



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

Année 2020

Thèse N° 084

Les neutropénies fébriles en réanimation

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/07/2020

PAR

Mme. **Fatima LAGROUBOU**

Née Le 03 Janvier 1991 à Sbouya Sidi Ifni

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Neutropénie-Fièvre- Antibiothérapie empirique-Réanimation

JURY

M. **M. ZYANI**

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

M. **Y. QAMOUSS**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

RAPPORTEUR

M. **M. AIT AMEUR**

Professeur d'Hématologie Biologie

JUGES

M. **I.SERGHINI**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدِيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. BadieAzzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Saïd	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Saïd	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl Mrabih Rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-reanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie– virology
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie– Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne

AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésiéréanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	ChirurgieThoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	HématologieClinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologiemédicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie

BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie Clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOU Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019

DEDICACES



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que



Je dédie cette thèse ... 

TOUT D'ABORD À ALLAH

Le tout puissant et miséricordieux,
Qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste
travail.

Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin,
Je lui dois ce que je suis devenue.

Louage et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde

A MES TRES CHERS ET MERVEILLEUX PARENTS

A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et
parfaite santé...

OUI ! C'EST GRÂCE À VOUS QUE JE DEVIENS MÉDECIN !

A mon très cher Papa adorable : ABDELLAH LAGROUBOU
*Celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui
à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu
impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour
que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les
sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci
pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci
pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est
avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses
sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me
faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il
me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta
bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand
soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du
mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin
que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très
cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.*

Je t'aime et je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence..

A ma très chère Maman bien aimée : KALTOUMA ELMIKIZ

A la plus merveilleuse de toutes les Maman, tu es l'exemple de la bonne mère qui fait passer le bien être de ses enfants avant le sien. Toujours à mes côtés, prête à me soutenir et à me reconforter, m'apportant ton amour et ta vision optimiste des choses. Merci pour ton temps, tes conseils et pour tous tes sacrifices. Merci pour tes prières et ta bénédiction. Quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consenties pour mon instruction et mon bien être. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Tu es et tu resteras à jamais, le soleil qui illumine ma vie. Sans toi, je ne suis qu'un corps sans âme.

Je t'aime très fort Mama..

A mes chers frères MOHAMED et YOUNESS

Mohamed : *A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité. Ton calme, ta modestie et ta sagesse m'ont toujours marqués. Tu es un homme maintenant, un bon professeur, mon très adoré, je suis si fière d'être ta grande sœur, je te souhaite une bonne continuation dans ta vie personnelle et professionnelle.*

Youness : *mon petit adoré les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. Je n'ai pas de meilleurs souvenirs que ceux de notre enfance, nos bêtises et manigances, Tu sais que l'amour et la tendresse que je te porte sont sans limite. Puisse Dieu le tout puissant te préserver du mal, te combler de santé et de bonheur, et te tracer le bon chemin.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement.

Je vous aime énormément..

A ma précieuse sœur MARIAM

J'ai énormément de chance de t'avoir dans ma vie ma petite princesse. Je t'ai vu grandir et transformer en jeune magnifique intelligente fille que tu es. Tu rendais la maison plus vivante par tes rires, ton humour et ta vivacité. J'espère que je remplis correctement le rôle de grande sœur.

Sache que tu es et tu resteras toujours la petite, qui me comble de joie et de gaieté. Tu es la belle rose de la famille, je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

I love you pretty..

A mon très cher époux EL HASSANE:

Quand je t'ai rencontré, j'ai su que j'ai trouvé la lumière de mon chemin, tu as toujours été avec moi, par ton cœur et ton esprit, rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue durant ce travail et d'avoir fait de moi ta priorité, d'avoir été à mes côtés, et d'avoir fait de ton mieux pour me rendre heureuse. Merci pour ton soutien perpétuel, pour ton amour généreux, pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements.

Qu'Allah te protège ainsi que tous les membres de la famille LABYAD.

Que Dieu nous apporte le bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble.

Beaucoup d'Amour..

A la mémoire des mes grands Pères HMAD et BRAHIM :

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que vos âmes reposent en paix et que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde, et qu'il nous réunisse au paradis.

À mes grandes-Mères OUMLAKHOUT et ZWINA :

Vous avez été toujours une source de tendresse et d'affection. Puisse le seigneur tout puissant vous procurer longue vie, santé et bonheur. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonne santé et de longue vie.

A mon oncle SAID :

Aucune parole ne saurait traduire l'affection et le respect que je te porte. En témoignage de mes profonds sentiments et de ma grande estime je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur et un avenir promettant comme tu le souhaite..

A mes chères Tantes et leurs conjoints:

DadayaRkiaElghalia Kaltoum,..

A mes oncles et leurs conjointes :

Mbarek Mahmoud Ahmad Omar, Hassan

A mes tantes maternels :

Mbarka, Fatna, ET a la mémoire de mes chères tantes Khadija et Aicha

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

A mon âme sœur, et ma campagnarde pour le meilleur
comme le pire ma Doctoresse Yasmina

Voilà Zininou ça fait déjà 10 ans ma chère, tu ma conseillère, et mon amie fidèle qui m'a assistée dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles, merci d'avoir été là à tous les instants.

Merci pour les heures et les jours de fous rires, de joie, et de folie. Nous avons marché toutes les deux à travers les étapes les plus importantes de nos vies, ensemble, et c'est une marche qui j'espère ne s'arrêtera jamais. Je suis honorée de t'avoir dans ma vie et je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

Je t'adore..

A la famille ABOUTALEB :

MME ZINEB (une deuxième Maman), Mr MOHAMED :

Je remercie Dieu de m'avoir procurée une véritable deuxième famille autant affectueuse et chaleureuse, de m'avoir considérée comme l'une des vôtres, je vous remercie, pour la bonté de vos cœurs, votre support, vos encouragements et votre amour. Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance, de respect et de gratitude.

A ma cousine Fatna, son époux Ali et ses enfants Abdelatif,
Mohamed et Jihad

Ma sœur de cœur. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Je trouve ne toi le conseil d'une sœur et le soutien d'une amie, merci tout simplement. Je te souhaite toi et ta petite famille une vie plein de bonheur et de joie.

A ma chère cousine Hafida

La plus douce cousine, je te remercie pour tant de choses que je ne pourrais citer. Plusieurs années déjà passés qui renferment beaucoup de beaux souvenirs qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Je te souhaite tout le succès que tu mérites dans ta carrière et tout ce qui est beau dans ce monde.

A mon meilleur cousin ALI

Je te remercie infiniment d'avoir répondu présent quand j'en avais le plus besoin, et de m'avoir tant soutenue et encouragé. Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée.

A tous mes Chers Cousins et chères Cousines : Houcine, Aziza, Fatiha, Rachida, Abdeslam, Zahra, Maryam, souad...
Marwa, Khadija, Jamila..

*Je vous dédie ce travail et je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des amis, et d'irremplaçables frères et soeurs !
Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon coeur.*

A mes adorables Copines:

AHLAM : *Déjà sept ans que je te connais, nous sommes devenues des vraies amies, tellement de circonstances partagées qui nous ont permis de prospérer dans notre amitié, je suis très fière de ce que tu es devenue une magnifique MAMAN, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de succès ainsi que ta petite famille.*

HOUDA : *Je suis vraiment très chanceuse d'avoir fait connaissance et côtoyer une personne si bonne et angélique comme toi... Je te dédie ce travail en témoignage des sentiments qui nous unissent. Ma Houdatique j'aime beaucoup que Dieu garde notre amitié pour le reste de nos vies.*

NADIA (Ma Nounouch) : *Tu étais toujours présente à mes côtés, on a étudié, rigolé, pleuré ensemble, mais le plus important est qu'on a construit une relation impossible à détruire. Ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps est éternellement incassable.*

SALMA : *A tous les moments agréables qu'on a passé ensemble, à tous nos éclats de rire, nos gardes, nos balades aEssaouira.., nos souvenirs de tous les moments que nous avons partagé ensemble, je te dédie ce travail et que notre amitié reste éternelle.*

A mon ami Simo ERRADI :

On se connaît que depuis peu de temps, pourtant, nous avons partagé énormément de moments, de drôles conversations... merci d'être toujours là pour m'écouter, sincèrement je suis chanceuse d'avoir un ami comme toi. Que Dieu t'apporte le bonheur et le succès et j'espère un jour tu réaliseras ton rêve.

A mes chers Collègues, Amies, Amis:

Sara, Mounia,..

Ayoub, Soufiane, Ilyass, Hamza..

Tata Nahida, Ahmed, Othman, Lhabib, Amal..

Je ne peux vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas... Merci pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble, Chaque instant en votre présence à mes côtés se transformait spontanément en un agréable souvenir. Vous étiez toujours là à mes côtés dans les moments les plus difficiles de toute ma vie chacun à sa manière. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.

AU PERSONNEL DU CHP SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
D'ESSAOUIRA, ET CENTRE DE SANTE LA LAGUNE

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

**A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.**

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

**A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.
A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer
leurs souffrances.**



REMERCIEMENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M.ZYANI
**PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DE MEDECINE INTERNE DE L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH**

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre sérieux, votre enseignement brillant et précieux, votre sympathie et votre modestie ainsi que votre dévouement professionnel sans limites sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR YOUSSEF QAMOUSS
**PROFESSEUR D'ANESTHESIE REANIMATION CHEF DE SERVICE
D'ANESTHESIOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH**

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, votre compétence, votre grande disponibilité et votre simplicité. Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toute fois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement. En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M.AIT AMEUR
**PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DE TRANSFUSION SANGUINE DE
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH**

Professeur pétri de grande connaissance, vous nous avez marqués par votre compétence et votre sens du devoir savoir, et votre sens de la responsabilité. Nous ne saurons oublier toute votre disponibilité, votre gentillesse, vos conseils si précieux ainsi que votre constant appui. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR I.SERGHINI
PROFESSEUR D'ANESTHESIE-REANIMATION DE L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNEMARRAKECH.

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury. L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration. Recevez cher maitre l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.

A MON CHER MAITRE MONSIEUR LE
PROFESSEUR R.SIRBOU

Je vous remercie vivement pour l'aide précieuse que vous m'avez fournie dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre présence tout au long de cette période. Vous étiez toujours serviables et joignables. Je vous exprime à haute considération mon respect.



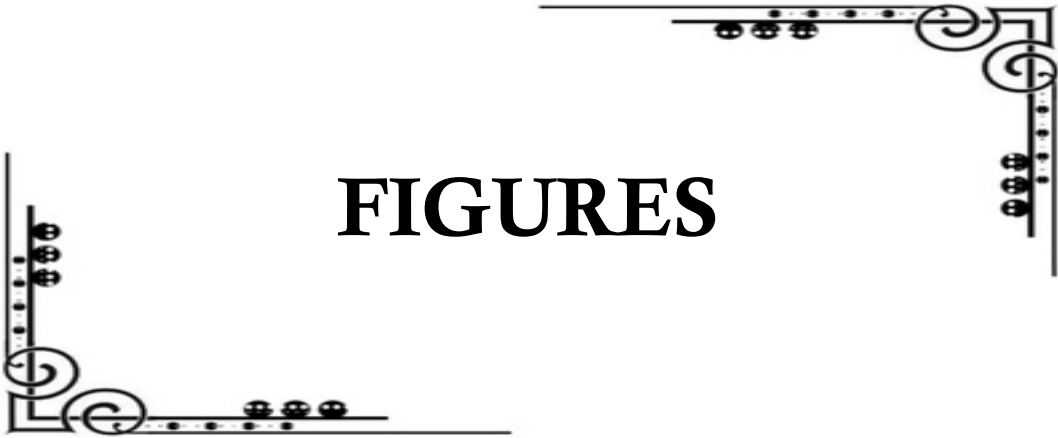
ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

PNN	:	Polynucléaire neutrophile
NPF	:	Neutropénie Fébrile
IDSA	:	Infectious Disease Society of America
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
LA	:	Leucémie Aigue
LMC	:	Leucémie Myéloïde Chronique
MM	:	Myélome Multiple
NFS	:	Numération formule sanguine
CRP	:	C-Reactive Protein
PCT	:	Pro Calcitonin
ECBU	:	Examen cyto-bactériologique des urines
E.Coli	:	Escherichia Coli
VHB	:	Virus de l'hépatite B
T°	:	Température
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
BGN	:	Bacille à gram négatif
BGP	:	Bacille à gram Positif
BPCO	:	Broncho-Pneumopathie Obstructive
ESMO	:	European Society for Medical Oncology
MASCC	:	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
ATB	:	Antibiotique
C3G	:	Céphalosporine de 3eme Génération
IRA	:	Insuffisance respiratoire aigüe

FMD	:	Fièvre microbiologiquement documentée
FOI	:	Fièvre d'origine inconnue
FCD	:	Fièvre cliniquement documentée
CISNE	:	Clinical Index of Stable Fébrile Neutropenia
VVC	:	Voie Veineuse Centrale
VNI	:	ventilation non invasive
LAM	:	Leucémie Aigue Myéloïde
G-CSF	:	Granulocyte colony stimulating factor
CGR	:	Culot de globule rouge

FIGURES



Liste des figures

Figure 1 : Définition de la neutropénie fébrile et les grades OMS de neutropénie

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine

Figure 4 : Répartition des patients selon la couverture sociale

Figure 5 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Figure 6: Répartition des patients en fonction ATCD médicamenteux

Figure 7: Répartition des épisodes antérieurs de neutropénie fébrile.

Figure 8 : Répartition des hémopathies chez les cas de NPF.

Figure 9 : Répartition Tumeurs solides chez les cas de NPF

Figure 10 : Répartition des cas de NPF en fonction du grade OMS pour PNN

Figure 11 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile selon la réalisation des hémocultures

Figure 12 : Répartition des germes retrouvés par espèce tous prélèvements microbiologiques confondus

Figure 13 : Répartition des cas en fonction de score MASCC

Figure 14 : Répartition des cas de NPF en fonction de la durée de celle - ci

Figure 15 : Répartition des cas de NPF en fonction de l'état clinique

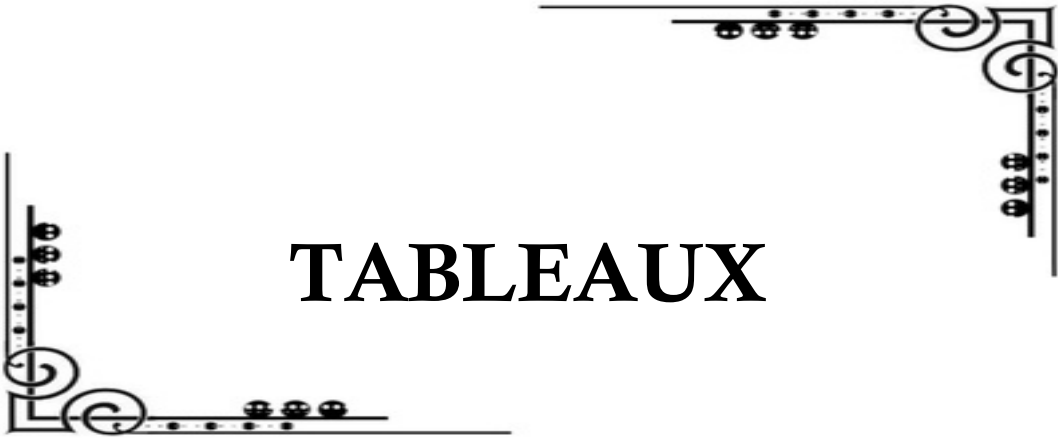
Figure 16 :Le risque infectieux selon le taux de PNN

Figure 17 : Principaux médicaments pouvant être responsable d'agranulocytose

Figure 18: Possibilité de modification de l'antibiothérapie initiale d'un patient neutropénique fébrile admis en réanimation

Figure 19: Traitement de première intention d'un épisode de neutropénie sévère en l'absence d'élément d'orientation clinique ou microbiologique

Figure 20: Arbre décisionnel en cas de neutropénie fébrile



TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des antécédents des patients admis pour NF

Tableau II : Identification des foyers infectieux par appareil et leur représentation clinique

Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'état général

Tableau IV : Répartition des cas de NPF en fonction du taux de la CRP

Tableau V: répartition du nombre des germes selon les examens paracliniques

Tableau VI : Répartition des différentes molécules d'anti biothérapie administrées

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

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

Tableau IX: Répartition des médicaments et leur risque de NPF

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

Tableau XI: Les classes de la NPF

Tableau XII: Etiologies de la NPF dans les séries

Tableau XIII: Fréquence des foyers cliniques selon les études.

Tableau XIV: Grade OMS pour PNN

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

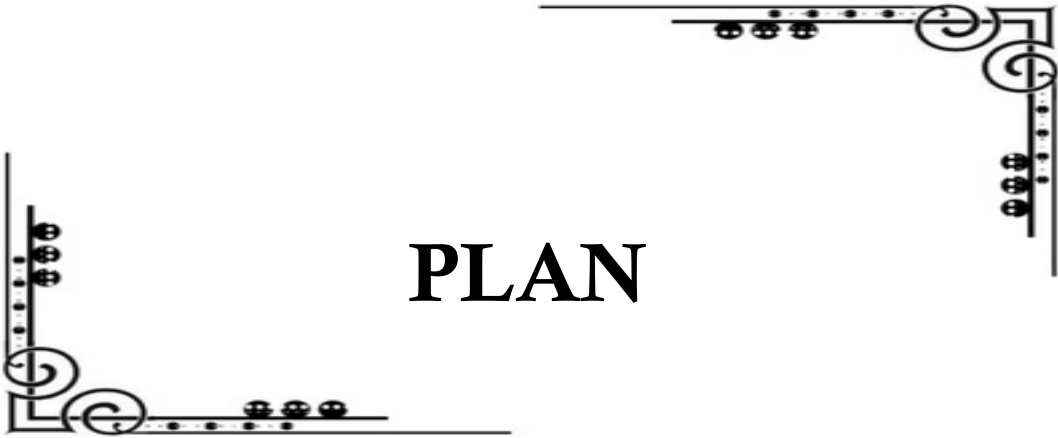
Tableau XVI: Principaux germes incriminés dans les NF

Tableau XVII : Principaux agents pathogènes chez le patient neutropénique

Tableau XVIII: Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF en première ligne

Tableau XIX : Indication de la G-CSF en cas de neutropénie chimio-induite

Tableau XX: La durée moyenne de NPF dans les séries



PLAN

INTRODUCTION	1
DEFINITION	4
MATERIELS ET METHODES	7
I. Type de l'étude	8
II. Critères d'inclusion	8
III. Critères d'exclusion	8
IV. Collecte des données	8
V. Analyse statistique	9
VI. Considérations éthiques	9
RESULTATS	10
I. Caractéristiques épidémiologiques	11
1. Age	11
2. Sexe	11
3. Origine géographique	12
4. Couverture médicale	12
5. Motif d'hospitalisation	13
II. ATCDS	14
1. Personnels :	14
2. ATCD particuliers	14
3. ATCD de NPF	15
4. Pathologiessous-jacents	16
5. Stade de la maladie	18
III. Données cliniques	18
1. Mode d'expression clinique	18
2. Examen clinique	20

IV. Données paracliniques	21
1. Hémogramme	21
2. Biologie	22
3. ECBU	23
4. Hémoculture	23
5. Prélèvement locale	24
6. Radiographie thoracique	24
7. Sérologies virales	25
8. Profil microbiologique	25
V. Score de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer/Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)	26
VI. Traitement	27
1. Antibiothérapie empirique	28
2. Antibiothérapie adaptée (en fonction de l'antibiogramme)	28
VII. Evolution	30
1. Evolution favorable	30
2. Durée de la neutropénie	30
3. Evolution défavorable	31
DISCUSSION	32
I. Physiopathologie	33
II. Caractéristiques de la population étudiée	35
1. Epidémiologie	35
2. Age	36
3. Pathologie sous-jacente	37
4. Episode de neutropénie fébrile	38
III. Facteurs de risque de neutropénie fébrile	39

IV.Étiologies de la NPF	42
V. Evaluation clinique	44
1. Identification des groupes à risque	44
2. Signes cliniques et foyers infectieux	47
VI.Evaluation paraclinique	50
1. Hémogramme	50
2. Hémoculture	51
3. Marqueurs biologiques de l'infection	52
4. L'imagerie	54
VII. Ecologie microbologique chez neutropénique	54
1. Les infections bactériennes	54
2. Les infections fongiques	55
VIII.Prise en charge thérapeutique	57
1. Traitement curatif	58
2. La prise en charge hématologique	66
IX.Pronostic	69
X. Prévention	71
CONCLUSION	73
RECOMMANDATIONS	75
ANNEXES	78
RESUMES	86
BIBLIOGRAPHIE	90

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a horizontal line, a vertical line, and a series of small circles and swirls. These ornaments are positioned at the top-right, bottom-right, bottom-left, and top-left corners, framing the central text.

INTRODUCTION

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1500/mm³. Le patient neutropénique est paucisymptomatique mais à haut risque infectieux, ce qui justifie de recourir à des examens paracliniques microbiologiques à la moindre suspicion clinique(1) ; sa gravité, dépend de la profondeur de l'immunosuppression, et des comorbidités associées, prédisposant à une grande variété de pathogènes bactériens et fongiques, communs et opportunistes.

La neutropénie peut être primaire ou secondaire (2, 3, 4). Même si les étiologies sont multiples, les neutropénies secondaires à la chimiothérapie sont les plus fréquentes et représentent la majorité des cas rencontrés aux urgences (2, 5).

Depuis vingt ans, l'épidémiologie des infections bactériennes et la nature des agents infectieux chez les patients neutropéniques fébriles ont considérablement évolué (6,7).

La fièvre au cours des 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, ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité car le risque de choc septique est important en l'absence de traitement précoce.(8)

La mortalité en réanimation des patients neutropéniques fébriles a notablement diminué ces dix dernières années (9). Une admission plus précoce en unité de soins intensifs a permis d'être plus efficace dans la prise en charge des dysfonctions d'organes, par la prise en charge précoce du sepsis sévère et du choc septique (10,11), la meilleure compréhension des défaillances d'organes, la recherche obsessionnelle d'un diagnostic infectieux (12) et le développement de centres spécialisés.

