, Clinical Oncology 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004.

p. 717-38.

[78] Gilles bouvenot:

In : pathologie médicale publiée par Elsevier Masson, 1994, page 405

[79] Andrès E., Kurtz JE, Maloise F. :

Life-threatning idio syncractic drug-induced agranulocytosis in elderly patients.

Drugs aging 2004; 21:427-435

[80] Herbrecht R., Lestcher V.:

épisodes fébriles du patient neutropénique, quelle stratégie en 1995?;

Méd mal infect.1995 ; 25 spécial :27-35

[81] Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B et al. :

Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes inférieures à 500 PN et prolongées (sup ou égales à 7j) : recommandations de la commission d'évaluation du collège français des hématologistes.

Nouv rev Fr hémato 1994; 36: 289-291 (116)

[82] Kalkwarf kl., Gutz DP :

Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia:

Pediatr dent 1981;3: 89-195

[83] Picazo JJ

Management of the febrile neutropenic patient. Int J Antimicrobial Agents

2005 ; 265 : S120-2.

[84] Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B et al.
Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes (inférieures à 500 PNN) et prolongées (supérieures ou égales à 7 jours). Recommandations de la commission d'évaluation du Collège français des hématologistes. Nouv Rev Fr Hématol
1994 ; 36 : 289-91.

[85] Roland A. Ammann, Berne
Evaluation des risques et traitement individualisé en cas de neutropénie
Fébrile chez les enfants et adolescents
Paediatrica Vol. 16 No.1 2005.

[86] Ammann RA, Hirt A, Aebi C, Ridolfi Lüthy A.
Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of
main characteristics in a single center, 1993-2001
Support Care Cancer 2004; 12: 826–832.

[87] BODEY GP,
Overview of the problem of infections in the immunocompromised host, *Am. J. Med.*, 1985, 79, 56-61.

[88] Sanders JW, Powe NR, Moore RD.
Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients : a meta-analysis. J infect Dis 1991 ; 164 : 907-16.

[89] Biron P, Fuhrmann C, Escande MC et al. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. Bull Cancer 1998 ; 85 : 695-711.

[90] Hugues W, Armstrong D, Bodey G et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 551-73.

[91] Pr Guy Leverger, Evaluation thérapeutique : Antibactériens lors des épisodes de netropéie fébrile ; 2000 ;51 Service d'oncologie et hématologie clinique, hoptal de l'enfant ARNEAUD-TROUSSEAU

[92] Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Antimicrob Chemother 2004;54:29-37.

[93] de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010;21(suppl. 5):v252-6.

[94] Shaison G., Baruchel A., Leblanc T. : Complications au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires. Méd sciences Flam,558-599

[95] Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaiesie EJ, Khardori NM, Joshi JH,
Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L :
A comparison of Imipenem to Ceftazidine with or without Amikacine as empiric therapy in febrile neutropenic patients.
Arch int Med 1992; 152:283-291

[96] Sheila M. Lane, Janice A. Kohler,
The management of febrile neutropenia,
Current Paediatrics (2005) 15, 400-405.

[97] C. Dunyach, C. Eiden, A. Jalabert, G. Margueritte, F. Bernard, et al.
Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Montpellier
Journal de Mycologie Médicale (2007) 17, 8—15.

[98] A. Berthe, A. Duclos, I. Ray-coquard, C. Colin. N. Bleyzac
Évaluation de l'adhésion au référentiel Afssaps sur les antifongiques, en hémato-oncologie pédiatrique
Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 25–32.

[99] F. Leonard Johnson, M.D., Lawrence J. Wolff, M.D., David J. Gnarra, M.D.
The management of Fever with Neutropenia
Supportive Care of Children with Cancer 1993,13-24.

[100] HUGHES WT, ARMSTRONG D., BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T., FELD R., PIZZO PA, ROLSTON KV, SHENEP JL, YOUNG LS,

Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin. Infect.*

Dis., 2002, 34, 730-751.

[101] YOSHIDA M., OHNO R.

Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S65-67.

[102] LO N., CULLEN M.,

Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-

induced neutropenia: time to reconsider, *Hematol. Oncol.*, 2006, 24, 120-125.

[103] CULLEN M., STEVEN N., BILLINGHAM L., *et al.*,

Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of

Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of

Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas, *N. Engl.*

J. Med., 2005, 353, 988-998.

[104] REUTER S., KERN WV, SIGGE A., DOHNER H., MARRE R.,

KERN P., VON BAUM H.,

Impact of fl uoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies, *Clin. Infect.*

Dis., 2005, 40,1087-1093.

[105] PAGANINI H., GOMEZ S., RUVINSKY S., ZUBIZARRETA P., LATELLA A., FRAQUELLI L., ITURRES AS, CASIMIR L., DEBBAG R.
Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina,
Cancer, 2003, 97, 1775-1780.