En effet, une admission retardée est un facteur pronostique péjoratif sur la mortalité (13). Cela nécessite une détection précoce des signes de gravités et du sepsis. Un délai inférieur à une heure à partir des premiers signes de sepsis en réanimation a récemment été décrit comme un facteur pronostique majeur sur la mortalité en réanimation chez ces patients (13).

Les objectifs de notre étude sont :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques étiologiques et évolutives des épisodes de neutropénies fébriles en réanimation.
- Identifier les principaux agents pathogènes responsable d'infections chez les neutropéniques
- Etablir un protocole de la prise en charge des neutropénies fébriles adapté à notre contexte.



DEFINITION

Le PNN est une cellule impliquée dans les premiers temps de la réponse immunitaire. Il intervient dans la destruction des agents pathogènes et dans leur élimination. La diminution de son taux sanguin (ou neutropénie) expose aux infections principalement bactériennes et fongiques. (14)

La neutropénie fébrile (NPF) est définie selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) par l'association de deux critères : (15,16)

- Une fièvre, définie comme une élévation de la température (T°) corporelle supérieure ou égale à $38,3^{\circ}\text{C}$ ou une T° corporelle mesurée supérieure ou égale à 38°C à deux reprises et à au moins une heure d'intervalle. (15)
- Une neutropénie, c'est-à-dire un nombre absolu de PNN inférieur ou égal à 500 élément/ mm^3 , ou inférieur à 1000 élément/ mm^3 avec diminution prévisible à 500 élément/ mm^3 ou moins dans les 48 heures

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critères de la lignée de PNN, ainsi on parle de neutropénie (15)

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

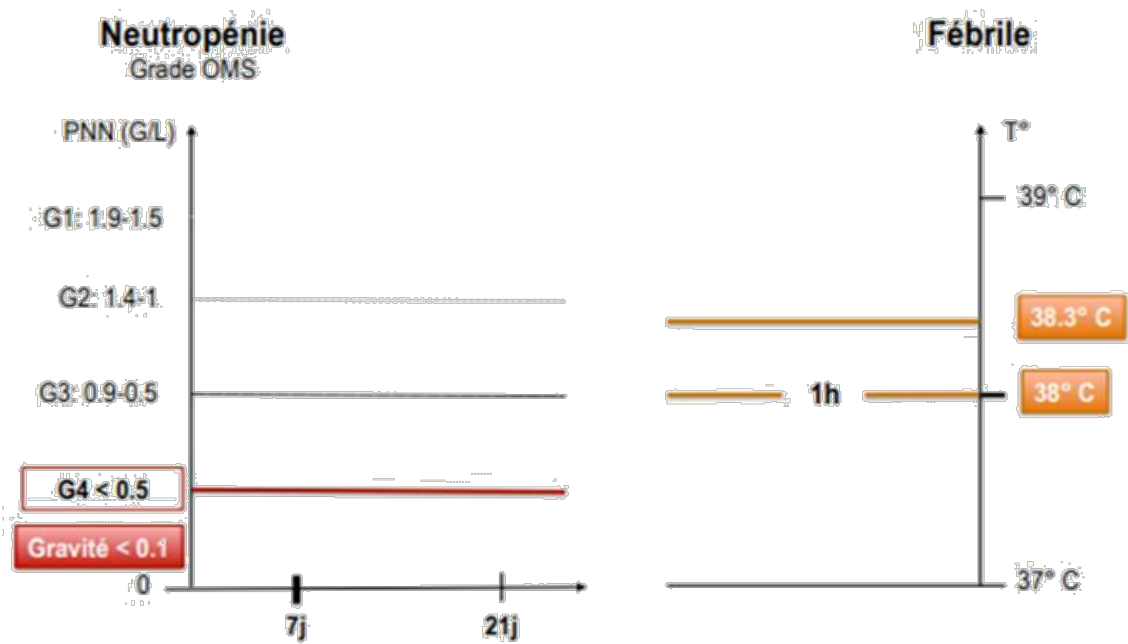


Figure 1: Définition de la neutropénie fébrile et les grades OMS de neutropénie



MATERIELS & METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des épisodes de neutropénies fébriles au sein du service de réanimation de l'hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech, sur une période de 2 ans allant de Janvier 2018 à Décembre 2019.

II. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus tous les patients répondant à la définition de la neutropénie fébrile correspondant au grade 4 de la toxicité définie par l'OMS, hospitalisés au sein du service de réanimation au cours de la période d'étude.

Le recrutement des malades se faisait soit :

- Par le biais des urgences : tout malade qui consulte aux urgences et présentant une fièvre ou un syndrome infectieux clinique bénéficiait d'une numération formule sanguine à la recherche d'une neutropénie
- En intra hospitalier, lorsqu'un patient déclare une neutropénie fébrile chimio-induite au cours de son hospitalisation ; ce dernier est transféré en réanimation pour prise en charge et est inclus dans notre étude.

III. Critères d'exclusion

Ont été exclus tous les patients dont les données étaient insuffisantes pour permettre leur exploitation, et ne répondant pas aux critères de la NPF.

IV. Collecte des données

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 (Anexe1) préalablement établie, englobant les paramètres suivants: données épidémiologiques, pathologie sous-jacente et protocole

thérapeutique, signes cliniques et foyers infectieux, documentation microbiologique, stratégie thérapeutique, et paramètres de l'évolution (durée de la neutropénie, durée d'hospitalisation.)

V. Analyse statistique :

Toutes les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2007). Une analyse descriptive de l'échantillon a été faite, les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes.

VI. Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a horizontal line, a vertical line, and a spiral flourish. These ornaments are positioned at the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners of the central text area.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

Allant de la période entre le 1er janvier 2018 jusqu'à 31 décembre 2019 on a inclus 30 patients hospitalisés pour NPF dont 18 étaient en 2018 avec un pourcentage de 60% et 12 en 2019 avec un pourcentage de 40%.

1. Âge :

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 29 ans et 80 ans avec une moyenne de 52 ans.

2. Sexe :

Chez les patients ayant présenté une neutropénie fébrile, on note que 9 cas sont des femmes avec un pourcentage de 30% et 21 cas sont des hommes, soit un pourcentage de 70%.

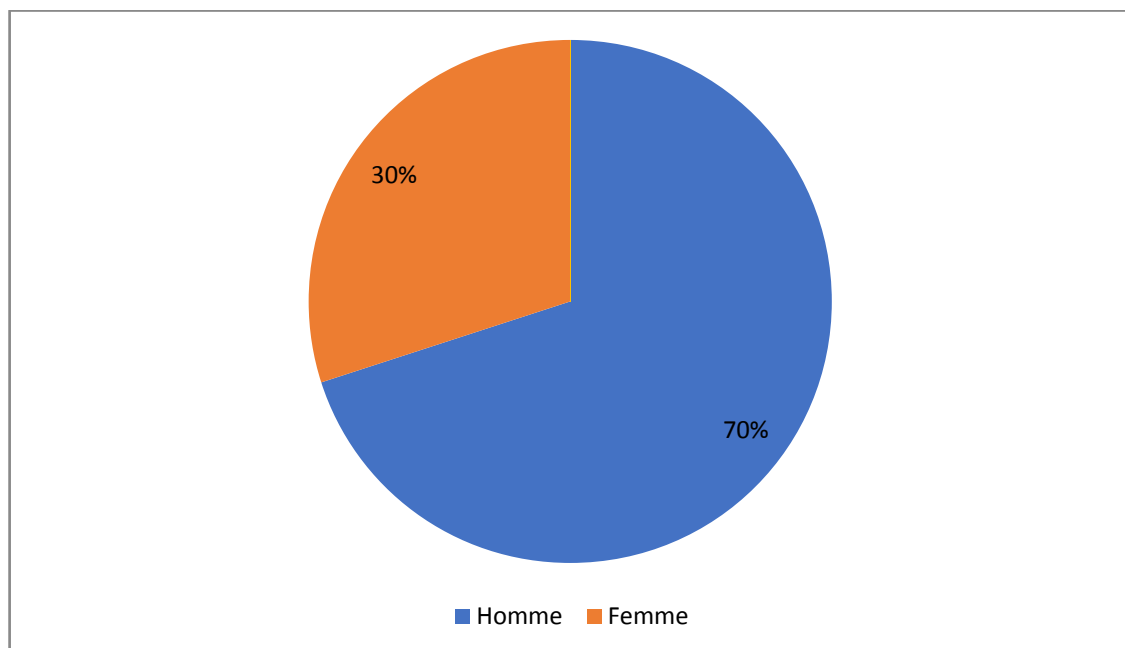


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Origine géographique :

L'origine de nos patients est variable. 6 patients proviennent d'un milieu rural soit 20% des cas, et 24 patients proviennent du milieu urbain soit 80% des cas.

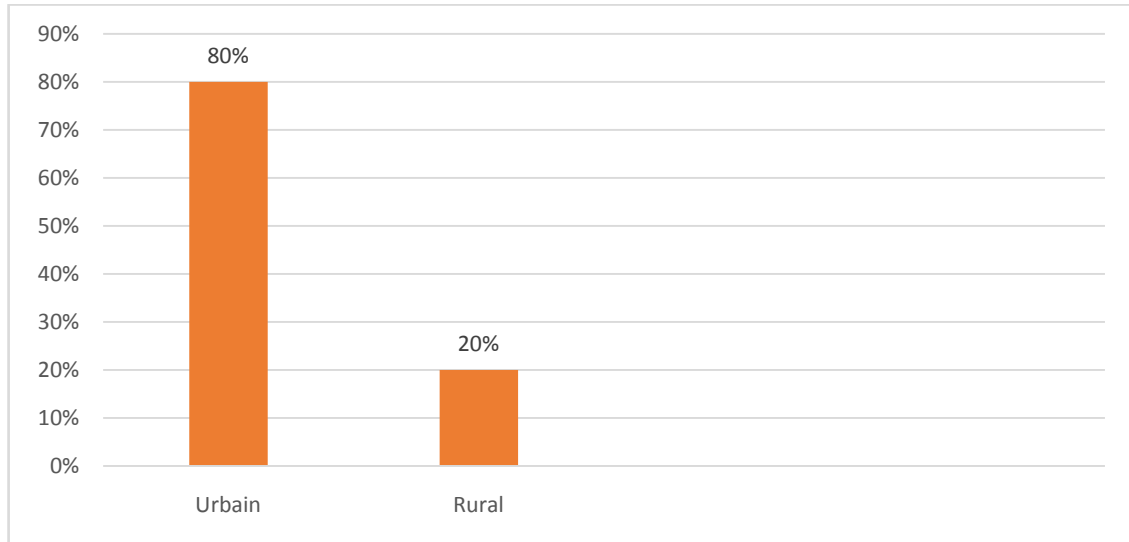


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique

4. La couverture sociale :

Chez nos patients on a noté qu'ils avaient tous une couverture sociale sauf 1 seul cas dont :

- FAR chez 21 cas soit 70%
- CNOPS chez 8 cas soit 26,6%
- 1 cas sans couverture sociale soit 3,4% des cas.

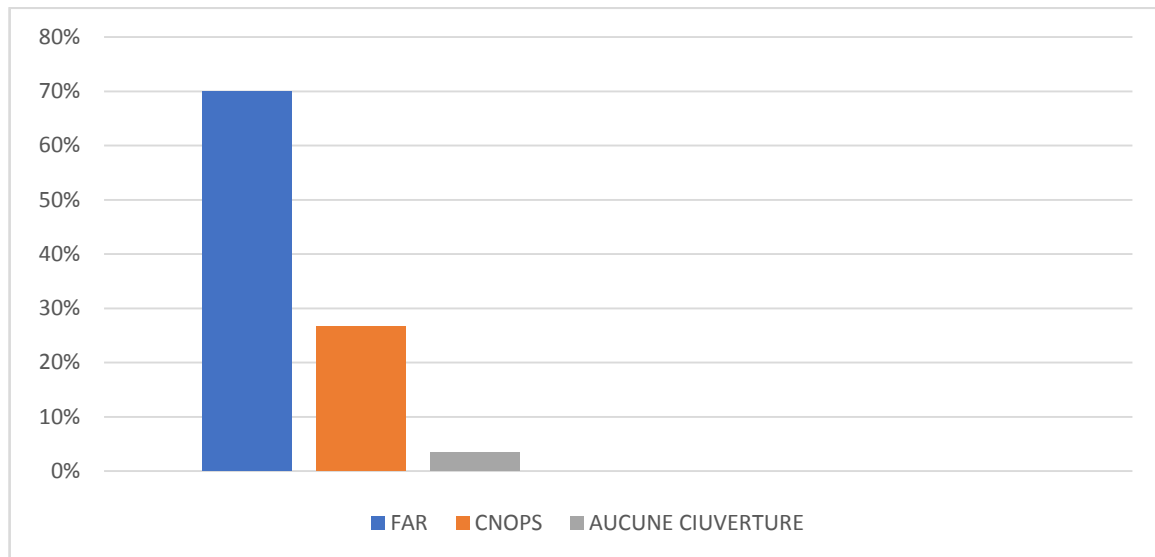


Figure 4 : Répartition des patients selon la couverture sociale

5. Motif d'hospitalisation :

Les signes d'appel les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre avec trouble de conscience constatée chez près de 12 patients (40%), la détresse respiratoire observée chez 9 patients (30%), un état choc vu chez 6 patients (20%). Dans les autres cas, le motif d'hospitalisation était une fièvre isolée (10%).

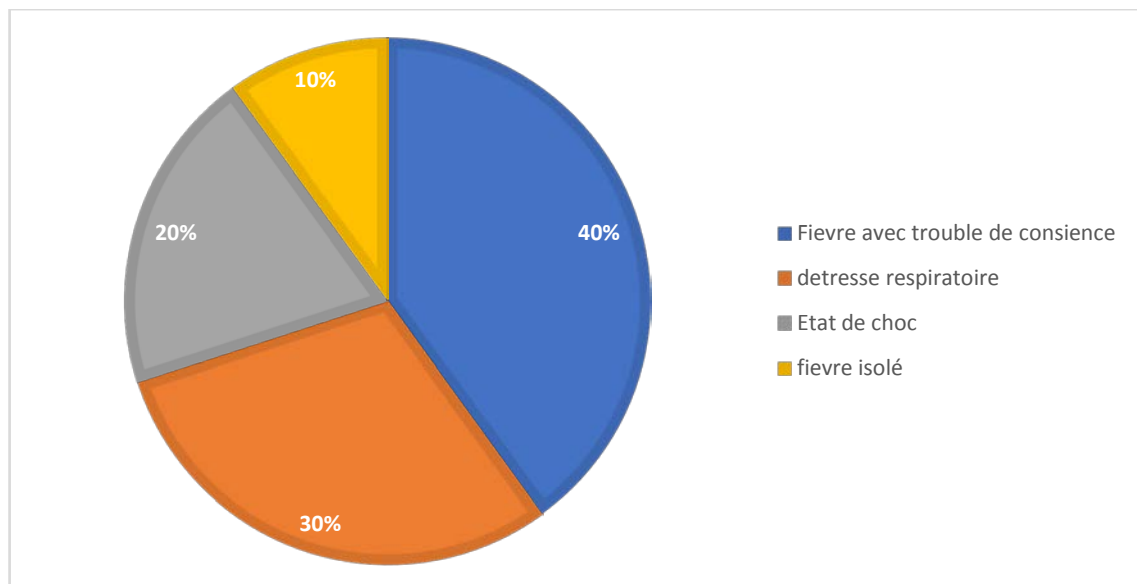


Figure 5 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

II. Antécédents

1. Personnels :

Parmi les antécédents de nos patients nous avons noté :

12 Patients étaient diabétiques soit 40%.

6 Patients étaient hypertendus soit 20%.

4 Patients souffraient d'une cardiopathie préexistante soit 13,3%.

4 Patients présentaient un BPCO sous traitement mal équilibré soit 13,3%.

4 de nos patients n'avaient aucun antécédent notable.

Tableau : Répartition des antécédents des patients admis pour NF

ATCD	Nombre de cas	Pourcentage %
Diabète	12	40%
HTA	6	20%
Cardiaque	4	13,3%
BPCO	4	13,3%

2. Antécédents particuliers :

Les antécédents les plus fréquemment retrouvés ont été la prise médicamenteuse dans 21 cas soit 70% notamment sous forme de chimiothérapie, 5 cas soit 16,6% ont subi une radiothérapie, 3 patients soit 10% étaient sous traitement antiviraux et 1 seul cas soit 3,4% sous ATB.

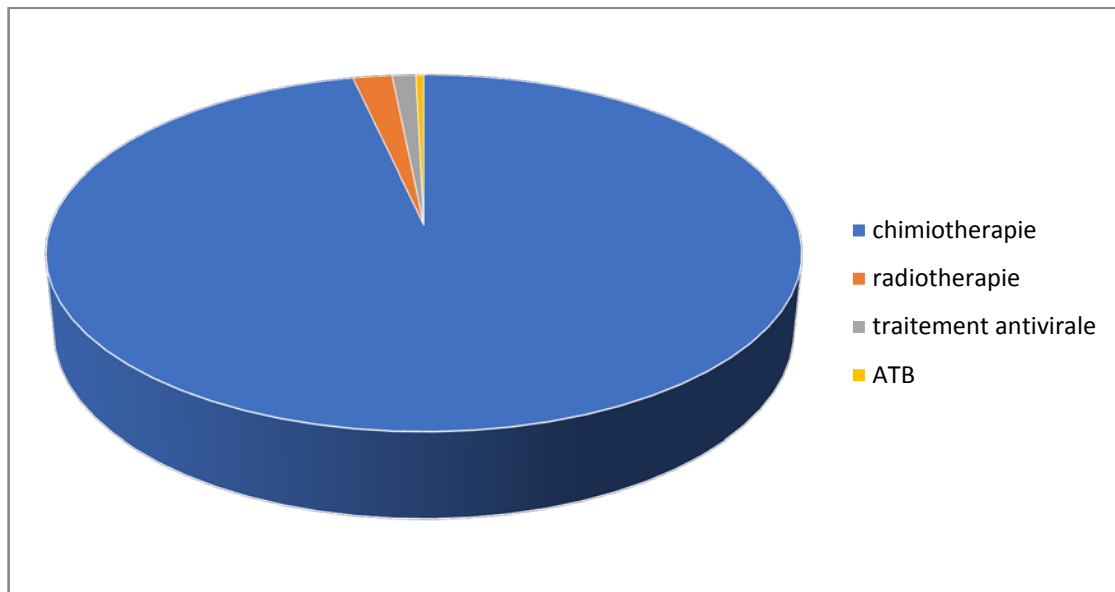


Figure 6: Répartition des patients en fonction ATCD médicamenteux

Le déficit immunitaire a été noté chez 8 patients soit 26,6%.

11 patients avaient une notion d'infections à répétition non explorées soit 36,7%.

3. Antécédents de NPF :

Dans notre série on note que 20 cas avaient présenté un seul épisode avec un pourcentage de 66,67%, et 2 cas ont présenté un deuxième épisode soit 6,66%, et 8 patients ont présenté actuellement la 3ème reprise de NPF soit 26,67%



Figure 7: Répartition des épisodes antérieurs de neutropénie fébrile.

4. Pathologies sous-jacentes :

Chez les 30 patients ayant présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, la pathologie sous-jacente était représentée par les hémopathies maligne dans 60 % des cas (18patients) :

1. Leucémie Aigüe (LA) chez 8 malades soit 26,66%
2. Lymphomes chez 5 malades soit 16,67%
3. Myélome multiple (MM) chez 4 patients soit 13,33%
4. Leucémie myéloïde chronique (LMC) chez un seul cas soit 3,34%

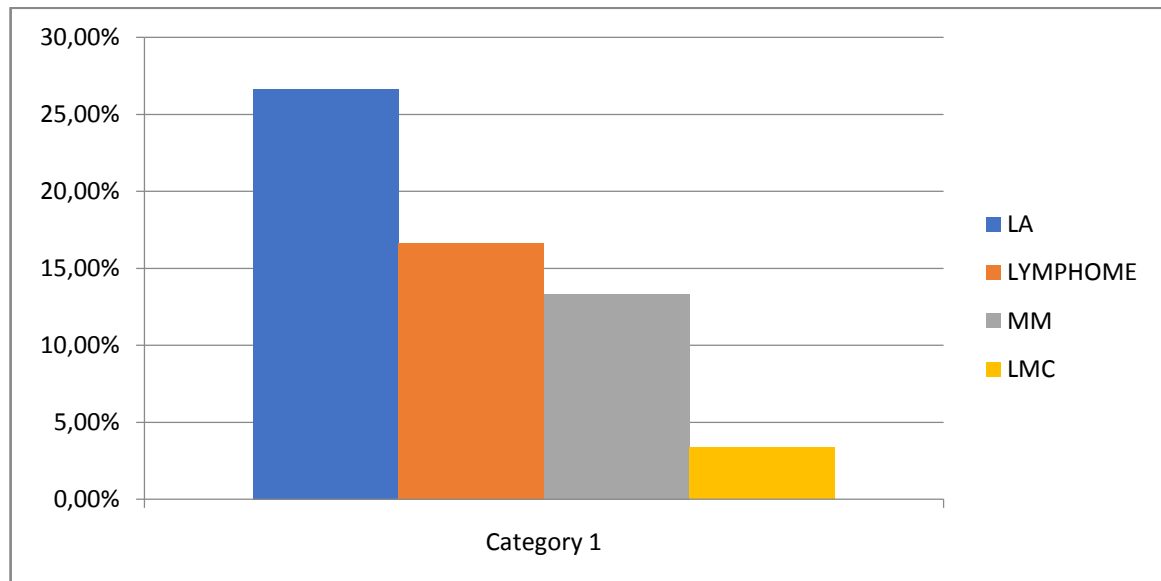


Figure 8 : Répartition des hémopathies chez les cas de NPF.

Les tumeurs solides dans 40% des cas (12 patients) :

- Cancer de sein chez 4 patientes soit 13,34 %
- ADK du colon chez 5 patients soit 16,66%
- ADK de du poumon chez 3 patients soit 10%

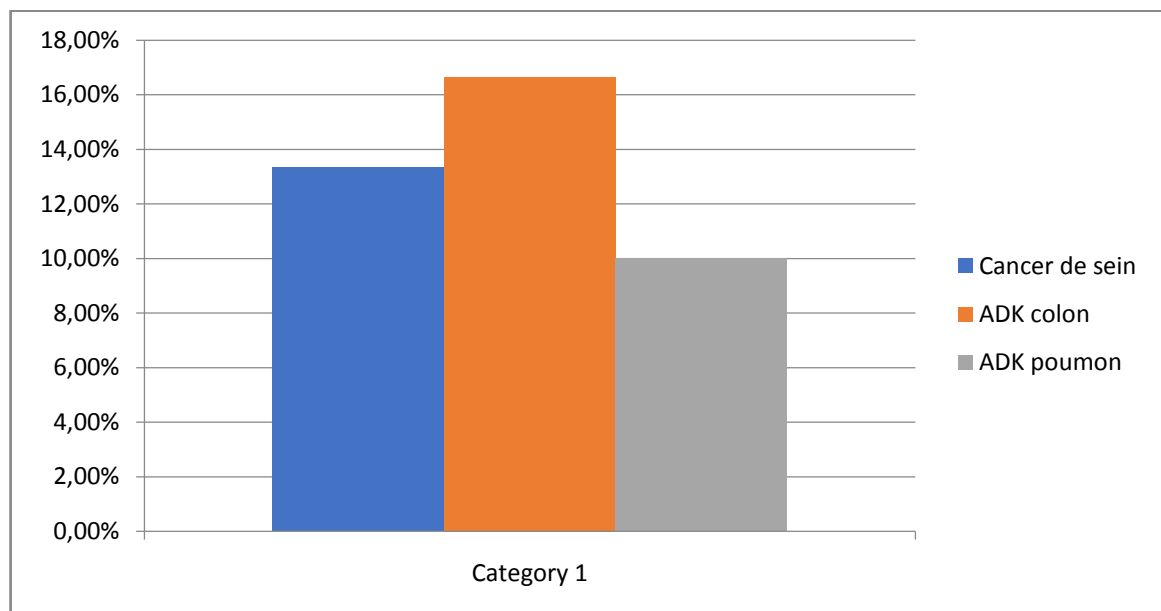


Figure 9 : Répartition Tumeurs solides chez les cas de NPF.

5. Stade de la maladie :

La plupart des patients était à un stade avancé de leur maladie : 15 patients soit 50% des cas présentaient des métastases, contre 30% des cas présentaient la première ligne, et 20% des cas des récives.

III. Donnes cliniques :

1. Mode d'expression clinique :

Dans notre série la fièvre était notée chez tous les patients avec des degrés différents allant du **38,5** à **41** °C.

Ces 30 épisodes fébriles ont présenté un signe fonctionnel clinique, Il s'agit d'un foyer :

- Respiratoire dans 93,45% des cas (28 cas)
- ORL/Stomatologique dans 70% des cas (21 cas)
- Digestif dans 63,34% des cas (19cas)
- Cutanéomuqueux dans 73,3% (22cas)
- Et dans 6,66% des épisodes, le foyer était urinaire (2 cas).

Signes Respiratoires

Les signes respiratoires étaient représentés constamment par une dyspnée chez 12 patients soit 40% des cas, une polypnée chez 10 patients soit 33,3% des cas, une toux chez 4 patients soit 13,3% des cas, 4 cas ayant des râles ronflants à l'auscultation, et dans 6,6% cas le signe était une douleur thoracique.

Signes ORL/Stomatologiques

Les signes ORL retrouvés dans notre série ont été essentiellement représentés par les gingivostomatites chez 12 patients soit 40% des cas, des ADP cervicales chez 7 patients soit 23,3% des cas, et 2 cas des angines soit 6,6% des cas.

Signes Digestifs

Les symptômes étaient représentés essentiellement par des douleurs abdominales 30% des cas, des vomissements chez 10% des cas, 10% des cas de diarrhée et enfin 2 cas présentaient une dysphagie soit 6,6% des cas.

Signes cutané-muqueux

Il s'agissait d'une mucite buccale dans 15 épisodes soit 50% des cas, une cellulite chez 20% des cas (6 cas), et une manifestation dont le point d'entrée est le cathéter veineux.

Signes urinaires

Il s'agissait de signe d'irritation vésicale avec des brûlures mictionnelles retrouvées chez 2 cas.

Tableau II : Identification des foyers infectieux par appareil et leur représentation clinique :

Foyer	Signes	Nombre de cas	Pourcentage
Respiratoire	Dyspnée	12	93,45%
	Polypnée	10	
	Toux	4	
	Râles ronflants	10	
	Douleur thoracique	2	
ORL/Stomatologique	Gingivostomatite	12	70%
	ADP cervicales	7	
	Angines	2	
Digestif	Douleur abdominale	9	63,34%
	Vomissements	3	
	Diarrhée	3	
	Dysphagie	2	
Cutaneo-muqueux	Mucite buccale	15	73,33%
	Cellulite	6	
	point de cathéter veineux	1	
Urinaire	Brûlure mictionnel	2	6,67%

2. Examen clinique

L'état de conscience :

Il a été évalué par le score de Glasgow (Annexe 2). Les patients qui présentaient des troubles de conscience, dont le score de Glasgow était inférieur à 15, étaient au nombre de 5 soit 16,67 %

L'état hémodynamique :

La médiane de la pression artérielle était 08/06 avec une valeur minimale de 06/06 et maximale de 12/07.

26 patients étaient instables soit 86,67% des cas, contre seulement 4 cas (13,33%) étaient avec un état hémodynamique stable (4 cas).

Au cours de leur hospitalisation, le recours à la ventilation artificielle était nécessaire chez 25 patients avec un pourcentage de 83,33%, et 24 cas de nos patients étaient sédaté soit 80% des cas.

Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'état général

	Nombre de cas	Pourcentage%
Etat de conscience :		
Conscient	25	83,33%
Inconscient	5	16,67%
Etat hémodynamique :		
Instable	26	86,67%
Stable	4	13,33%
Sédaté	24	80%
Intubé-ventilé	25	83,33%

IV. Données paracliniques :

1. Hémogramme :

Toutes les neutropénies ont été objectivées sur une numération formule sanguine (NFS). On a retrouvé une neutropénie isolée dans seulement 10 cas soit 33,34% des cas, dans la grande majorité des cas 66,66% la neutropénie était associée à une anémie sévère.

- La valeur de l'hémoglobine variait entre 5,6 g/l et 13,4 g/L dont 10 patients ont été transfusés
- Le taux de plaquettes oscillait entre 2500 plaquettes/mm³ et 400000/mm³
- Le taux de globules blancs variait entre 1500 et 18000 éléments/mm³
- Le taux de monocyte variait entre 80 et 320 éléments/mm³
- Un chiffre de PNN qui varie entre 60 et 1150 élément/mm³

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

- La neutropénie était sévère (= Agranulocytose) dans la grande majorité des cas 23 soit un pourcentage de 76.67% des cas.

PNN <500 éléments/mm³ (GRADE 4)

- Une neutropénie modérée dans 20% des cas 6 cas.

PNN entre 500 et 900 éléments/mm³ (GRADE3)

- Une neutropénie légère seulement chez un seul patient soit 3,33% des cas.

PNN entre 1000 et 1400 éléments/mm³ (GRADE 2)

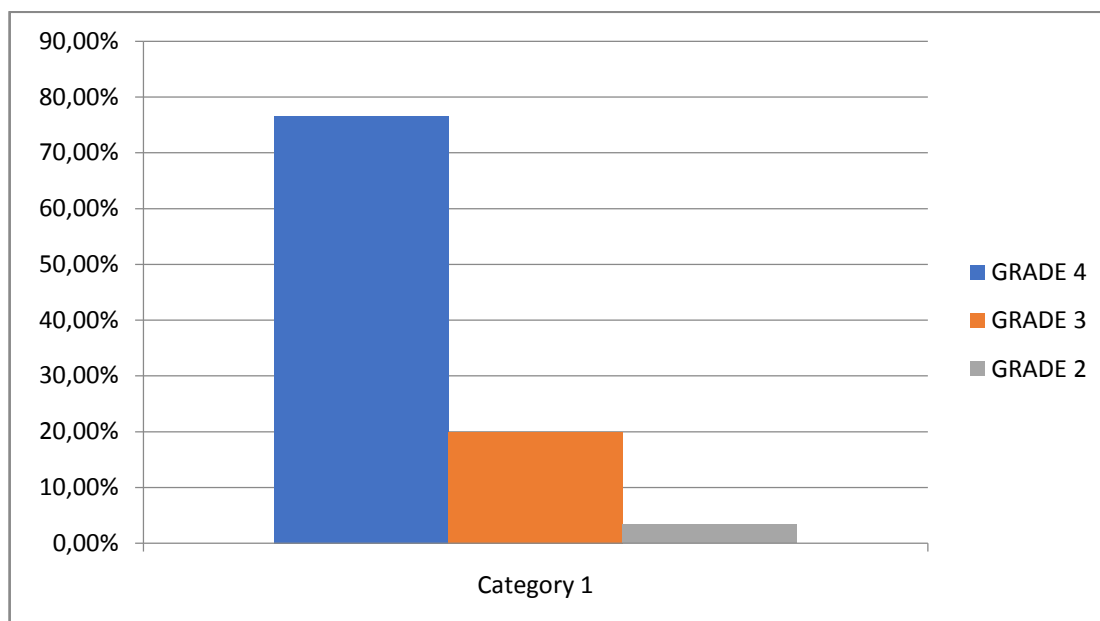


Figure 10 : Répartition des cas de NPF en fonction du grade OMS pour PNN

2. Biologie :

- La C-Réactive Protéine (CRP): Le taux normal de la CRP doit être inférieur à **6 mg/L**
Elle était positive chez 27 patients soit 90% des cas, variant entre 80 et 520 mg/l
- Chez 24 cas, la CRP a été supérieure à 100 mg/L ; soit 80% des cas.
- Chez 3 cas, le taux de CRP était compris entre 80 et 100 mg/L ; soit 10% des cas.
- Et seuls 3 cas avaient une CRP inférieure à 50 mg/L ; soit 10% des cas.

Tableau IV : Répartition des cas de NPF en fonction du taux de la CRP

Taux de CRP (mg /l)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
>à 100	24	80
80 < CRP < 100	3	10
< 50	3	10

– *Procalcitonine (PCT)* :

Elle a été réalisée chez 10 cas soit 33,34% des cas ; revenue supérieure à 2 µg/l chez 4 cas, inférieure à 2µg/l chez 5 cas et négative chez 1 cas

3. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :

Parmi les 24 ECBU réalisés, Une infection urinaire a été objectivée dans seulement 2 épisodes soit 6,67% des cas, Alors que 73,3% des ECBU sont revenus soit stériles dans 22 épisodes

Les germes isolés sont : Escherichia Coli dans les 2 cas.

4. L'hémoculture

Les hémocultures ont été réalisées dans 21 cas (70%), en revanche, dans 9 épisodes, les malades n'en ont pas bénéficié (30%).

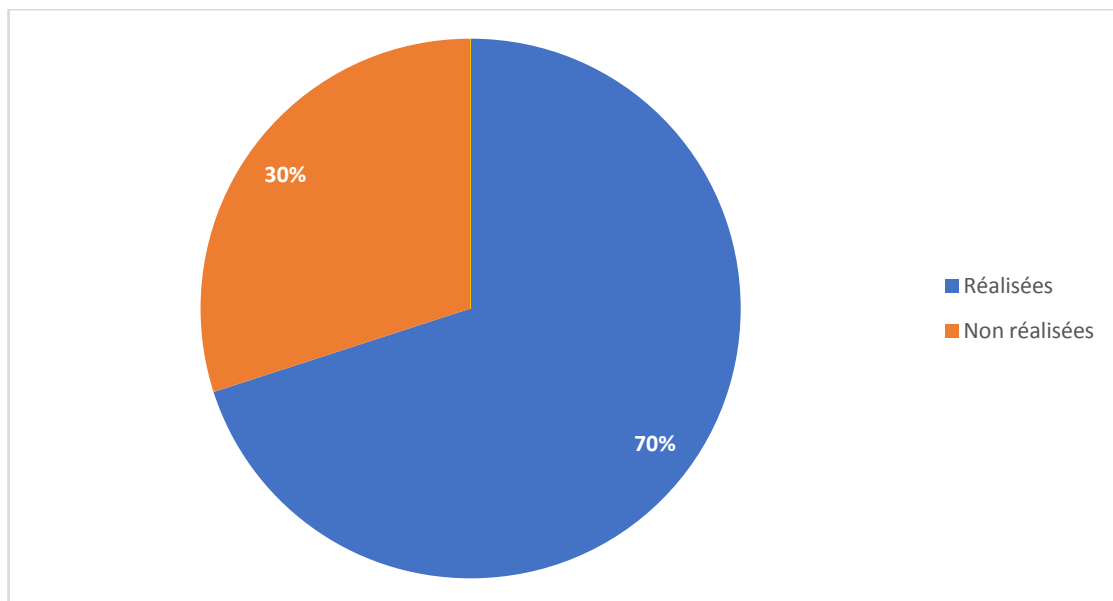


Figure 11 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile selon la réalisation des hémocultures

Les neutropénies fébriles en réanimation

Elles ont été positives chez 14 cas soit 46,66% des cas et chez seulement 7 cas les hémocultures ont été revenues négatives.

Les germes retrouvés sont :

Klebsiella pneumoniae chez 4 patients

Staphylocoque hémolytiques 2 patients

Staphylococcus aureus chez 2 patients

Escherichia Coli (E. Coli) chez 5 patients

Pseudomonas Aeruginosa chez 1 patient

Candida krusei chez un seul patient

5. Prélèvement local :

Le prélèvement local des lésions cutanées était revenu positif seulement chez 6 patients

Les germes retrouvés sont :

Staphylococcus aureus chez 2 patients

E. Coli multirésistant chez 2 patients

Enterococcus faecalis chez 2 patients

6. Radiographie thoracique :

Elle a été effectuée chez 9 patients. Les anomalies radiologiques objectivées sont :

- Syndrome alvéolaire chez 4 cas soit 44,44% des cas.
- Syndrome interstitiel chez 4 cas 44,44% des cas.
- Un épanchement pleural chez un seul cas 11,11% des cas.

7. Les sérologies virales :

Les sérologies virales ont été positives chez 4 patients avec un pourcentage de 13,34% des cas. Le profil sérologique de l'HVB était en faveur d'un contact antérieur avec le virus dans 6,67% des cas, et les 2 autres cas ont révélées un VIH positif.

8. Profil microbiologique :

Dans notre série, 10 micro-organismes ont été mis en évidence lors des différents prélèvements bactériologique :

Tableau V : Répartition du nombre des germes selon les examens paracliniques

	Nombre de germe isolé	Pourcentage
ECBU	1	10%
Hémoculture	6	60%
Prélèvent local	3	30%
Total	10	100%

Parmi les germes mis en évidence, on a distingué :

- Les bactéries bacilles gram négatifs (BGN) :

Elles ont été isolées dans 11 cas, On note en premier l'Escherichia coli isolé dans 6 cas soit 54,5%des BGN ; le Klebsiella isolé dans 4 cas (36,3% des BGN); Pseudomonas aérognosie dans 1 cas soit 9% des BGN

- Les bactéries Cocci gram positif (CGP)

Elles ont été isolées dans 8 cas, Le genre Staphylococcus aureus était prédominant 4 cas (50% des CGP) Staphylocoque hémolytiques dans 2 cas(25% des CGP), Enterococcus faecalis chez 2 cas(25% des CGP).

- Les mycoses :

Dans un seul cas les champignons ont été identifiés à l'hémoculture, soit 10% des germes identifiés, Il s'agissait d'un *Candida krusei*

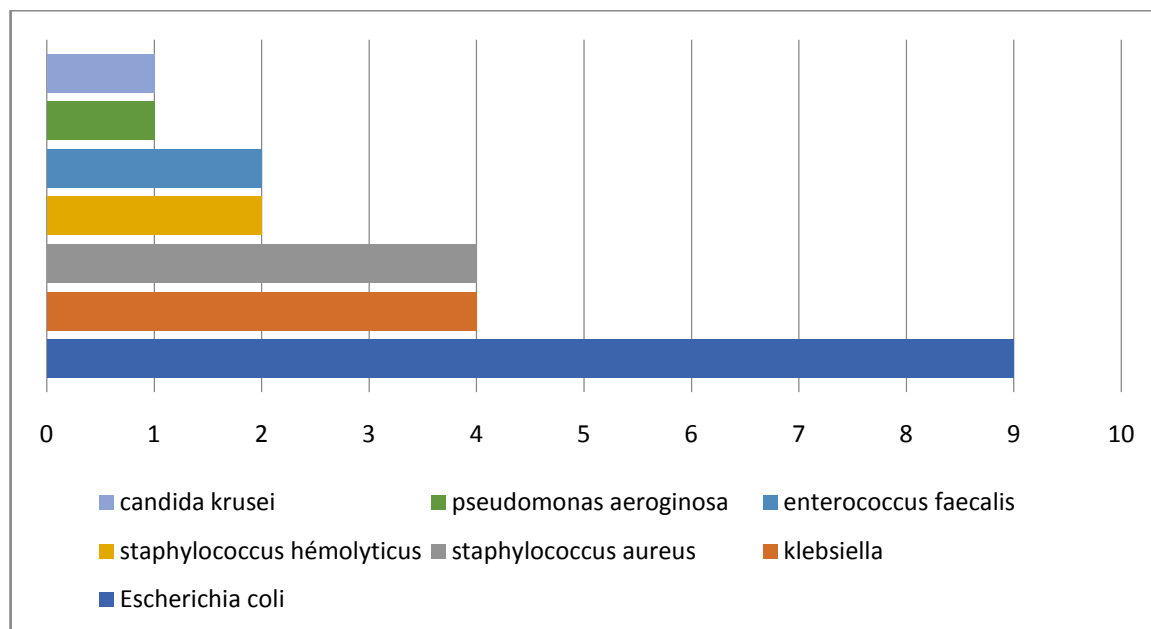


Figure 12 : Répartition des germes retrouvés par espèce tous prélèvements microbiologiques confondus

Score de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

Le score de la MASCC a été établi en 2000 à la suite d'une étude multicentrique rétrospective menée par Kaspersky et al. Entre 1994 et 1997. Cet outil a été validé en 2002 par l'IDSA, puis adopté par la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO). Il s'agit d'un score prédictif permettant d'estimer le risque de complications infectieuses en cas de NF induite par les chimiothérapies quel que soit le type de cancer solide ou hématologique.

Il intègre les antécédents pulmonaires du patient, la sévérité de l'état général initial, ainsi que la nature du cancer. Un total \geq à 21 est corrélé à un faible risque de complication infectieuse grave, dispensant ainsi une hospitalisation.

Le score CISNE pourrait identifier un sous-groupe à risque très faible pouvant être aisément traité en ambulatoire et un sous-groupe à risque plus élevé qui pourrait bénéficier d'une hospitalisation, ce score validé dans une étude prospective multicentrique, propose une classification en trois classes : classe 1 (0 point), classe 2 (1 à 2 points) et classe 3 (>2 points). C'est une échelle de performance permettant de chiffrer l'état de santé général du patient, le nombre de monocyte, et la glycémie

Dans notre série le score MASCC (Annexe 3) calculé rétrospectivement était supérieur ou égale \geq à 21 chez 12 patients soit 40% des cas, et chez 18 patients on note un score $<$ 21 soit 60% des cas de pronostic plus péjoratif.

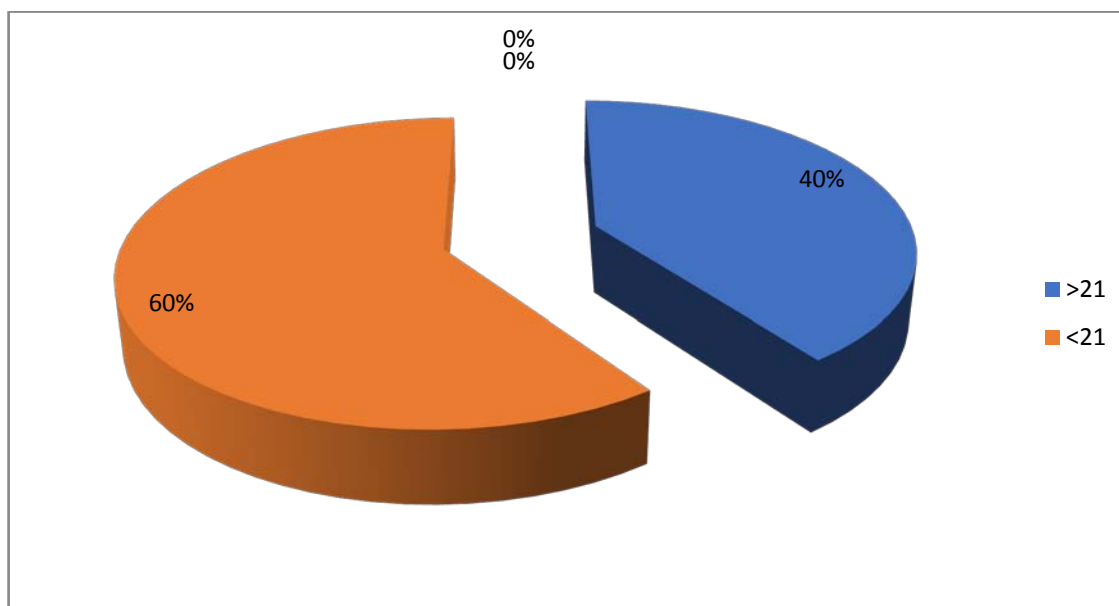


Figure 13 : Répartition des cas en fonction de score MASCC

V. Traitement :

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement symptomatique fait de :

- Réhydratation avec ration de base et supplémentation électrolytique en fonction des besoins,

- Un traitement pharmacologique pour la fièvre (par du paracétamol intraveineux à la dose maximale de 3g/j).
- Une oxygénothérapie adaptée en débit et en technique (ventilation artificielle invasive ou non) au besoin.
- Le traitement symptomatique standardisé des défaillances d'organes notamment la prise en charge médicale du choc septique, de la détresse respiratoire ou neurologique (avec les explorations qui s'imposent).