[106] ORDONNIER C., BUZYN A., LEVERGER G., HERBRECHT
R., HUNAULT M., LECLERCQ R. BASTUJI-GARIN S.,
Club de Refl exion sur les Infections en Onco-Hematologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy,
Clin. Infect. Dis., 2003, 36, 149-158.

[107] CMIT.
'Infections chez le neutropenique", In E. PILLY : Vivactis Plus Ed, 2006, 623-626.

[108] BONTEN MJ,
Selective digestive tract decontamination-will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant
enterococci are endemic ?, *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43, S70-74

[109] LAVIGNE JP, MARCHANDIN H., BOUZIGES N., SOTTO A.,
First infection with VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in Europe, J. *Clin. Microbiol.*, 2005, 43, 3512-3515.

[110] Vernant JP:

Prévention de l'infection chez le malade aplasique.

In : G Nitenberg, C Cordonnier, les infections graves en onco-hématologie,

Masson, Paris, 1990 ; 261-274

[111] OZER H., ARMITAGE JO, BENNETT CL, CRAWFORD J., DEMETRI GD, PIZZO PA, SCHIFFER CA, SMITH TJ, SOMLO, G., WADE JL III., WINN RJ, WOZNIAK AJ, SOMERFIELD MR,

American Society of Clinical Oncology

Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel, *J.*

Clin. Oncol., 2000, 18, 3558-3585.

[112] CLARK OA, LYMAN GH, CASTRO AA, CLARK LG, DJUL

BEGOVIC B.,

Colony-stimulating factors for chemotherapyinduced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Clin. Oncol.,* 2005, 23, 4198-4214.

[113] ROWE JM, LIESVELD JL,

Hematopoietic growth factors in acute leukemia, *Leukemia*, 1997, 11, 328-341.

[114] BENNETT CL, WEEKS JA, SOMERFIELD MR, FEINGLASS J., SMITH TJ,
Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical
Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines.
Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology, *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 3676-3681.

[115] American Society of Clinical Oncology.,
Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors:
evidence-based, clinical practice guidelines, *J. Clin. Oncol.*,
1994, 12, 2471-2508.

[116] LYMAN GH, KUDERER NM, DJUBEGOVIC B.,
A metaanalysis of granulocyte colony-stimulating factor (rHG-CSF) to prevent febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy, *Am. J. Med.*, 2002, 112, 406-411.

[117] LYMAN GH.
Balancing the benefi ts and costs of colony-stimulating
factors: a current perspective, *Semin. Oncol.*, 2003, 30, 10-17.

[118] LUIZ MEZA JB, HOLMES FA, LIANG B., BREDDY J.
for the Pelfilgrastim study group., Incidence of febrile neutropenia FN is directly related to duration of severe neutropenia DSN after myelosuppressive chemotherapy, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002, 21, 2840.

|119] RAY COQUARD I., BORG C., BACHELOT T., FAYETTE J., ZUFFEREY L., GUASTALLA JP, GHESQUIERE H., BLAY JY, SEBBAN C., MAREC-BERARD P.
Prognostic factors for febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 501-506.

[120] FAYETTE J., BLAY JY,
New generation cytokines to prevent anemia and febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 483-487.

[121] BAY JO, PEFFAULT DE LATOUR R., TOURNILHAC O. CHOUFI B., CHASSAGNE J.,
Hematopoietic growth factors and autologous or allogeneic stem cell transplantation, *Bull.*
Cancer, 2006, 93, 473-482.

[122] MAYORDOMO JI, RIVERA F., DIAZ PUENTE MT, LIANES P., COLOMER R., LOPEZ BREA M., LOPEZ E., PAZ ARES L., HITT R., GARCIA RIBAS I., et al.
Improving treatment of chemotherapy- induced neutropenic fever by administration of colonystimulating factors, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995, 87, 803-808.

[123] RAVAUD A., CHEVREAU C., CANY L., HOUYAU P., DOHOL LOU N., ROCHE H., SOUBEYRAN P., BONICHON F., MIHURA J., EGHBALI H., TABAH I., BUI BN,
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial, *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 2930-2936.

[124] RAHIALA J., PERKKIO M., RIIKONEN P.,

Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (fi lgrastim) in children with cancer, *Med. Pediatr. Oncol.*, 1999, 32, 326-330.

[125] ROYER B., AROCK M.,

Therapeutic use of hematopoietic growth factors. II. GM-CSF and G-CSF, *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 255-266.

[126] Klastersky J.

Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. Intern
Antimicrob Agents 2000;16:131–3.

[127] Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I,Tangen JM, Dybdahl B,et al.
A multi-center prospective study of febrile neutropenia in Norway:
microbiological findings and antimicrobial susceptibility. Scand J Infect
Dis 2005;37:455–64.