1. Antibiothérapie empirique :

Après avoir réalisé des prélèvements bactériologiques et sans en attendre les résultats, une antibiothérapie parentérale a été immédiatement entreprise chez tous les patients, en première intention était une association médicamenteuse dans la majorité des cas soit 80% des patients pour le score de MASCC < 21 il s'agit de l'association :

* Céphalosporine de 3eme génération (C3G) (ceftriaxone) + Aminoside (gentamicine)

Dans les autres cas le score MASCC >21, l'association **amoxicilline acide clavulanique+ Quinolone** a été prescrite en première ligne.

2. Antibiothérapie adaptée (en fonction de l'antibiogramme) :

Un changement de cette association par une C3G à spectre plus élargie (**Céftazidime**) associée à une **Amikacine** était nécessaire devant une persistance de la fièvre après 48H du traitement initial chez 15 patients,

L'adjonction d'un **Métronidazole** était adoptée dans 4 cas,

Alors que 20 cas, devant la symptomatologie respiratoire ont bénéficié d'une association d'un **Macrolide**.

L'ajout d'un **Carbapénème** suite à des résultats d'antibiogramme était nécessaire dans 6 cas,

Les neutropénies fébriles en réanimation

Le recours à une **Quinolone (ciprofloxacine)** s'est avéré nécessaire chez 5 patients.

Un traitement antifongique **Fluconazole** a été utilisé dans 20 cas devant une mucite buccale sévère, un tableau clinique de mycose ou l'isolement d'un champignon à l'hémoculture.

Antibiothérapie avec un Glycopeptide Vancomycine a été nécessaire chez 18 patients.

Tableau VI : Répartition des différentes molécules d'anti biothérapie administrées.

Famille d'antibiotique	Nombre de cas	Pourcentage
βlactamines : C3G : *Ceftriaxone *Ceftazidime Pénicillines *Augmentin	24 6	80% 20%
Aminosides : *Gentamycine *Amikacine	24	24%
Fluoroquinolones *Ciproxine *Ciprofloxacine	11	36,6%
Antianaérobies *Mitronidazole	4	13,3%
Glycopeptides *Voncomycine	18	60%
Macrolides	20	66,6%
Antifongiques *Fluconazole	20	66,6%
Carbapénème	6	20%

VI. Evolution

1. Evolution favorable :

L'évolution était favorable dans 40% des cas soit 12 épisodes de neutropénies fébriles,

2. Durée de NPF:

La durée de la neutropénie fébrile dans notre série était comprise entre 3 et 20 jours avec une moyenne de 5,6 jours. 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. Dans notre étude on a obtenu :

- 13 épisodes ont été de courte durée soit 43,34% des cas dont 11 cas étaient décédés et 2 cas étaient transférés vers un autre service ;
- 17 épisodes ont été de longue durée soit 56,66% des cas dont 13 cas étaient décédés et 4 cas étaient transférés vers un autre service.

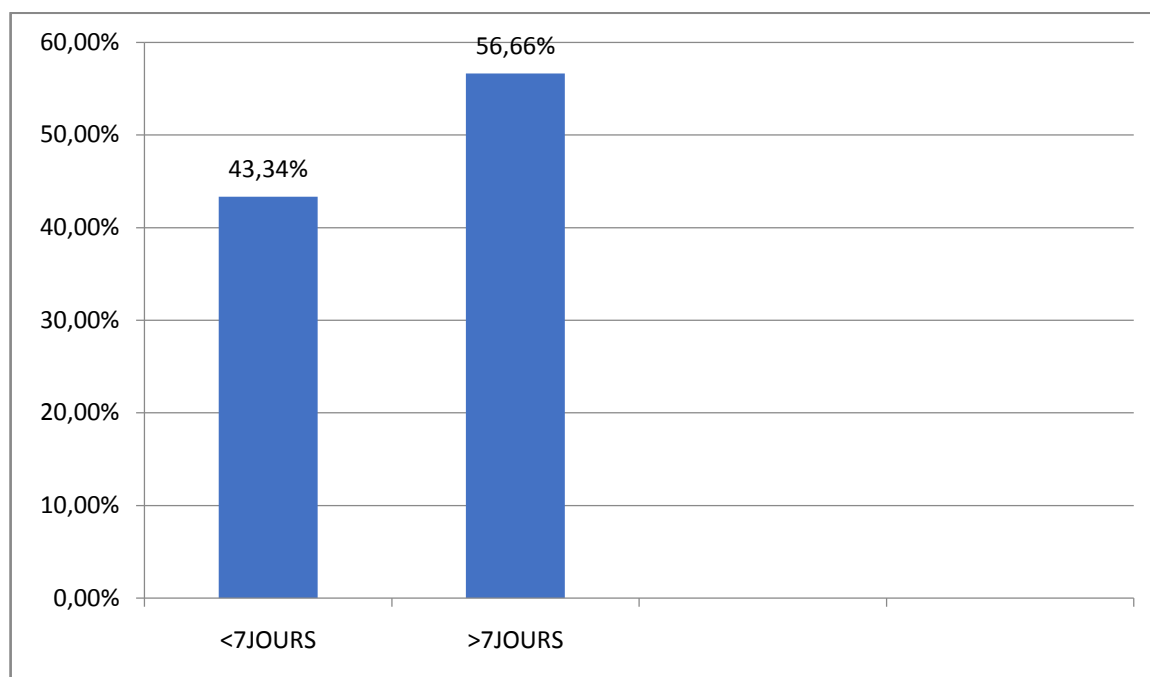


Figure 14 : Répartition des cas de NPF en fonction de la durée de celle – ci

3. Evolution défavorable :

la mise en évidence de la dysfonction organique étant basée sur le score SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) : une augmentation d'au moins 2 points a été

choisie comme valeur seuil, il associe trois critères cliniques (fréquence respiratoire \geq 22/min, tension artérielle systolique \leq 100 mm Hg, altération de l'état de conscience), deux critères étant suffisants pour positiver le score.

Dans notre série, 18 patients ont eu une issue fatale, soit une mortalité de 60 %, suite à une ou plusieurs complications au cours de leur séjour en réanimation.

Les principales causes de décès étaient :

- Les défaillances multi-viscérales
- L'installation d'un choc septique ou un choc hémorragique.
- L'aggravation de l'infection ou l'apparition de foyer pulmonaire.

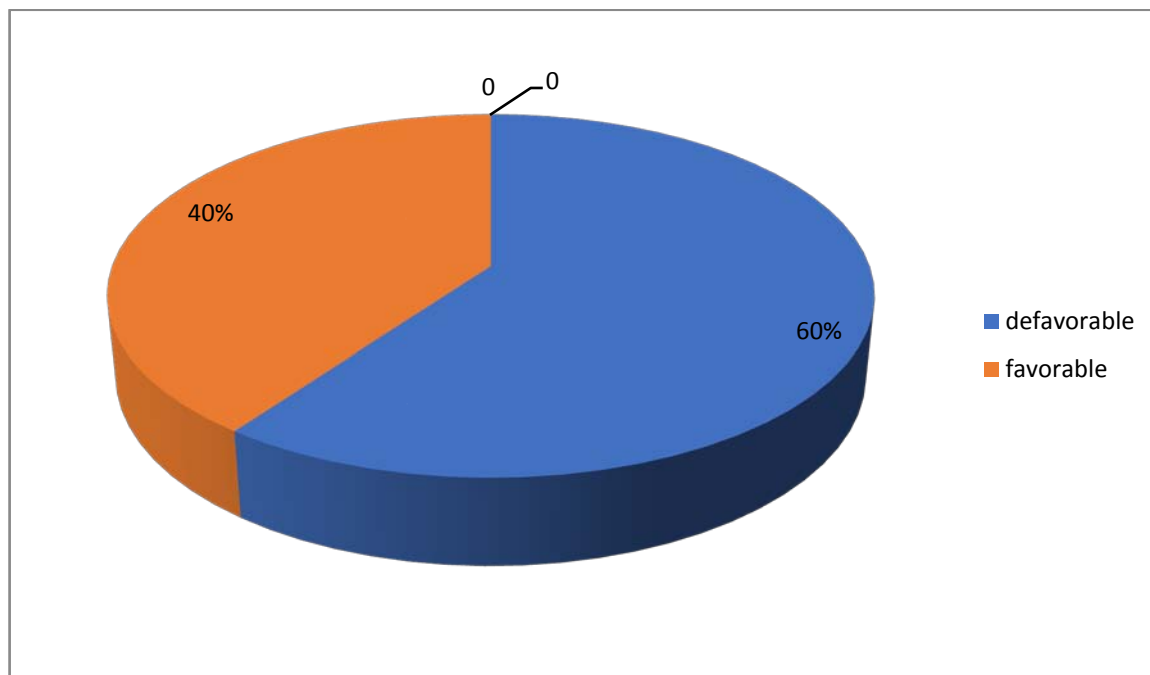


Figure 15 : Répartition des cas de NPF en fonction de l'état clinique

The page features four decorative corner ornaments, each consisting of a vertical line with a series of small circles and a horizontal line with a series of small circles, meeting at a corner with a stylized scrollwork design.

DISCUSSION

I. Physiopathologie :

Les neutropénies répondent à divers mécanismes. Elles peuvent être centrales ou périphériques (17), centrales telles qu'une anomalie de production médullaire soit par absence de granulopoïèse soit par granulopoïèse inefficace; les mécanismes périphériques peuvent résulter d'une destruction immunologique des PN dans le sang, leurs consommation accélérée non compensée par la production médullaire ou une adhésion excessive le long des parois vasculaires (phénomène de marginalisation) (18).

Mécanismes centraux : Anomalie de la granulopoïèse

Les anomalies de la granulopoïèse peuvent être d'origine génétique, toxique, immunologique ou carencielle. Les anomalies d'origine génétique se traduisent par un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte (19). Blocage associé à une mutation du gène codant d'une enzyme : la neutrophile élastase ELA2, protéase présente au niveau des neutrophiles matures ainsi que leurs précurseurs (20), elle appartient à l'équipement enzymatique des granules primaires du PNN ayant une activité protéolytique (21). Les mutations observées ne modifient pratiquement pas le niveau de sécrétion de cette protéine, mais modifient ses fonctions. Ceci aboutit à une majoration de l'apoptose des cellules granuleuses (22;23).

Des recherches actuelles démontrent une interaction d'ELA2 avec d'autres protéines tel que GFI1(24), onc protéine de la famille des répresseurs transcriptionnels dont l'absence mène à une altération du renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et à une absence de différenciation des neutrophiles (25,26) ainsi qu'une expression excessive de l'ELA2. Une mutation du gène codant l'AP3 (protéine adaptatrice 3) (27), qui est un complexe protéique assurant le transport de protéines provenant du réseau trans-golgien vers les lysosomes, peut conduire à une neutropénie par déficience de la granulopoïèse (28).

D'autres mutations ont été décrites comme la mutation du G-CSFR, gène codant du récepteur G-CSF (colony stimulating factor) (29,30). Cette cytokine hématopoïétique produite par

des monocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales jouent un rôle dans la production et la libération des PN matures, la prolifération et la différenciation de leurs progéniteurs (31–32).

Les mécanismes centraux peuvent inclure un mécanisme toxique, comme c'est le cas de certains médicaments surtout les cytostatiques, à l'exception de l'asparaginase, mais aussi d'autres médicaments (quinine, zidovudine, ganclivir, penicillamine) leur toxicité est dose dépendante, chaque médicament à son propre mécanisme de toxicité. Ils agissent par inhibition ou destruction des précurseurs des cellules myéloïdes (colony-forming unit CFU) (33–34).

Les anomalies d'origine immunoallergique sont provoquées par certains médicaments. Ce mécanisme immunologique repose sur une réponse humorale et cellulaire pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse (35).

Les anomalies de la granulopoïèse d'origine carencielle sont liées à un déficit en vitamine B12 ou en folates qui se compliquent de neutropénie associée à d'autres cytopénies donnant des pancytopenies carencielles, ceci est due à l'intervention de ces vitamines dans la synthèse de l'ADN nécessaire à la croissance, la reproduction des cellules et la réplication de l'ADN. Une carence en cuivre peut entraîner une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse (36).

Mécanismes périphériques :

Les mécanismes périphériques induisent une destruction des PN et une altération de leurs fonctions, soit par des facteurs immunologiques, toxique ou infectieux. Les facteurs immunologiques incriminent des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des neutrophiles ce qui facilite leur phagocytose et opsonisation par les macrophages spléniques. Les anticorps anti PN influencent non seulement le nombre de PN mais aussi leurs fonctions d'adhésion, agrégation, chimiotactisme et phagocytose (3).

D'autres mécanismes immuns peuvent être impliqués tel que les complexes antigènes anticorps conduisant à une marginalisation et apoptose des PN, ou des mécanismes cellulaires en association avec les NK (natural killers) et les cellules T cytotoxiques. Alors que les facteurs

toxiques implique certains médicaments qui accélèrent l'apoptose des neutrophiles par la formation d'un métabolite instable qui s'accroche au PN et provoque sa déplétion ce qui engendre sa mort (37).

Dans le cas des facteurs infectieux, il peut s'agir d'infections sévères bactériennes, du type salmonellose ou brucellose, ou encore parasitaire, du type paludisme, qui peuvent mener à une consommation accélérée des PN dans les tissus, d'autres infections virales peuvent marginaliser jusqu'à 80% des PN.

On a décrit d'autres facteurs menant à des neutropénies par excès de margination des PN, observé le plus souvent chez les noirs, ou la neutropénie peut être profonde mais totalement asymptomatique et la moelle normale. Ou bien une neutropénie liée à un hypersplénisme et à une maladie hépatique avec hypertension portale, ou la neutropénie est modérée asymptomatique avec une moelle normale (38).

II. Caractéristiques de la population étudiée

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.

1. Épidémiologie :

La neutropénie fébrile est un événement fréquent du traitement des pathologies cancéreuses par chimiothérapie (39), Elle induit une prise en charge, comprenant toujours une prescription antibiotique (40), souvent une hospitalisation en isolement et parfois une admission en réanimation

Les données de la littérature en termes d'épidémiologie sont très variables et hétérogène en fonction des sources de données utilisées et de la population étudiées (41)

La neutropénie prédispose les patients à un risque d'infection, sévère et rapidement progressive. 48 à 60% des patients ayant une neutropénie fébrile ont une infection patente ou occulte, 20% des patients avec un taux de PNN ≤ 100 éléments/mm³ sont à risque de développer une septicémie (15,16).

La mortalité est de 5 % chez les patients avec une tumeur solide (1 % chez les patients à faible risque). Elle est cependant respectivement de 18 % et 5 % en cas de bactériémie Gram-négatif et Gram-positif (42).

2. Age :

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

Dans notre série l'âge des patients se situe entre 29ans et 80 ans avec une moyenne de 52 ans.

En France une série du CHD Vendée la moyenne d'âge était de 62 ans (43) allant de 20 à 86 ans.

Et dans l'étude du Sophie JOUSSAIN Université de LIGAMOS L'âge moyen de la série des patients est de 59,1 ans tous sexes confondus, le patient le plus jeune a 20 ans, tandis que le plus âgé a 84 ans (44)

Dans la série tunisienne l'âge moyen était de 34 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 75 ans (45)

L'étude marocaine du CHU de Rabat en 2017 a montré une moyenne d'âge de 53 ans (46).

Dans une étude publiée en 2017 réalisée au sein du CHU de Brest en 2014 incluant 123 patients exclusivement d'hématologie la moyenne était de 58 ans (43).

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

Série	Moyenne	Intervalle
Mappoura et al. 2017 (CHD Vendée) [43].	62	20-86
Joussain et al. 2019 (Université Ligamos) [44].	59,1	20-84
Gharbi et al. 2008 (CHU Tunis) [45].	34	6-75
Ghannam et al. 2017 (CHU Rabat) [46].	53	-
Le Clech et al. 2014 (CHU Brest) [43].	58	
Notre série	52	29-80

3. Pathologie sous jacente :

L'incidence et la gravité des neutropénies fébriles s'accroissent lors la prise en charge de pathologies hématologiques, notamment avec le traitement d'une LAL ou d'un lymphome. Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines. La chimiothérapie des tumeurs solides, en revanche, entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours) et donc ces dernières sont moins susceptibles de favoriser la survenue de l'infection (48)

Une étude Française en 2017 a montré que les pathologies les plus fréquentes sont le cancer du sein (27%), les cancers digestifs (20%), le cancer du poumon (13%). Les pathologies hématologiques les plus fréquentes sont le lymphome non hodgkinien B de haut grade (26%), la maladie de Hodgkin (17%), les LLC/lymphomes non hodgkiniens lymphocytiques (17%) et le myélome multiple (12%). (43)

Dans notre étude on note que la fréquence de survenu d'épisode de NPF chez les malades présentant une hémopathie maligne est un peu élevé (60%) : LA 26,66%, Lymphome 16,67%, MM

13,34% et LMC 3,34% par rapport à ceux présentant une tumeur solide (40%) : Cancer du sein 13,34%, cancer du colon 16,66% et enfin cancer du poumon dans 10% des cas.

4. Episode de neutropénie fébrile :

Un patient peut faire un ou plusieurs épisodes fébriles, la fréquence de la survenue de ces épisodes fébrile est variable d'un patient à l'autre, et selon le schéma thérapeutique. En effet, la fréquence de la survenue de NPF reste importante selon les résultats obtenus par les différentes séries de patients traités dans les centres spécialisés, que ce soit dans les pays développés, en voie de développement ou le tiers monde.

Deux études françaises; une menée par l'institut Bergonié de Bordeaux en 2009, [(9) et l'autre au niveau du CHD Vendée en 2017, (43) ont montré que 234 patients pour la première sur un effectif de 504 et 49 patients pour la deuxième sur un effectif de 65 ont fait au moins un épisode de NPF soit des incidences de 46% et 66% respectivement.

Une étude menée par une équipe tunisienne au CHU Farhat Hached de Sousse en 2008. Incluant 200 épisodes sur un effectif de 128 a montré que 72% des patients ont eu plus de deux épisodes de NPF (45).

Au Maroc une étude menée au CHU de RABAT en 2017. Sur 99 patients a montré que 17,2 % des patients ont déjà présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile chimio induite (46).

Dans notre série on note que 10 cas ont présenté en moins un épisode antérieur de NPF soit 33,33% des patients alors que 66,67% des patients ont présentait la première épisode.

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

Série	1 seul épisode de NPF	>1 épisode de NPF
Mappoura et al. 2017 (CHD Vendée) [43].	34%	66%
Dutronc et al. 2009 (Institut de Bordeaux) [49].	54%	46%
Gharbi et al. 2008 (CHU Tunis) [45].	28%	72%
Ghannam et al. 2017 (CHU Rabat) [46].	82,8%	17,2%
Notre série	66,67	33,33%

III. Facteurs de risque de neutropénie fébrile

Tout épisode de neutropénie expose au risque d'une infection bactérienne ou fongique, qui sont liés à la pathologie cancéreuse et ses traitements d'une part, et au patient (facteurs individuels) d'autre part. Ce risque croît avec : La profondeur et la durée de l'épisode de neutropénie. Si la durée est supérieure à une semaine, le risque d'infection fongique et virale est majoré (50). Par ailleurs 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. 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 16)

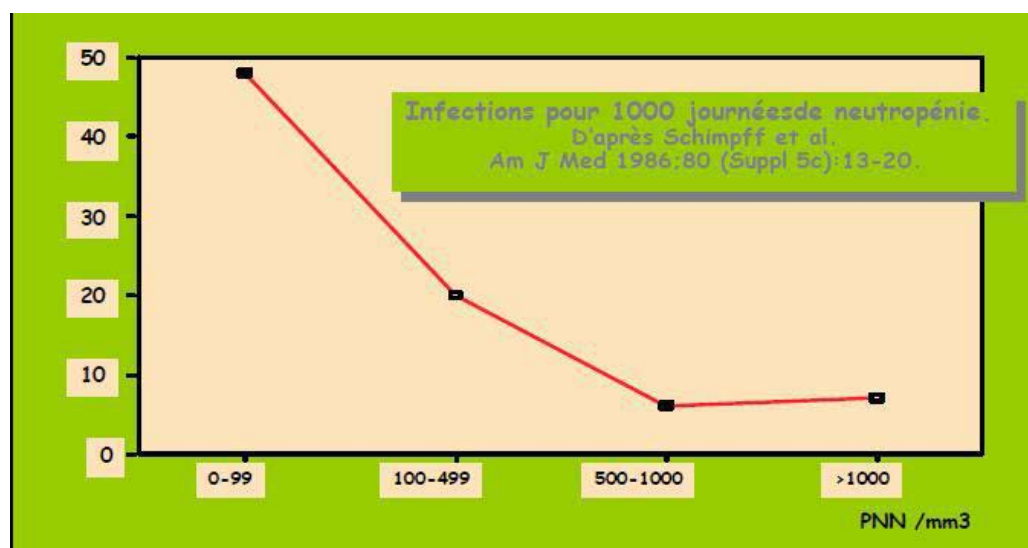


Figure 16 :Le risque infectieux selon le taux de PNN

- Ces éléments sont en lien avec :

La pathologie sous-jacente et les comorbidités propres au patient (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, cardiaque, le diabète), l'état général et l'Age du patient.

L'immunodépression et le type de chimiothérapie utilisés :

Tableau IX: Répartition des médicaments et leur risque de NPF

Haut risque > 20%	Risque Intermédiaire 10-20%	Risque bas < 10%
topotécán IV ; carboplatine- Docetaxel ; cisplatine - Etoposide	carboplatine-Etoposide ; CAV ; cisplatine- Paclitaxel; cisplatine-docetaxel ; cisplatine - Vinorelbine	docetaxel ; carboplatine- paclitaxel (Bevacizumab) ; cisplatine-gemcitabine

- Pour la grande majorité des chimiothérapies en pratique courante, l'incidence des NPF varie entre 5 et 40% (51,52). 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 (53)
- Les corticoïdes : utilisés dans certains protocoles thérapeutiques en adjuvant par exemple.
- Les antithyroïdiens de synthèse, Sulfamides, Antalgiques, Anti-inflammatoire. (figure17)

Les neutropénies fébriles en réanimation

Antalgiques et anti-inflammatoires	Antithyroïdiens de synthèse
<input type="checkbox"/> noramidopyrine (Novalgine, Pyréthane, Viscéralgine forte, Salgydal, Optalidon) <input type="checkbox"/> fénoprophène (Nalgésic) <input type="checkbox"/> kétoprofène (Profénid) <input type="checkbox"/> ibuprofène (Brufen, Advil, Nurofen) <input type="checkbox"/> acide méfénamique (Ponstyl) <input type="checkbox"/> indométacine (Indocid) <input type="checkbox"/> phénylbutazone (Butazolidine) <input type="checkbox"/> oxyphénylbutazone (Tanderil) <input type="checkbox"/> sels d'or (Allochrysrine) <input type="checkbox"/> diclofénac (Voltarène) <input type="checkbox"/> étodolac (Lodine) <input type="checkbox"/> Colchicine	<input type="checkbox"/> carbimazole (Néomercazole) <input type="checkbox"/> benzylothiouracile (Basdene)
Antibiotiques	Médicaments cardiovasculaires
<input type="checkbox"/> Pénicillines : pénicilline, ampicilline, amoxicilline, oxacilline, méticilline, carbénicilline, ticarcilline, pipéracilline <input type="checkbox"/> Céphalosporines : céfotaxime, céfalotine, céfalexine <input type="checkbox"/> Chloramphénicol <input type="checkbox"/> Acide fusidique <input type="checkbox"/> Vancomycine	Antiarythmiques <input type="checkbox"/> ajmaline, disopyramide (Rythmodan) <input type="checkbox"/> quinidine (Longacor, Natisédine) <input type="checkbox"/> procainamide (Pronestyl) <input type="checkbox"/> flécainide (Flécaïne) Anti-hypertenseurs <input type="checkbox"/> captopril (Lopril), <input type="checkbox"/> diazoxide (Hyperstat) Bêta-bloquants <input type="checkbox"/> propranolol (Avlocardyl) Diurétiques <input type="checkbox"/> acétazolamide (Diamox) <input type="checkbox"/> hydrochlorothiazide (Modurétic) <input type="checkbox"/> spironolactone (Aldactone) Vasoprotecteurs <input type="checkbox"/> dobésilate de calcium (Doxium) Antiagrégants <input type="checkbox"/> ticlopidine (Ticlid) <input type="checkbox"/> clopidogrel (Plavix)
Antifongiques	Médicaments neurologiques
<input type="checkbox"/> Flucytosine (Ancotil) <input type="checkbox"/> Terbinafine (Lamisil)	Anticonvulsivants <input type="checkbox"/> phénytoïne (Di-Hydan) <input type="checkbox"/> éthosuccimide (Zarontin) <input type="checkbox"/> carbamazépine (Tégréтол) <input type="checkbox"/> valproate (Dépakine) Anxiolytiques <input type="checkbox"/> chlordiazépoxide (Librium) <input type="checkbox"/> diazépam (Valium) <input type="checkbox"/> méprobamate (Équanil) Antidépresseurs <input type="checkbox"/> imipramine (Tofranil) Neuroleptiques <input type="checkbox"/> clozapine (Leponex) <input type="checkbox"/> olanzapine (Zyprexa) <input type="checkbox"/> chlorpromazine (Largactil) <input type="checkbox"/> lévomépromazine (Nozinan) <input type="checkbox"/> clomipramine (Anafranil)
Sulfamides	
Hypoglycémisants <input type="checkbox"/> chlorpropamide (Diabinese) <input type="checkbox"/> tolbutamide (Dolipol) Antibactériens <input type="checkbox"/> sulfasalazine (Salazopyrine) <input type="checkbox"/> triméthoprim-sulfaméthoxazole (Bactrim, Eusaprim) Diurétiques	
Antiviraux	
<input type="checkbox"/> zidovudine (Retrovir) <input type="checkbox"/> ganciclovir (Cymévan) <input type="checkbox"/> aciclovir (Zovirax)	
Anti-acides	Antipaludéens
<input type="checkbox"/> cimétidine (Tagamet) <input type="checkbox"/> ranitidine (Ranplex, Azantac) <input type="checkbox"/> famotidine (Pepdine) <input type="checkbox"/> oméprazole (Mopral, Zoltum)	<input type="checkbox"/> quinine, pyriméthamine (Fansidar) <input type="checkbox"/> amodiaquine (Flavoquine) <input type="checkbox"/> hydroxychloroquine (Plaquénil) <input type="checkbox"/> proguanil (Paludrine)
Autres :	
allopurinol (Zyloric), lévamisole (Solaskil), D-pénicillamine (Trolovol), dapsone (Disulone), aminoglutéthimide (Orimétène), flutamide (Eulexine)	

Figure 17 : Principaux médicaments pouvant être responsable d'agranulocytose

Schématiquement, les patients à risque élevé de complications infectieuses sévères présentent les critères suivants : (54)(TableauX)

- Une neutropénie prolongée, supérieure à dix jours ;
- La présence des comorbidités suivantes : hypotension ; désorientation, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, mucite sévère, pathologie abdominale ;

- Un cancer non contrôlé par le traitement.

Inversement, les patients à risque faible sont ceux ayant une neutropénie attendue d'une durée inférieure à sept jours, sans comorbidités et un cancer contrôlé.

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

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

Le plus souvent, l'hyperthermie est le seul signe d'infection, puisque les processus d'inflammation ainsi que les signes cliniques sont très souvent atténués.

D'autres facteurs intrinsèques peuvent également impacter dans la survenue d'une NF : le stade de la maladie, les antécédents de NF, l'absence d'antibioprophylaxie ou de facteurs de croissance.

IV. Etiologies de la NPF :

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

- Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) : Elles correspondent à la présence d'un ou plusieurs micro-organismes accompagnés ou non de foyers infectieux cliniques. Elles sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies/fongémies, et les foyers infectieux périphériques microbiologiquement documentés.
- Les fièvres cliniquement documentées (FCD) : Elles sont définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation. Ceci peut être dû à diverses raisons telles que l'utilisation d'une prophylaxie antimicrobienne qui peut rendre les cultures négatives, ou une réponse inflammatoire atténuée qui peut entraîner de faibles échantillons et des prélèvements insuffisants (par exemple, expectoration) pour la culture.
- Les fièvres d'origine inexplicée ou indéterminée (FOI) : Elles correspondent à la présence d'une fièvre récente et isolée, en l'absence de foyer clinique après un examen clinique minutieux et en l'absence de germe isolé après des prélèvements réalisés d'une façon systématique. (55,56)

Classiquement, dans la littérature, la répartition est de 30% de documentation microbiologique, 10% de fièvre cliniquement documentée et 60% d'étiologie indéterminée (2).

Tableau XI : Les étiologies de la NPF

Neutropénie fébrile	Diagnostic	Patients %
D'origine indéterminée	Pas de foyer, pas de germe	60
Cliniquement documentée	Foyer(s) +/- germe(s)	10
Microbiologiquement documentée	Pas de foyer, germe(s) retrouvé(s)	30

Dans notre étude la répartition est de 30% de fièvre microbiologiquement documentée, 30% de fièvre cliniquement documentée sans identification microbiologique et 40% de fièvre d'étiologie indéterminée.

Tableau XII : Etiologies de la NPF dans les séries

Série	FCD	FMD	FDI
Mappoura et al. 2017 (CHD Vendée) [43].	29%	32%	39%
Ghannam et al. 2017 (CHU Rabat) [46].	29,5%	21%	49,5%
Masmoudi et al. 2015 (CHU Tunis) [56].	34%	17%	49%
Le Clech et al. 2014 (CHU Brest) [43].	44%	21%	35%
Gharbi et al. 2008 (CHU Tunis) [45].	78%	12%	10%
Notre série	30%	30%	40%

V. Manifestations cliniques

1. Identification des groupes à risque :

L'évaluation du risque de développer une infection sévère ou des complications (défaillances viscérales), est une étape importante, car elle permet de déterminer la prise en charge optimale. Le but étant de distinguer les patients à faible risque qui pourront bénéficier, d'un traitement ambulatoire (16, 57, 58)

Les différentes études prospectives ont permis d'identifier des facteurs de bas risque de complication sévère chez le patient neutropénique notamment (59–60)

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

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,
- Les troubles neurologiques ou mentaux(61,62).

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. (16)

Les groupes 1, 2 et 3 correspondent à des groupes à haut risque avec 33 % de complications secondaires et 10 % de mortalité, le groupe 4 correspondant à un groupe à bas risque avec 5% de complications secondaires et aucun décès. Cette classification manque de sensibilité (environ 30%) (16).

Le score semblant le plus adapté à la pratique clinique est celui développé par le MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)(Annexe 3) 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 est de 91%, sa spécificité de 68% et sa sensibilité de 71% (63). 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 (64–65). La raison des sous-utilisations actuelles de ce score mériterait des enquêtes permettant d'identifier les éventuels obstacles à la diffusion de cet outil.

L'inconvénient de l'ensemble de ces scores c'est qu'ils ne prennent pas en compte plusieurs facteurs de risques : type d'infection (Pulmonaire, cutanée ...), profondeur et durée de la neutropénie, présence ou non de mucite, dysfonction ou défaillance viscérale, critères socio-économiques (Isolement, accès aux soins, environnement ...)(16).

Le score Clinical Index of Stable Fébrile Neutropenia (CISNE) (Annexe 4) permet de définir trois groupes de patients :

Bas risque : Score 0

Intermédiaire : score 1–2

Haut risque : score \geq 3

Des études récentes ont montré que les scores MASCC et CISNE ont tous les deux une valeur discriminatoire raisonnable pour prédire les patients atteints de neutropénie fébrile à faible risque. Les scores de risque doivent être utilisés conjointement avec le jugement clinique pour l'identification des patients aptes à la gestion ambulatoire de la fièvre neutropénique.

L'IDSA retient comme faibles facteurs de risque de développer une infection sévère (15)

- Sortie de neutropénie attendue < 10 jours ;
- Signes de sortie d'aplasie ;
- Absence de signes physiques ;

Les neutropénies fébriles en réanimation

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

2. Evaluation clinique :

En cas de neutropénie fébrile, l'infection et/ ou le germe sont rarement documentés. Ceci explique l'intérêt de l'anamnèse, de l'évaluation clinique et des examens complémentaires afin d'identifier la (les) source(s) d'infection et d'administrer rapidement l'antibiothérapie (ATB) empirique la plus appropriée, voire de discuter un geste chirurgical dans certaines situations (ablation de matériel exogène infecté ou autre contrôle de la source infectieuse) le délai d'initiation de l'antibiothérapie chez les patients ayant des signes de sepsis sévère ou de choc septique étant primordial, tout retard à cette initiation étant générateur d'une hausse de la mortalité en réanimation.(66).

Depuis février 2016 les concepts de sepsis et de choc septique ont été redéfinis suite à la publication par l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et la SCCM (67):

Le **sepsis** est une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection, défini soit par un score SOFA \geq à 2 (Annexe 5), soit par une augmentation de plus de 2 points de ce score si la dysfonction d'organe était présente avant l'infection.

Le **choc septique** quant à lui, est défini comme un sepsis nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne \geq à 65 mmHg; associé à une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L malgré la correction d'une hypovolémie.

Le **Sepsis « non compliqué »** est l'association d'une infection suspectée ou avérée et d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique, nécessitant au moins 2 critères parmi les suivants :

- Une température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 35,5^{\circ}\text{C}$;
- Une tachycardie > 90 bpm/min;
- Une tachypnée > 20 cycles /min ou une $\text{paco}_2 < 32$ mmhg;
- Un taux de leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$.

Le **Sepsis sévère** est un sepsis associé à une ou plusieurs dysfonction(s) d'organe(s) parmi les suivantes:

- Hémodynamique avec une pression artérielle systolique < 90 mmhg (ou diminuée de 40 mmhg) ou diastolique < 70 mmhg ou un taux de lactates > 2 mmol/L ;
- Neurologique avec un score de Glasgow < 13 ;
- Rénale avec une créatinémie > 175 $\mu\text{mol/l}$ ou une oligurie < 30 ml/h;
- Respiratoire avec une $\text{pao}_2/\text{fio}_2 < 250$ mmhg;
- Hépatique avec une bilirubinémie > 2 mg/dl.

La fièvre est souvent la principale, voir la seule manifestation de l'infection. Des signes fonctionnels ou physiques mineurs peuvent être révélateurs d'une infection déjà évoluée.

Les neutropénies fébriles en réanimation

Dans notre série, la fièvre cliniquement documentée est objectivée chez 30 % des cas, les manifestations respiratoires représentent chez 35,5% des cas de fièvre cliniquement documentées dont 5 cas ont présenté un choc septique d'emblée. Les signes digestifs sont retrouvés chez 20% des cas de FCD, les manifestations ORL ont présenté 27% des infections cliniquement documentées, les signes cutanés d'infection sont présents chez 15,5%, Les signes urinaires présente 2% des infections cliniquement documentées.

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 XIII: Fréquence des foyers cliniques selon les études.

Foyer clinique	Ghannam et al(CHU Rabat) [46].	Mappoura et al (CHD Vendée) [43].	Gharbi et al (CHU Tunis) [45].	Notre étude
Respiratoire	14,5%	38%		35,5%
Digestive	51%	15%	12%	20%
ORL	2%	6%	47%	27%
Cutané	12%	18%	5,7%	15,5%
Urinaire	14,5%	15%		2%

VI. Evaluation paraclinique

1. Hémogramme :

La neutropénie est une anomalie biologique. Après un examen clinique, le bilan biologique de première intention est l'hémogramme (ou de façon systématique), permettant ainsi de faire une numération formule sanguine sur automate des leucocytes confirmé par un comptage manuelle (au microscope) sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (19), Il permet d'objectiver la neutropénie et sa profondeur (68).

L'agranulocytose est la disparition des polynucléaires neutrophiles sanguins. Elle est d'ordinaire étendue aux neutropénies profondes, inférieures à $0,5 \times G/L$. Un tableau infectieux d'installation très brutale et inopinée, est révélateur.

Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée, un risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) va venir se surajouter au risque bactérien. Une mesure consistera en leur hébergement en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux laminaire) dès l'installation des cytopénies afin de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure.

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 (69).

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

TableauXIV: Grade OMS pour PNN

Grade OMS	0	1	2	3	4
Valeur des PNN (103 élément/mm ³)	> 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 0,9	0,5 à 0,9	< 0,5

La durée de la neutropénie est 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 (70).

Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, le risque est donc plus important avec une neutropénie prolongée. On estime (études menées par the National Cancer Institute), que les patients dont le nombre de PNN est inférieur à 1000 élément/mm³ pendant 3 semaines environ vont certainement développer une infection, une fois installée, la durée de la neutropénie influencera considérablement la réponse au traitement (71).

Le risque d'infection est d'environ 12% lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 1000 élément/mm³ durant une semaine, il atteint 28% si le nombre de PNN est inférieur à 100 élément/mm³ et 100% si cette neutropénie persiste plus de quatre semaines (38).

Dans notre série, le taux de PNN à l'admission varie entre 60 et 1150 élément/mm³ et la durée moyenne de la neutropénie est de 5,6 jours.

Selon la classification OMS, 76,67% des épisodes neutropéniques sont classés stade 4 (neutropénies sévères) et 20% des épisodes neutropéniques sont classés stade 3 (neutropénies modérées) alors que seule 3,33% des épisodes neutropéniques sont classés stade 2 (neutropénies légères).

2. Hémoculture :

En absence d'autre explication, les cliniciens devraient considérer que la fièvre chez un patient neutropénique est le résultat d'une infection. D'où la nécessité d'une démarche diagnostique initiale optimisée offrant un maximum de chances d'établir un diagnostic clinique et microbiologique qui va orienter le choix thérapeutique et l'évaluation du pronostic (72).

L'IDSA propose dans ses recommandations actualisées en 2018, la réalisation d'au moins 2 prélèvements d'hémocultures à partir de deux sites différents, aussi bien sur du sang périphérique qu'au niveau de la lumière de la VVC. Pourtant, Panel et al reconnaît que certains

Les neutropénies fébriles en réanimation

centres peuvent modifier cette pratique et se limiter à des cultures périphériques étant donné le risque de faux positifs dans les hémocultures prélevées à partir d'une VVC (72).

Dans notre contexte, les hémocultures sont réalisées sur des prélèvements périphériques, et occasionnellement sur la VVC lorsque celle-ci est implantée chez le malade. Les prélèvements sont effectués sans délai, dès l'admission du patient en réanimation, et sont répétés jusqu'à l'obtention d'une documentation microbiologique ou jusqu'à l'installation de l'apyrexie (73).

Concernant l'identification microbiologique, la proportion de bactériémies retrouvée est de 46,66% dans notre étude, les BGN étant majoritaire soit 52,3% des cas, les BGP sont retrouvés chez 38% des cas, et 9,7% des cas c'était des champignons.

La proportion de Gram négatif retrouvée dans notre travail reste cohérente avec la notion d'augmentation constante du taux de BGN sur les dernières années ; notamment celle de l'E. Coli, présente dans 28,5% des identifications bactériémiques de notre travail.

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

Série	Bactérie Gram +	Bactérie gram -	Champignons
Gharbi et al.2008 (CHU Tunis) [45].	50%	42%	8%
Masmoudi et al.2015 (CHU Tunis) [56].	26%	74%	-
Mappoura-Tyran et al.2017 (CHD Vendée) [43].	31%	69%	-
Le Clech et al.2014 (CHU Brest) [43].	39,2%	60,8%	-
Harif et al, 1988[8].	25%	74%	1%
Ghannam et al.2017 (CHU Rabat) [46].	46%	54%	-
Notre série	38%	52,3%	9,7%

3. Marqueurs biologiques de l'infection

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

Jimeno et Coll. a étudié la relation entre la valeur de la PCT et la survenue d'un échec de traitement. Il a déterminé que la proportion des patients présentant un taux de PCT supérieur à 0,5 ng/ml était plus importante chez les patients en échec de traitement ; avec une sensibilité de 70 % au seuil de 0,5 ng/ml (74).

De son côté, Persson et Coll. considère qu'il n'y a pas de risque d'aggravation si la PCT reste inférieure à 0,4 ng/ml durant 3 jours de suite. Cette étude a également montré des taux de PCT significativement plus élevés chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer (75).

Une étude Marocaine faite à Fes montrait que parmi les 13 patients ayant une PCT positives 5 sont décédés (76) et donc l'étude de la valeur de PCT et sa cinétique au cours de l'évolution du malade, semble avoir un avenir prometteur en termes de pronostic et de prédiction de l'évolution des patients neutropéniques fébriles (46)

Dans notre étude la PCT est faite chez 10 cas parmi eux 4 cas sont décédés.

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

étudié comme marqueur possible d'inflammation et d'infection chez des patients cancéreux, bien que différentes études aient démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre la concentration médiane de CRP chez les patients infectés admis en réanimation et la concentration médiane de CRP chez les patients atteints de cancer (77).

Dans notre étude la CRP était hautement élevée (>100mg/l) chez 24 patients soit 80% des cas.

4. L'imagerie :

L'imagerie peut être utile pour prédire l'étiologie de certaines infections pulmonaires et, ainsi, peut assurer un traitement adapté (78).

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.

Une étude menée par la société allemande en 2015 a montré que les radiographies thoraciques conventionnelles montrent des anomalies chez moins de 2% des patients neutropéniques fébriles sans signes cliniques évoquant une infection des voies respiratoires inférieures, alors que chez les patients avec fièvre persistante (>48h) environ 10% ont des anomalies radiographiques tandis que le scanner thoracique permet de mettre en évidence un foyer infectieux chez environ 50% des patients (79).

Dans notre étude un foyer pulmonaire est trouvé chez 20 cas soit 80% des cas, il s'agit d'un syndrome alvéolaire, une pneumopathie interstitielle et un épanchement pleural.

VII. Ecologie microbiologique chez neutropénique :

Les bactéries sont responsables de la majorité des infections chez le neutropéniques. Les infections fongiques, surviennent quant à elles dans les neutropénies de longue durée, ou chez les patients ayant eu une antibiothérapie à large spectre et sont responsables d'infections secondaires. Les infections virales sont rares (15).

1. Les Infections bactériennes

Les germes ne sont retrouvés que dans environ 30% des neutropénies, et dans 95% des cas, dans les hémocultures. Les principaux germes, responsables des infections les plus graves, sont les entérobactéries à Gram – (BGN)(80). Dans la majorité des cas, les bactériémies à BGN surviennent chez des patients porteurs de cathéters veineux centraux. Ces dispositifs constituent des surfaces auxquelles les bactéries vont pouvoir adhérer, pour y former des biofilms et constituer des foyers septiques persistants peu accessibles aux antibiotiques.

Chez les patients neutropéniques, ces bactéries sont le plus souvent responsables de colonisation, mais plus rarement d'authentiques infections (urinaires, cutanées, septicémiques). Les infections à germes à gram + (BGP), auparavant rares, sont de plus en plus fréquentes. Ceci est dû d'une part à l'utilisation de chimiothérapies agressives responsables de lésions de la muqueuse buccale offrant une porte d'entrée aux streptocoques, et d'autre part aux dispositifs intraveineux qui rompent la barrière cutanée, favorisant les infections à staphylocoques aureus (Tableau 15) (57)

Ces micro-organismes sont responsables d'infections dont le mauvais pronostic est lié au terrain sous-jacent. Ils doivent donc impérativement être identifiés car ils nécessitent une antibiothérapie adaptée.

TableauXVI: Principaux germes incriminés dans les NF

Coloration de gram	Germes
Gram +	Staphylocoque Coagulase Staphylocoque Aureus Streptocoque Viridans Streptocoque Pneumoniae Entérocoque
Gram –	Escherieshia Coli Klebsiella Pseudomonas Aeruginosa

2. Les Infections fongiques

La neutropénie fébrile est une situation à haut risque d'infection fongique. Les facteurs de risque associés sont l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, la corticothérapie, un âge avancé, l'intensité de la chimiothérapie, la présence d'une voie centrale et le stade de la maladie (81). Les infections fongiques sont essentiellement représentées par les candidoses et les aspergilloses (Tableau 16). Les espèces du genre *Candida* sont fréquemment retrouvées dans les voies digestives et le tractus urogénital. La colonisation muqueuse à *Candida albicans* peut concerner jusqu'à 80% des patients hospitalisés, significativement plus élevée que chez les sujets sains (2-37 %). Même si la colonisation n'est pas une preuve d'infection, elle semble être souvent l'étape initiale du développement des infections candidosiques, notamment pour *Candida albicans* et *Candida tropicalis* dont le pouvoir d'adhérence est élevé. Le typage moléculaire a permis de démontrer que chez 90 % des patients neutropéniques, les souches infectantes étaient identiques aux souches colonisantes antérieures. Les candidats les plus fréquemment retrouvés sont *Candida albicans* suivi de *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis*.

Tableau XVII: Principaux agents pathogènes chez le patient neutropénique

Type de Germes	Germes
Bactéries	Entérobactéries (E. Coli, Klebsiella) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Staphylocoques spp. (aureus, epidermidis) Streptocoques spp. (pyogènes, pneumoniae, viridans Entérocoques faecalis /faecium, <i>Corynebacteriesspp</i>
Levures et champignons	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. Mucormycosis
Virus et parasites	Rares

VIII. Prise en charge thérapeutique

L'admission en réanimation d'un patient neutropénique fébrile coïncide souvent avec l'apparition d'une défaillance d'organe et/ou la persistance de la fièvre en dépit d'une antibiothérapie empirique initiée depuis plusieurs jours.

En pratique, outre le traitement des défaillances d'organe, le réanimateur doit réévaluer l'état du patient, tenter de documenter l'infection de la façon la plus exhaustive possible, discuter une modification de l'antibiothérapie et limiter l'utilisation des médicaments néphrotoxiques (82). Chez les neutropéniques présentant une détresse respiratoire aiguë (15) ou un choc septique (83), l'absence de diagnostic étiologique est un facteur indépendant de mortalité.

La persistance d'une fièvre chez le patient neutropénique peut être liée à plusieurs facteurs :

- Foyers bactériens profonds (endocardite, abcès),
- Infections fongiques occultes, bactéries multi résistantes, infections atypiques (toxoplasmose, mycobactéries, germes à croissance difficile, virus),
- Réponse lente au traitement antibiotique,
- Causes non infectieuses,
- Fièvre spécifique,
- Maladie du greffon contre l'hôte,
- Atélectasies,
- Phlébite,
- Embolie pulmonaire,
- Transfusion,
- Concentrations sériques ou tissulaires d'antibiotiques infra thérapeutiques

1. Traitement curatif :

1.1. Délai d'introduction de l'antibiothérapie :

Plusieurs études se sont intéressées au « Time to antibiotic administration » et à son impact sur la mortalité des patients en neutropénie fébrile et non pas été en mesure de préciser le délai optimal maximal d'administration de l'antibiothérapie dans ce contexte.

Selon Dellinger et Coll et Rolston et coll, (84,85), le traitement antibiotique doit être administré dans un délai maximal de 60 min après le diagnostic de NF. Cette recommandation (84) précise que l'antibiothérapie doit comporter une bêta lactamine à large spectre couvrant la pseudomonas.

Regis et Coll, (86) (2014) dans une cohorte prospective (307 cas, 169 patients) évaluant l'impact du délai d'administration de l'antibiothérapie chez des patients cancéreux admis pour une NPF post chimiothérapie, ont mis en évidence dans une régression logistique suivant le modèle de Cox, que ce délai était un acteur indépendant de mortalité à 28 jours. Ils ont défini d'après leur série, que tout retard d'une heure, augmentait le risque de mortalité de 18 %.

De plus, l'administration de l'antibiotique dans un délai de 30 min, réduisait le taux de mortalité de 18,1% à 3,0 % (76). A l'image de ces résultats, de nombreux centres d'oncologie préconisent pour une administration de l'antibiothérapie dans un délai obligatoirement inférieur à 60 min (87,88)

1.2. Choix de la molécule :

La composition de la thérapie antibactérienne empirique initiale pour la neutropénie fébrile représente probablement la question la plus importante du traitement, en raison de l'augmentation mondiale des infections dues aux bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Il est logique de supposer que les traitements suggérés ne peuvent pas convenir à toutes les situations et à tous les hôpitaux, mais des essais cliniques et des recommandations sont nécessaires pour réduire la diffusion des pathogènes résistants et améliorer la gestion de ces infections (89)

L'identification de patients à haut 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 un peu bas (30–60%) que ceux chez des malades à bas risque (60–90%). 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).

Les patients présentant à l'admission un risque de complication élevé, soit défini par le MASCC score, soit jugé par le médecin en charge, doivent être hospitalisés pour recevoir un traitement antibiotique à large spectre (2, 85,90,84).

En dehors du MASCC score, il existe également d'autres facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation du patient ; une neutropénie estimée de durée prolongée (> 7 jours) et profonde (PNN < 100 élément/mm³), la présence de comorbidités, l'âge avancé du patient (> 60 ans), l'hypotension, la présence de signes de pneumonie, l'apparition d'une douleur abdominale nouvelle, la présence de signes de mucite, des signes d'insuffisance hépatique ou rénale ou la présence de symptômes neurologiques. Ces patients doivent également bénéficier d'une prise en charge hospitalière (2).

Les critères de sélection de l'antibiothérapie empirique initiale sont proposés comme suit (48)

- Être à large spectre
- Avoir une forte activité sur les BGN et en particulier le Pseudomonas (en raison de sa gravité immédiate qui engage le pronostic vital sans délai à la différence des CGP)
- Être rapidement bactéricide
- Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique
- Limiter l'émergence de résistances

- Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital et du service quand la neutropénie survient à l'hôpital.
- Tenir compte de la toxicité possible de l'accumulation de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'antibiothérapie (néphrotoxicité)

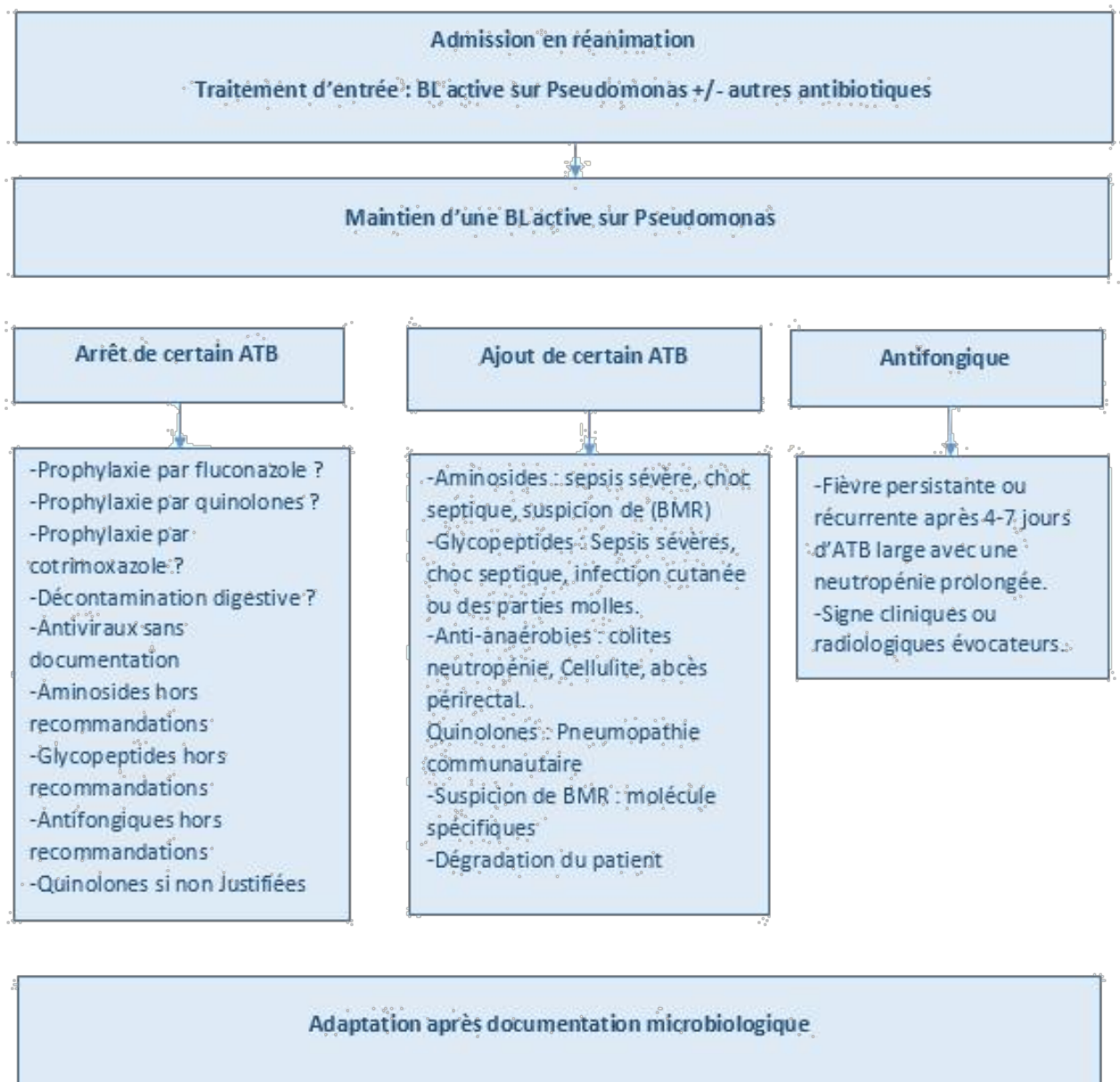


Figure 18: Possibilité de modification de l'antibiothérapie initiale d'un patient neutropénique fébrile admis en réanimation

Quatre classes pharmacologiques d'antibiotiques peuvent être utilisées :

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

Tableau XVIII: Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF en première ligne

Traitements	Avantages	Inconvénients
β lactamine (monobactam exclu) +aminoside	Efficacité démontrée, large spectre, synergie, rapidité de la bactéricidie	Peu d'activité sur certains CGP pour certaines β lactamines, toxicité potentielle des aminosides
β lactamine+fluoroquinolone -aztréonam+aminoside -fluoroquinolone+aminoside	-en cas d'IR -en cas d'allergie aux β lactamines	Association à un glycopeptide nécessaire pour couvrir les CGP
β lactamine+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

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

1.3. Stratégie pratique :

L'antibiothérapie de référence chez le patient neutropénique fébrile est l'association d'une bêtalactamine à un aminoside. 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 heures.

En cas de persistance de la fièvre au bout de 48 heures 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) associée à un aminoside (Amikacine) Si toujours pas d'amélioration après 48 heures, un glycopeptide (Vancomycine) peut être rajouté pour couvrir les CGP. Les glycopeptides sont démarrés d'emblée si une infection du cathéter est suspectée ou juste après les premières 48 heures.

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.

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 statut des hémocultures. Les infections à Candida sont au premier rang des infections fongiques chez le patient neutropénique, responsables de candidémies ou d'infections viscérales sévères, de diagnostic et de traitement souvent difficiles.

Dans notre série, une bi-antibiothérapie IV initiale a été instaurée chez tous les patients neutropénique fébrile dès leur admission, une association C3G et Aminoside chez 80% des cas, alors que dans 20% des cas il s'agissait de l'association amoxicilline acide-clavuniquique et Quinolone.

Un changement de cette association par une céftazidime + amikacine était nécessaire devant une persistance de la fièvre chez 50% des cas (15 cas). Notons que, 24 cas, ont bénéficié d'un troisième antibiotique, soit une trithérapie de première ligne, il s'agissait d'un métronidazol chez 4 cas devant une diarrhée invasive mucite sévère, et d'un macrolide dans 20 cas devant la symptomatologie respiratoire.

Après réévaluation du traitement initiale, le recours aux glycopeptides (targocide ou vancomycine) a été nécessaire dans 18 cas soit 60% 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.

L'ajout d'un imipénème était nécessaire dans 6 cas soit 20% des épisodes, après les résultats de l'antibiogramme.

Le recours à une quinolone s'est avéré nécessaire au cours de 5 épisodes.

Un traitement antifongique a été utilisé chez 66,66% des cas, soit au cours de 20 épisodes devant une mucite buccale, une mycose du siège étendue ou après isolement d'un champignon à l'hémoculture.

Dans la littérature, les protocoles et les stratégies thérapeutiques différentes d'un centre à l'autre, par exemple Innes et Coll. ont comparé 2 protocoles d'antibiothérapie Oral (amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine) VS Traitement intraveineux (Piperacilline + Gentamicine), et ont montré une efficacité comparable avec une durée moyenne d'hospitalisation moindre dans le groupe ayant reçu le traitement per os (91)

Dans une autre étude, Freifield et Coll. ont trouvé une efficacité comparable entre association per os vs ceftazidime intraveineux (92).

Kern et Coll. ont confirmé cette efficacité, qui comparait l'amoxicilline /acide clavulanique + Ciprofloxacine VS Ceftriaxon + amikacine (93).

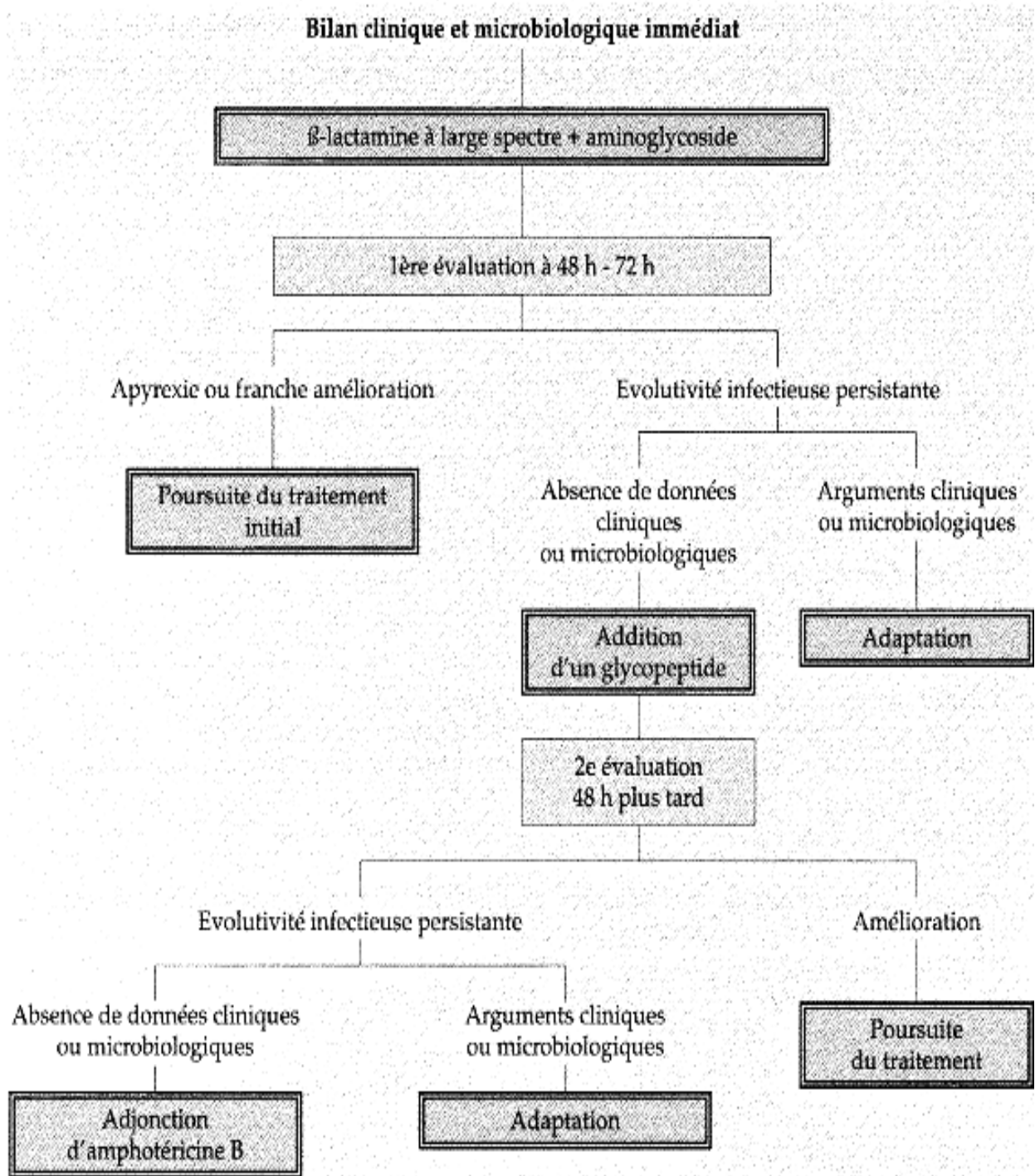


Figure 19: Traitement de première intention d'un épisode de neutropénie sévère en l'absence d'élément d'orientation clinique ou microbiologique.

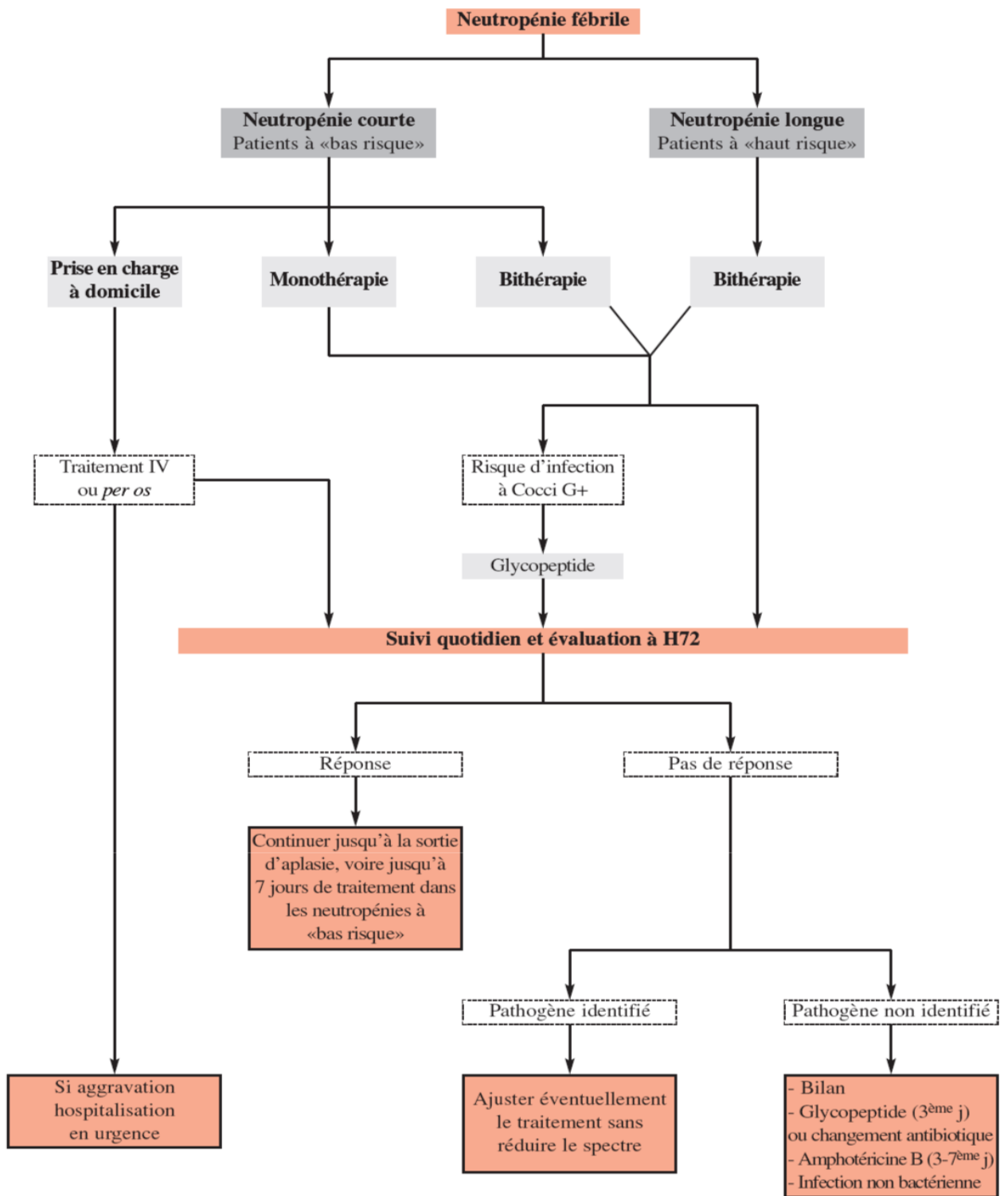


Figure 20: Arbre décisionnel en cas de neutropénie fébrile

2. La prise en charge hématologique :

2.1. Place des G-CSF ?

L'administration prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) chez le patient d'onco-hématologie diminue le risque et la durée de la neutropénie, ainsi que le nombre d'épisodes infectieux (94-95).

Dans les méta-analyses incluant des patients atteints de lymphomes malins et de tumeurs solides, l'usage prophylactique des facteurs de croissance diminue la mortalité globale et celle liée à l'infection (96,97). En réanimation, l'impact de ce traitement semble limité sur la durée de la neutropénie ou la mortalité mais seules deux études de bas niveau de preuve sont disponibles (98). Il semble raisonnable de recommander la poursuite de ce traitement en réanimation lorsqu'initié antérieurement.

Cependant, l'initiation d'un traitement par facteurs de croissance afin de traiter une infection déjà présente (« G-CSF curatif ») semble avoir un bénéfice clinique limité (99). Au vu des incertitudes persistantes, les experts n'ont pu répondre à cette question. Ce traitement sera à discuter au cas par cas avec l'hématologue ou l'oncologue référent du patient.

La prévention par l'utilisation des GCSF dépend du risque de survenue d'une neutropénie de grade 4 après une chimiothérapie cytotoxique. Ce risque est lié à la dose et au type de chimiothérapie administrée, aux facteurs individuels liés au patient, et à la pathologie tumorale (100, 101, 102) :

- Si le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20 % : l'utilisation préventive de GCSF est recommandée
- Si ce risque se situe entre 10 et 20 %, les facteurs individuels du patient et de sa pathologie doivent être évalués. Les facteurs de risque les plus importants sont :
 - L'âge supérieur à 65 ans,
 - Stade avancé de la maladie
 - Un antécédent de neutropénie fébrile lors d'une précédente chimiothérapie

Les neutropénies fébriles en réanimation

- Un mauvais état général ou nutritionnel
- Atteintes rénales, hépatiques ou cardiovasculaires.
- Sexe féminin
- Taux d'hémoglobine < 12 g/dl.

En tenant compte de ces facteurs, une prophylaxie par facteurs de croissance granulocytaire est indiquée si le risque de neutropénie fébrile est considéré comme supérieur à 20%.

- Si le risque est inférieur à 20%, il n'y a pas d'indication aux facteurs de croissance granulocytaire (101)

Tableau XIX : Indication de la G-CSF en cas de neutropénie chimio-induite

Conduite à tenir	Indication du G-CSF
<i>En prophylaxie primaire</i>	Chimiothérapie donnant plus de 20 % d'aplasies fébriles.
<i>En Secondaire</i>	<i>Prophylaxie Antécédent</i> d'aplasie fébrile avec une cure de chimiothérapie identique.
	Âge > 65 ans.
	Mauvais état général.
	Radio chimiothérapie.
	Cytopénie par envahissement médullaire.
	Infection active.
	Comorbidités importantes.
<i>En curatif</i>	Pneumopathie.
	Défaillance multiviscérale.
	Cellulite.
	Sinusite.
	Infection fongique systémique.
	Aplasia estimée à plus de 10 jours.
	Neutrophiles < 100/mm ³ .
	Fièvre apparue en cours d'hospitalisation

2.2. Place de la transfusion ?

Transfusion de Culots de globules rouges :

Aucune étude n'a spécifiquement évalué les indications de transfusion de culots de globules rouges (CGR) chez le patient neutropénique en réanimation.

En dehors de cette population spécifique, plusieurs études observationnelles en réanimation ont suggéré une association entre transfusion de CGR et augmentation de la mortalité en réanimation. Cet effet délétère est à relier au moins partiellement aux effets immuno-modulateurs de la transfusion de CGR, susceptibles de favoriser le développement d'infections nosocomiales. Une récente méta-analyse a inclus 18 études randomisées d'évaluation des seuils transfusionnels regroupant un total de 7593 patients et a rapporté une réduction du risque d'infection nosocomiale en faveur de la stratégie restrictive (103).

L'impact spécifique de la transfusion de globules rouges sur le risque d'infection nosocomiale chez le patient préalablement immunodéprimé n'a pas été évalué. De plus, au cours des anémies euvolémiques, à l'exclusion des patients avec syndrome coronarien, les données disponibles suggèrent qu'une stratégie transfusionnelle restrictive visant à maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 et 9 g/dL permettait de diminuer les besoins transfusionnels sans augmentation de la mortalité ni des événements cardio-vasculaires lorsque comparé à une stratégie libérale (104,105). En l'absence de données spécifiques, les experts considèrent comme licite d'étendre cette stratégie transfusionnelle restrictive au patient neutropénique.

Transfusion des granulocytes :

En 2014, la transfusion thérapeutique de concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGA) est réalisée de manière exceptionnelle. Chez l'adulte son indication est le sepsis chez le patient neutropénique, sans perspective de sortie rapide d'aplasie, avec point d'appel clinique. Les cellulites de la face, d'un membre, du siège ou encore sur cathéter, les foyers localisés (foie, encéphale, poumon) ou biologique (aspergillose, candidose ou autres infections fongiques localisées ou disséminées) constituent des indications potentielles. Une efficacité clinique est habituellement observée avec une injection de plus de 1010 cellules mononucléées par

transfusion [132]. De telles quantités de cellules, historiquement recueillies chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique phase chronique peuvent aujourd'hui être collectées avec les techniques modernes d'aphérèse chez un donneur sain dit « stimulé ». En situation physiologique la quantité circulante moyenne de granulocytes est de 3,5 G/L. En physiopathologie, la quantité circulante au cours d'une infection bactérienne est plus importante, variant de 10 à 30 G/L. Pour obtenir de telles concentrations hors situation septique, une stimulation pharmacologique par facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) ou par corticostéroïdes est nécessaire. Le produit cellulaire obtenu doit ensuite être transfusé dans les 24 h pour observer une efficacité clinique. On observe classiquement une faible recirculation des granulocytes transfusés.

IX. Pronostic :

De nombreuses études de cohortes n'ont pu mettre en évidence une influence pronostique de la neutropénie chez le patient de réanimation que ce soit dans des populations de patients d'onco-hématologie de patients souffrant d'hémopathies malignes (106) ou de patients atteints de tumeurs solides (107, 108). La neutropénie ou l'existence d'une immunodépression reste cependant liée au pronostic lorsque l'ensemble des sepsis sévères et chocs septiques est considéré, bien que la neutropénie ait été décrite comme facteur de mauvais pronostic dans des séries anciennes (109,110).

Le bénéfice d'une prophylaxie antibactérienne chez les patients présentant une neutropénie profonde ou prolongée a été démontré non seulement sur le risque de neutropénie fébrile et de fièvre documentée mais aussi sur la mortalité (111).

Les complications respiratoires sont fréquentes chez le neutropénique et évoluent souvent vers l'IRA (112), cette IRA en réanimation est associée à un taux de mortalité important. Les causes d'IRA chez le neutropénique sont multiples, d'origine infectieuse et non infectieuse. Lorsqu'une recherche étiologique est réalisée de manière attentive, un diagnostic de haute

probabilité peut être évoquée dans 70 à 80% des cas [113]. L'absence de diagnostic étiologique retrouvé est associée à un pronostic défavorable (114, 115).

Le recours à la ventilation mécanique invasive a longtemps été associé à un mauvais pronostic chez les patients d'onco-hématologie (116). Plusieurs études observationnelles et une étude randomisée de faible effectif ont suggéré un bénéfice en terme de recours à l'intubation, d'incidence des complications et de survie avec l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) en première intention chez les patients d'onco-hématologie avec infiltrats pulmonaires bilatéraux (117-118). Cependant, ce bénéfice a été démontré de manière inconstante. Les cohortes plus récentes rapportent une baisse de la mortalité des patients d'onco-hématologie ventilés. Une étude randomisée récente ne retrouvait aucun bénéfice ni en termes de devenir, ni en termes d'intubation associé à l'utilisation de la VNI dans cette population de patients (119). Ainsi, il ne semble plus licite de recommander le recours systématique à la VNI en première intention en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique dans cette population de patients.

Dans notre étude, l'évolution était favorable seulement chez 40 % des cas (12 épisodes). La durée moyenne de la neutropénie était de 5,6 jours, hautement diminuée par rapport au résultat de l'étude du CHU de Brest qui est de l'ordre de 16 jours, alors qu'au cours de l'étude de Gharbi, ses auteurs ont trouvé que la durée de la neutropénie est de 5,45 jours ; une étude menée au CHU de FES a conclu une moyenne de 9,25 jours.

Tableau XX : la durée moyenne de NPF dans les séries

Série	Le Clech et al.2014 (CHU Brest) [43].	Gharbi et al.2008 (CHU Tunis) [45].	Handa et al. 2019 CHU FES[76].	Notre série
Durée (jour)	16	5,45	9,25	5,6

Concernant le taux de mortalité de notre étude 60% il est hautement élevé que les taux rapportés dans la littérature, ceux-ci variant de 7 à 10% (120,121,122), il s'agit dans notre série

le plus souvent de choc septique suite à des infections graves ou en présence de mauvais facteurs pronostics notamment le retard de l'instauration d'une ATB à large spectre, la profondeur, la durée et la rapidité d'installation de la NP, certains foyers infectieux (pneumopathies, infection buccopharyngée extensive et infections périnéales), les défaillances d'organes.

Il est démontré dans la littérature que le risque de décès augmente lors des épisodes répétés de NPF (123), ainsi que plus les patients présentent des comorbidités avec présence de facteurs pronostics péjoratifs, plus le taux de mortalité augmente (121)

X. Prévention

La meilleure prévention de l'infection chez un patient neutropénique est de ne pas être en contact avec d'autres patients infectés, et ceci commence en salle d'attente. Ainsi des mesures protectrices selon le protocole institutionnel doivent être instaurées, dès l'admission en réanimation, chez tout patient avec une suspicion de neutropénie ou de neutropénie fébrile (1)

La prévention repose avant tout sur les précautions standards (notamment le lavage des mains) et l'ablation des dispositifs médicaux invasifs (cathéters, sondes urinaires) dès lors qu'ils ne sont plus nécessaires.

L'antibiothérapie préventive n'est pas indiquée en dehors de la prophylaxie anti pneumocystose dans certains cas.

La prophylaxie antifongique contre les infections à Candida et les infections Aspergillaires n'est recommandée que chez les patients ayant une neutropénie attendue de plus de 7 jours, et n'est justifiée que chez les patients allogreffés ou atteints de leucémie aigue myéloïde (LAM) en cours de chimiothérapie intensive (82).

Le respect des règles de protection contre les germes communautaires et nosocomiaux, et la filtration de l'air ambiant en hospitalisation pour ces malades sont les principes d'une

stratégie préventive réussie. Ceci nécessite de la part des institutions de se focaliser sur l'éducation des patients, de leur entourage ainsi que du personnel soignant.

L'isolement protecteur ne doit jamais retarder la prise en charge en réanimation. De nombreuses études, anciennes et de bas niveau de preuve, ont évalué le bénéfice de l'isolement protecteur sur la survenue d'infections, d'infections sévères ou le devenir des patients présentant une neutropénie profonde et prolongée. Lorsqu'un isolement complet est utilisé (isolement protecteur comportant l'ensemble des mesures d'isolement : géographique, technique – gants, sur-blouse, bavette, calot –, une filtration de l'air à haute efficacité, ainsi qu'une décontamination digestive). Plusieurs études notent une diminution du nombre d'infections (124,125), d'infections sévères (126), voire une diminution du taux d'échec d'induction ou de la mortalité (127). Les études évaluant un isolement simplifié (absence d'une ou plusieurs composantes de l'isolement, généralement la décontamination digestive ou le filtre à haute efficacité) ne retrouvent cependant pas de bénéfice (128, 129). Le bénéfice de l'isolement semble exister chez les patients ayant moins de 500 PNN/mm³ [124]. Ce chiffre ne tient cependant pas compte du degré de fonctionnalité des polynucléaires. L'intérêt d'une filtration de l'air à haute efficacité, en particulier chez les patients allogreffés, a été souligné par plusieurs études (130–131).

Compte-tenu des données analysées, il semble raisonnable de proposer un isolement protecteur aux patients présentant une neutropénie profonde (PNN < 500/mm³) et prolongée (> 7 jours). Cet isolement doit se faire autant que possible :

- Dans un environnement dont le traitement de l'air est fait par un système à haute efficacité (retrait de 99,7% des particules de plus de 0,3 µm) ;
- Avec un isolement géographique (chambre seule, dans l'idéal avec sas) ;
- Avec un isolement technique comprenant notamment un calot et une bavette.

Les autres mesures d'isolement sont d'un intérêt incertain.



CONCLUSION

*L*a neutropénie fébrile dans notre contexte est une des complications les plus fréquentes et potentiellement grave de la maladie cancéreuse qui peut induire une mortalité précoce.

*D*ès l'admission en réanimation, tout patient avec une suspicion de neutropénie ou de neutropénie fébrile doit bénéficier de mesures protectrices selon le protocole institutionnel.

*L'*évaluation médicale sera systématiquement associée au prélèvement d'hémocultures. Le patient neutropénique est pauci-symptomatique mais à haut risque infectieux, ce qui justifie de recourir à des examens paracliniques et microbiologiques à la moindre suspicion clinique.

*L*e risque de complication et de mortalité est évalué par le score MASCC. Celui-ci permet de classer les patients dans deux groupes bas versus haut risque, les principaux facteurs de risque associés à la neutropénie sont représentés essentiellement par le sepsis en premier lieu ainsi que l'état de choc complications associées.

*L'*antibiothérapie empirique prescrite dans ce contexte est une véritable urgence qui doit couvrir la majorité des microorganismes habituellement rencontrés, l'association d'une Béta-lactamine (BL) et d'un Aminoglycoside représentait l'option thérapeutique systématique de première intention.

*E*nfin, la NF est responsable d'une morbi-mortalité importante, avec un risque plus important de septicémie, d'hospitalisation prolongée et un taux de mortalité plus élevé.



RECOMMANDATIONS

I. Admission en réanimation et pronostic

- Il ne faut probablement pas tenir compte de la neutropénie pour décider de l'admission en réanimation. L'état général du patient avant la survenue de la complication, ses comorbidités et le projet thérapeutique de la maladie onco-hématologique sont les principaux facteurs à prendre en compte.
- Il ne faut probablement pas retarder l'admission en réanimation d'un patient neutropénique si celle-ci est jugée nécessaire.

II. Isolement et prophylaxies

- Chez les patients ayant une neutropénie attendue profonde ($PNN < 500/mm^3$) et prolongée (>7 jours), il faut probablement proposer un isolement protecteur à chaque fois que possible.
- L'isolement protecteur ne doit jamais retarder la prise en charge en réanimation, être un frein à la surveillance ou limiter l'accès à la chambre en situation d'urgence..
- Il ne faut probablement pas proposer de prophylaxie antibactérienne au cours des neutropénies en réanimation.

III. Diagnostic des complications respiratoires:

- Il faut considérer toute insuffisance respiratoire aiguë (IRA) chez un patient neutropénique comme une urgence thérapeutique.
- Il faut s'efforcer d'obtenir un diagnostic étiologique de l'IRA..
- Il faut entreprendre une démarche diagnostique qui repose sur une analyse rigoureuse du terrain, de la profondeur et de la durée de la neutropénie, du type d'immunodépression, des traitements reçus y compris les prophylaxies, du tableau radio-clinique et de son évolution.

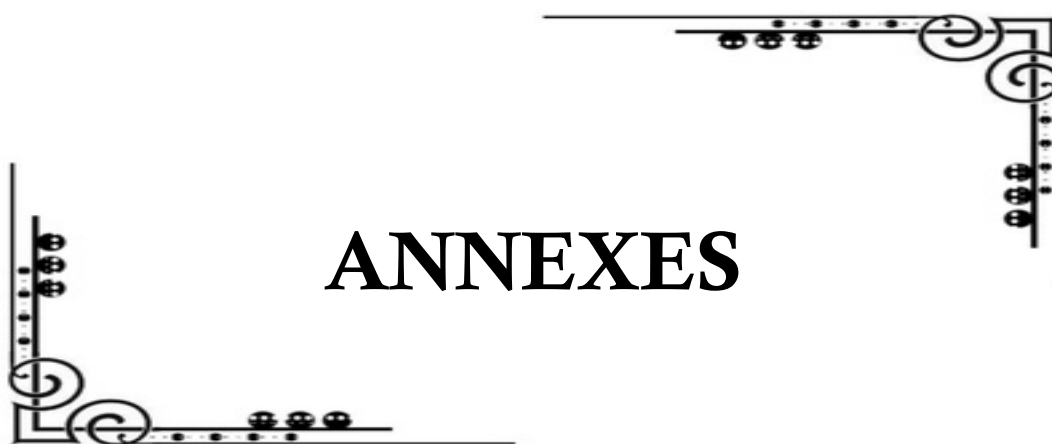
- Il ne faut probablement pas réaliser tous les examens complémentaires de façon systématique, notamment la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA)
- Il faut probablement réserver la réalisation de biopsies pulmonaires (biopsies trans-bronchiques, biopsies trans-pariétales et biopsies à thorax ouvert) aux échecs diagnostiques des examens précédents. Elles doivent être discutées au cas par cas, de façon multidisciplinaire.

IV. Prise en charge des complications viscérales

- Le diagnostic d'entérocolite du neutropénique doit probablement être évoqué chez tout patient neutropénique présentant un tableau abdominal fébrile, en particulier si une chimiothérapie avec forte toxicité muqueuse a été administrée.
- Chez l'adulte, un bilan étiologique complet comprenant un scanner injecté doit probablement être réalisé.
- La prise en charge des entérocolites du neutropénique doit inclure une antibiothérapie à large spectre ainsi qu'un suivi multidisciplinaire précoce avec avis chirurgical.

V. Prise en charge hématologique

- Il faut probablement interrompre un traitement par G-CSF lors d'une dégradation respiratoire pendant la sortie d'aplasie ou dans les jours précédant celle-ci et chez les patients neutropéniques à haut risque de dégradation respiratoire en sortie d'aplasie (infection ou autre atteinte respiratoire préexistante)
- En réanimation, il faut probablement réaliser les transfusions de globules rouges pour anémie euvolémique chez les patients neutropéniques selon une stratégie restrictive visant à maintenir un taux d'hémoglobine > 7 g/dL

The page features four decorative corner ornaments, one in each corner. Each ornament consists of a horizontal line extending from the left and a vertical line extending from the top, meeting at a right angle. The lines are adorned with small circles and larger, stylized scroll-like motifs. The word "ANNEXES" is centered in the middle of the page, between these decorative elements.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Service de Réanimation

HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH

LES NEUTROPENIES FEBRILES EN REANIMATION

Identité

IP:

NOM ET PRENOM:

DATE DE NAISSANCE :

SEXE : F M

ORIGINE : Urbain

rural

COUVERTURE SOCIALE : Oui

CNSS

CNOPS

RAMED

ASSURANCE

Non

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Données clinique

ATCDS PERSONNELS :

ATCDS PARTICULIERS

-Médicamenteux : Chimiothérapie Radiothérapie

ATB Antiviraux

- Déficit immunitaire: Oui Non

Les neutropénies fébriles en réanimation

- Infections à répétition: Oui Non

- Nombre des Episodes de neutropénie:

PATHOLOGIES

Type de la tumeur : Solide lymphome leucémie

A préciser :

Stade de la maladie: 1ere ligne récurrence métastases

Mode d'expression clinique

Fièvre: T°C

SIGNES RESPIRATOIRES: Oui Non

Si oui: Toux dyspnée polypnée aërales

Autres:

SIGNES ORL/ STOMATOLOGIQUES : Oui Non

Si oui : Gingivostomatite angines ADP cervicales écoulement dlr auriculaire

Autres:

SIGNES DIGESTIVES: Oui Non

Si oui: Diarrhées Vomissements douleurs Abdominales

Autres:

SIGNES CUTANEU-MUQUEUX : Oui Non

Si oui: Mucite Cellulite point d'entrée du cathéter veineux

Autres:

SIGNES URINAIRES : Oui Non

Si oui: dysurie hématurie pyurie brûlures micionnelles Autres:

AUTRES SIGNES CLINIQUES :

EXAMENS CLINIQUES/PARA CLINIQUES

EXAMEN GENERALES

GCS: conscient inconscient

Etat hémodynamique: instable stable

TA :

Intube-ventilé: Oui Non

Sedaté: Oui Non

BIOLOGIE:

Bilan	Admission	Après 48H	A J4
Hb			
Leucocytes			
PNN			
Lymphocytes			
Monocytes			
Plaquettes			
CRP			
Hemoculture			
ECBU			
Prélèvements locales			

Radiographie thoracique :

Sérologies virales :

Autres bilans :

Traitement

1^{ère} intention :

2^{ème} intention :

EVOLUTION

1- Guérison :

Durée de la Neutropénie fébrile

2- Aggravation :

Choc septique

Apparition d'autres foyers infectieux

Autres

3- Décès : cause de décès

Annexe 2 : Score de Glasgow

Enfant/Adulte		
Activité	Score	Description
Ouverture des yeux	4	Spontanée
	3	À la demande
	2	À la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Annexe 3 : Score MASCC

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

Score \geq 21 : Risque faible

Score < 21 : Risque élevé

Annexe 4 : Le score Clinical Index of Stable Fébrile Neutropenia (CISNE)

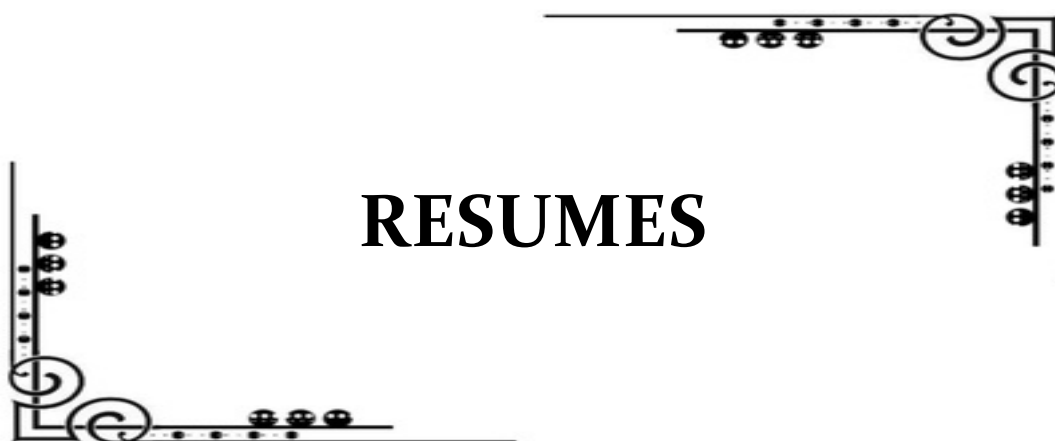
CISNE score

Characteristic	Points
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score ≥ 2	2
Stress-induced hyperglycemia (Initial blood glucose ≥ 121 mg/dL (or ≥ 250 mg/dL in diabetics or if on steroids)	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis grade ≥ 2	1
Monocytes < 200 cells/microliter	1
Scoring:	Interpretation:
Low risk = 0	1.1-1.5 % risk of complication within 7 days
Intermediate risk = 1-2	4-6.2% risk of complication within 7 days
High risk = ≥ 3	34-95% risk of complication within 7 days

Annexe 5 : Score SOFA

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FIO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes $\times 10^3/mm^3$	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥ 70 mmHG	PAM < 70 mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline $\leq 0,1$ ou noradré $\leq 0,1$	Dopamine > 15 ou adr $> 0,1$ ou noradré $> 0,1$
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μ mol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou < 500 mL/j	>50 (>440) ou < 200 mL/j

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne [estimée par (PAS + 2 x PAD) / 3]. Amines : dose en γ /kg/mn



Résumé

La neutropénie fébrile en réanimation est une situation à haut risque de mortalité, l'objectif de cette étude de cohorte rétrospective est de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique des patients présentant une neutropénie fébrile en milieu de réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech sur une période de 24 mois (Janvier 2018–Décembre 2019) et d'étudier la conformité de leur prise en charge avec les recommandations internationales usuelles.

Les germes isolés étaient essentiellement les BGN qui représentent 52,3% des germes identifiés avec une prédominance du genre *E. coli* (chez 54,5% des BGN), les BGP représentent 38% alors que 9,3% c'était des champignons.

Les foyers infectieux les plus fréquents étaient pulmonaire (35,5%) suivi de ceux ORL (27%), digestive (20%), cutané (15,5%) et urinaires 2%.

Selon la classification OMS, 76,67% des épisodes neutropéniques sont classés stade 4 (neutropénies sévères) et 20% des épisodes neutropéniques sont classés stade 3 (neutropénies modérées) alors que seule 3,33% des épisodes neutropéniques sont classés stade 2 (neutropénies légères).

Le traitement consiste en une bi-antibiothérapie suivie d'une désescalade dès que possible au vu des résultats de l'antibiogramme.

La durée moyenne de neutropénie fébrile était de 5,6 jours, 43,34% des neutropénies étaient de courte durée et 56,66% de longue durée l'évolution était favorable uniquement chez 40% des cas.

Au terme de ce travail on a noté une morbidité importante de la neutropénie fébrile, ainsi qu'un taux élevé de mortalité en cas d'infection. D'où la nécessité d'instaurer des mesures efficaces de prévention et veiller à la prescription d'antibiothérapies adéquates afin d'améliorer le pronostic et la prise en charge de ces patients en réanimation.

Abstract

Febrile neutropenia in intensive care is a high-risk mortality situation, the objective of this retrospective cohort study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic profile of patients with febrile neutropenia in the intensive care environment of the Avicenne Military Hospital Marrakech over a period of 24 months (January 2018–December 2019) and to study the conformity of their care with the usual international recommendations.

The isolated germs were essentially BGN which represent 52.3% of the germs identified with a predominance of the genus *E. coli* (in 54.5% of BGN), BGP represents 38% while 9.3% was mushrooms.

The most frequent infectious foci were pulmonary (35.5%) followed by those ENT (27%), digestive (20%), cutaneous (15.5%) and urinary 2%.

According to the WHO classification, 76.67% of neutropenic episodes are classified stage 4 (severe neutropenia) and 20% of neutropenic episodes are classified stage 3 (moderate neutropenia) while only 3.33% of neutropenic episodes are classified stage 2 (neutropenia slight).

Treatment consists of dual antibiotic therapy followed by de-escalation as soon as possible in view of the results of the antibiogram.

The mean duration of febrile neutropenia was 5.6 days, 43.34% of neutropenia was short-lived and 56.66% of long-term evolution was favorable only in 40% of cases.

At the end of this work, there was a significant morbidity of febrile neutropenia, as well as a high mortality rate in case of infection. Hence the need to establish effective preventive measures and ensure the prescription of adequate antibiotic therapy in order to improve the prognosis and the management of these patients in intensive care

ملخص

تعتبر قلة العدلات في مراكز الإنعاش من أهم الأسباب المؤدية للموت. لذلك، ارتأينا من هذه الدراسة للأجيال السابقة وصف الملف الوبائي والسريري و الشبه والسريري ثم العلاجي للمرضى الذين يعانون من قلة العدلات الحموية في العناية المركزة للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدار 24 شهرًا (من يناير 2018 إلى دجنبر 2019) بالإضافة الى دراسة ملاءمة استعمالها مع التوصيات الدولية المعتمدة.

ولقد بينت النتائج أن الجرثومات المعزولة، بالأساس "العصيات السلبية الغرام"، تمثل 52,3% منالجرثومات التي تم تحديدها مع سيادة صنف الإشريكية القولونية (بالنسبة ل 54,5% من العصيات السلبية الغرام) و يمثل الصنف العصيات الإيجابية الغرام 38%، في حين تمثل الفطريات نسبة 9,3% .

وتعبر من أهم البؤر المعدية المستهدفة، الرئوية (35,5%) ثم الأنف والحنجرة (27%) تليها الهضمية (20%) ثم الجلدية (15,5%) فالبولية (2%).

وحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية، فإن 76,67% من حالات قلة العدلات صنفت في الدرجة 4 (قلة العدلات الحاد) و 20% منها في الدرجة 3 (قلة العدلات المعتدل) في حين صنفت 3,3% في حالات قلة العدلات في الدرجة 2 (قلة العدلات الخفيف).

أما بخصوص طرق العلاج، فيعتمد مضاد حيوي مزدوج متبوعًا بالتصعيد متى كان مناسبًا تبعًا لنتائج المضاد الحيوي.

و يعتبر متوسط مدة العدلات الحموية هو 5,6 يوم، كما أن 43,34% منها تميزت بمدة قصيرة، بينما 56,66% ذات تطور لمدة طويلة كان إيجابيا ل 40% من الحالات فقط.

و ختاماً و في اطار هذا البحث، تبين لنا أن هناك اعتلال كبير في قلة العدلات الحموية، وكذلك ارتفاع معدل الوفيات في حالة الإصابة. ومن هنا تأتي الحاجة إلى اتخاذ تدابير وقائية فعالة وضمن وصفة طبية مناسبة للعلاج بالمضادات الحيوية من أجل تحسين تنبؤ و علاج هؤلاء المرضى في مراكز الإنعاش.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Badertscher L, Damak H, Mercier L et Décosterd D.**
Prise en charge de la neutropénie fébrile.
Rev Med Suisse 2016; 12: 1321–5.
2. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA.**
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).
3. **Donadieu J, Fenneteau O.**
Neutropénies constitutionnelles et acquises 2005.
4. **Saut J, Roux M.**
Prise en charge d'une neutropénie fébrile.
SFMU, Urgences 2011.
5. **Villafuerte–Gutierrez P, Villalon L, Losa JE.**
Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies : A critical review and update.
Adv Hematol 2014 (2014).
6. **Oppenheim BA.**
The changing pattern of infection in neutropenic patients.
J Antimicrob Chemother 1998; 41: 7–11.
7. **Zinner SH.**
Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis of Gram–positive and resistant bacteria.
Clin Infect Dis 1999; 29: 490–4.
8. **M. Harif ,A. Trachli , R. Bennouna, S. Benchekroun , N. Benbachir , N. Mdaghri et N. Benchemsi**
Fievre et infection chez les patients neutropéniques.
Médecine et Maladies Infectieuses – 1988 – 11 – 818 & 823

9. **Azoulay E, Mokart D, Pene F, et al.**
Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a Groupe de recherche respiratoire en réanimation oncologique Study.
J Clin Oncol 2013; 31: 2810–8.
10. **Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.**
Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.
Crit Care Med 2008; 36: 296–327.
11. **Pene F, Percheron S, Lemiale V, et al.**
Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit.
Crit Care Med 2008; 36: 690–6.
12. **Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al.**
Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data.
Crit Care Med 2008; 36: 100–7.
13. **Merad-Taoufik M.**
Neutropénie fébrile aux urgences.
Journal Européen Des Urgences 2007 ; 20(1) : 37–42.
14. **Blot F.**
Pronostic des infections en oncohématologie.
Réanimation, 2003 ; 12 (3) : 235–47.
15. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al.**
Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.
Clin Infect Dis 2002; 34: 730–51.
16. **Even C, Taillade L, Spano JP, Vignot S.**
Febrile neutropenia in adult patients with solid tumours: a review of literature toward a rational and optimal management.
Bull Cancer. 2010 May; 97(5): 547–57

17. **Angela E. Thomas.**
Investigating neutropenia.
Paediatrics and Child Health, Volume 17, Issue 8, Pages 328–332, August 2007.
18. **E Baumelou.**
Neutropénie, agranulocytose.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) ,AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 40060,1998, 5p
19. **Stephen J. Salipante and Marshall S. Horwit.**
Mechanisms of dominant congenital neutropenias.
Drug Discovery Today: Disease Mechanisms Volume 2, Issue 4. 2005, Pages 471–477
20. **Bieth, J.G.**
Leukocyte elastase. In Handbook of Proteolytic Enzymes (Barrett, A.J. et al. eds) Academic Press 1998; pp. 54–60,
21. **Bux J.**
Molecular nature of antigens implicated in immune neutropenias.
Int J Hematol. 2002; 76 Suppl 1:399–403.
22. **Aprikyan AA, Liles WC, Rodger E, Jonas M, Chi EY, Dale DC.**
Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia.
Blood 2001; 97:147–53.
23. **Aprikyan AA, Liles WC, Boxer LA, Dale DC.**
Mutant elastase in pathogenesis of cyclic and severe congenital neutropenia.
J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24:784–6
24. **Hock, H. et al.**
Intrinsic requirement for zinc finger transcription factor Gfi-1 in neutrophil differentiation.
Immunity 2003; 18, 109–120
25. **Laurent Benoit; Randrianarison Voahangy; Dumenil Dominique**
La famille des répresseurs transcriptionnels Gfi-1 dans la régulation de l'hématopoïèse.
Revue Hématologie 2006, vol. 12, no6, pp. 379–388 [10 page(s) (article)]

26. **Person, R.E. et al.**
Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2.
Nat Genet 2003 ; 34, 308-312
27. **Benson, K.F. et al.**
Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase.
Nat Genet 2003;35, 90-96
28. **Harvey Lodish, Arnold Berk, Paul Matsudaira, Chris A. Kaiser, et al.**
Biologie moléculaire de la cellule. Publié par De Boeck Université, 2005.
29. **Horwitz M, Li F-Q, Albani D, et al.**
Leukemia in severe congenital neutropenia: defective proteolysis suggests new pathways to malignancy and opportunities for therapy.
Cancer Invest. 2003;21:577-585.
30. **Horwitz M, Benson KF, Duan Z, Li F-Q, Person R.**
Hereditary neutropenia: dogs explain human neutrophil elastase mutations.
Trends Mol Med. 2004;10:163-170.
31. **Zsebo KM, Cohen AM, Murdock DC, Boone TC, Inoue H, Chazin VR, Hines D, Souza LM.**
Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Molecular and biological characterization. *Immunobiology 1986; 172:175*
32. **Demetri GD, Griffin JD.**
Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor.
Blood 1991; 78:279
33. **Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F.**
Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature.
Clin Lab Haematol 2002; 24:99-106.
34. **Kaufman D, Kelly J, Levy M, et al.**
The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia.
In: Epidemio/ogy and Biostatistics 1991 Vol 18.

35. **Palmlad J.**
Drug-induced neutropenias: all are not alike.
Arch Intern Med 2002; 162:1311-2.
36. **Dunlap W M, James G W, Hume D M.**
Anemia and neutropénie caused by copper deficiency.
Ann Intern Med 1974; 80:470-4; 76
37. **Bhatt V, Saleem A.**
Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management.
Ann Clin Lab Sci. 2004; 34:131-137
38. **Gilles Bouvenot.**
Pathologie médicale. Publié par Elsevier Masson, 1994. Page 405
39. **Y.-E. Claessens, E. Trabattoni, S. André, H. Clément, C. Andréotti**
Neutropénie fébrile et urgences.
EMC Médecine d'urgence 2013;8(1):1-12 [Article 25-080-B-10].
40. **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH.**
Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients.
Cancer 2006;106: 2258-66
41. **Freyer G, Scotte F, Borget I et al.**
Hospitalisations pour neutropénie fébrile chimio-induite en France en 2010-2011 :
impact clinique et caractéristiques des patients à partir des données de la base PMSI.
Bull Cancer 2016; 103: 552-560
42. **National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology.**
Myeloid Growth Factor. April 19, 2010
43. **M. Mappoura, C. Tyran.**
Modalités de prise en charge des patients adultes admis à l'hôpital pour neutropénie
fébrile dans les suites de chimiothérapie réalisée dans le service d'onco-hématologie du
CHD-Vendée.
Thèse pour DES en médecine générale université de Nantes, France. 2017 Octobre 03.

44. **Sophie Joussain. Stéphane Moreau.**
Parcours de soins du patient en neutropénie fébrile sous chimiothérapie pour hémopathie maligne : Rôle du médecin généraliste.
Université de Limoges | 2019
45. **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 a propos de 200 épisodes :profile clinique microbiologique et thérapeutique,
2007 Pathologie Biologie 56 (2008) 154–157
46. **Ghannam A.**
Facteurs pronostiques des neutropénies fébriles chimio-induites.
Thèse de doctorat en médecine, Rabat ; 2017 ; N°329.
47. **Lenaig Le Clech, Ma Couturier, JC Ianotto, C Nicol, R Le Calloch, S Dos Santos, P Hutin, D Tande, C Berthou, G Guillerm, JP Talarmin.**
Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP).
Hématologie, vol. 22, supplément 1, mars 2016
48. **Mohib S.**
Les neutropénies fébriles chimio-induites chez l'enfant: profil clinique,microbiologique, thérapeutique et évolutif (A propos de 86 épisodes).
Thèse de doctorat en médecine, Fès ; 2013 ; N°125.
49. **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
50. **Pizzo PA.**
Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia.
N Engl J Med 1993 ; 328 : 1323–32.

51. **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.
52. **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.
53. **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.
54. **D. Mokart *, A. Sannini, J.–P. Brun, J.–L. Blache.**
Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations Actuelles et attitude pratique.
Réanimation (2008) 17, 213–224
55. **Nesher L, Rolston KVI.**
The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia.
Infection 2014;42(1):5-13.
56. **Masmoudi S, Khanfir A, Maalej–Mezghan S, Hammami A, Frikha M.**
Chemotherapy–induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics.
Tunis Med 2015;93(4):217-22.
57. **Kannangara S.**
Management of fébrile neutropenia.
Commun Oncol. 2006 ; 3 :585–591
58. **Kern WV.**
Risk assessment and treatment of low–risk patients with fébrile neutropenia.
Clinical Infections Diseases. 2006 ;42 :533–540

59. **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)
60. **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.
61. **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.
62. **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.
63. **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.
64. **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.*
65. **GayolMdel 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)*

66. **Pellegrino B, Le Guyader N, Thien V, Fasola S, Auvrignon A, Leverger G.**
Infections candidosiques sévères chez le patient neutropénique en onco hématologie pédiatrique.
Archives de Pédiatrie 2003; 10: 575-581.
67. **Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.**
The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3).
JAMA 2016; 315:801-10
68. **Le Carrer L, Saulpic J, Dubrel M, Serinet MO, Pacquement H, Raimondo G, et al.**
Mise en place de recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des neutropénies fébriles chez les enfants atteints de cancer : expérience du RIFHOP.
Rev Oncol Hématologie Pédiatrique 2014;2(3):132-40.
69. **Al Omar S, Nazer L, Alkayed K.**
A prospective study of febrile neutropenia in pediatric cancer patients in Jordan.
J Pediatr Hematol Oncol 2013;35(8):614-7.
70. **Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A.**
Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey.
Turk J Pediatr 2016;58(1):47-53.
71. **Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH.**
Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer.
J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(9):623-9.
72. **Ray Coquard I., Borg C., Bachelott., Fayette J., Zuffery L., Guastalla JP, Ghesquire H., Blay JY, Sebban C., Marec-Berard P.**
Prognostic factors for febrile neutropenia,
Bull. Cancer, 2006, 93, 501-506
73. **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)

- 74. Kalkwarf kl., Gutz DP**
Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia
Pediatr dent 1981;3: 89-195
- 75. Picazo JJ**
Management of the febrile neutropenic patient.
Int J Antimicrobial Agents 2005 ; 265 : S120-2.
- 76. Handa S. BERRADY R.**
Neutropénie fébrile post chimiothérapie chez les patients atteints d'hémopathie maligne : profil epidemiologique, clinique, paraclinique, et therapeutique.
These de doctoraten medicine
- 77. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al.**
Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy:
American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of
America Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol 2018;36(14):1443-53.
- 78. Salhi S.**
Profil Microbiologique Des Neutropénies Fébriles Dans Le Sevice
D'hemato-oncologie Pédiatrique.
Thèse de doctorat en médecine, Marrakech ; 2018 ; N°177
- 79. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al.**
Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : Experience
froma multicentre study.
Clin Microbiol Infect 2004;10:62833
- 80. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, Bastuji-Garin S;**
Club de Réflexion sur les Infections en OncoHématologie groupe Risk factors for Gram-
negative bacterial infections in febrile neutropenia.
Haematologica. 2005 Aug;90(8):1102-9

- 81. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H.**
Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.
N Engl J Med. 1999 Jul 29;341(5):312–8.
- 82. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache JL, Brun JP, Mokart D.**
Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation.
Bulletin Du Cancer 2015 ; 102(4) : 349-359
- 83. D. Mokart *, A. Sannini, J.-P. Brun, J.-L. Blache.**
Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations Actuelles et attitude pratique.
Réanimation (2008) 17, 213—224
- 84. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. 2013**
Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit.
Care Med. 41:580_637
- 85. Rolston KV. 2005.**
Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia.
Clin. Infect. Dis. 40(suppl 4):S246_S252
- 86. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, DanovaM, Italian Network for Supportive Care in Oncology (NICSO).**
Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review.
New Microbiol 2016;39(3):174-80
- 87. Sodhi KS, Khandelwal N, Saxena AK, Bhatia A, Bansal D, Trehan A, et al.**
Rapid lung MRI – paradigm shift in evaluation of febrile neutropenia in children with leukemia: a pilot study.
Leuk Lymphoma 2016;57(1):70-5.

88. **Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al.**
Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO).
Ann Oncol. 2015 Jan 1;26(1):21–33
89. **Kumar A, Roberts D, Wood KE et al.**
Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.
Crit. Care Med. 34 : 1589–1596
90. **Regis G, Rosa, Luciano Z, Goldani**
Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia Antimicrobial Agents and Chemotherapy July 2014 Volume 58 Number 7 p. 3799–3803
91. **Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E.**
Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study.
Br J Cancer 2003 Jul 7; 89(1): 43–9.
92. **Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA.**
A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy.
N Engl J Med 1999 Jul 29; 341(5): 3051
93. **Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H.**
Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.
N Engl J Med 1999 Jul 29; 341(5): 312–8

94. **Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al.**
(2008) Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma.
The Cochrane database of systematic reviews: CD003189
95. **Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B,**
(2002) Prophylactic granulocyte colony stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta analysis.
The American journal of medicine 112: 406-411
96. **Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al.,**
(2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review.
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25: 3158-3167
97. **Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al.**
(2012) Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients.
The Cochrane database of systematic reviews 10: CD007913
98. **Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al.**
(2000) Impact of colony-stimulating factor therapy on clinical outcome and frequency rate of nosocomial infections in intensive care unit neutropenic patients.
Critical care medicine 28: 3155-3160
99. **Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al.**
(2014) Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia.
The Cochrane database of systematic reviews 10: CD003039
100. **Kelly S, Wheatley D.**
Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors.
Br J Cancer. 2009 Sep;101 Suppl 1:S6-10.

- 101. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al**
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours.
Eur J Cancer 2006 ; 42 : 2433-53.
- 102. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology.**
Prevention and treatment of cancer-related infections. 2017
- 103. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al.**
(2014) Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis.
Jama 311: 1317-1326
- 104. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.**
(1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.
The New England journal of medicine 340: 409-417
- 105. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al.**
(2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *The New England journal of medicine 356: 1609-1619* 106. Cancelas JA, (2015) Granulocyte transfusion: questions remain.
Blood 126: 2082-2083
- 106. van Vliet M, van der Burgt MP, van der Velden WJ, et al.**
(2014) Trends in the outcomes of Dutch haematological patients receiving intensive care support.
The Netherlands journal of medicine 72: 107-112
- 107. Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al.**
(2014) Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission.
Intensive care medicine 40: 1409-1428

- 108. Camus MF, Ameye L, Berghmans T, et al.**
(2015) Rate and patterns of ICU admission among colorectal cancer patients: a single-center experience. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23: 1779–1785
- 109. Vallot F, Paesmans M, Berghmans T, et al.**
(2003) Leucopenia is an independent predictor in cancer patients requiring invasive mechanical ventilation: a prognostic factor analysis in a series of 168 patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 11: 236–241
- 110. Meert AP, Berghmans T, Markiewicz E, et al.**
(2011) Invasive mechanical ventilation in cancer patients. Prior non invasive ventilation is a poor prognostic factor.
Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology 16: 160 165
- 111. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al.**
(2012) Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy.
The Cochrane database of systematic reviews 1: CD004386
- 112. Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al.**
(2004) Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia.
Leukemia 18: 670–675
- 113. Vincent F, Hospital MA, Lemiale V, et al.**
(2012) [Therapeutic of respiratory manifestations at the early phase of acute myeloid leukaemia].
Revue des maladies respiratoires 29: 743–755
- 114. Azoulay E, Schlemmer B,**
(2006) Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure.
Intensive care medicine 32: 808–822

- 115. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al.**
(2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial.
American journal of respiratory and critical care medicine 182: 1038–104
- 116. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, et al.**
(2014) Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study.
Chest 146: 257–266
- 117. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al.**
(2011) Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey.
Critical care medicine 39: 2232–2239
- 118. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al.**
(2013) Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial.
The Lancet Oncology 14: 219–227
- 119. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al.**
(2015) Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial.
Jama 314: 1711–1719
- 120. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A, Jr, Amaral AC. 2011.**
Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: a pilot study.
J. Crit. Care. 26:103.e9_e12
- 121. Castagnola E, Mikulska M, Barabino P, Lorenzi I, Haupt R, Viscoli C.**
Current research in empirical therapy for febrile neutropenia in cancer patients: what should be necessary and what is going on.
Expert Opin Emerg Drugs 2013;18(3):263-78

122. **Klastersky J, de Naurois J, Rolson K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al.**
Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines.
Ann Oncol. 2016 Sep 1;27(suppl_5):v111-8
123. **Marti FM, Cullen MH, Roila F,**
Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations.
Ann Oncol. 2009 May 1;20(suppl_4):iv166-iv169.
124. **Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, et al.**
(1973) Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia.
The New England journal of medicine 288: 477-483
125. **Schimpff SC, Greene WH, Young VM, et al.**
(1975) Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis.
Annals of internal medicine 82: 351-358
126. **Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al.**
(1978) Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study.
Annals of internal medicine 89: 893-901
127. **Nauseef WM, Maki DG,**
(1981) A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia.
The New England journal of medicine 304: 448-453
128. **Yates JW, Holland JF,**
(1973) A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients.
Cancer 32: 1490-149
129. **Dekker AW, Verdonck LF, Rozenberg-Arska M,**
(1994) Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation.
Bone marrow transplantation 14: 89-93

- 130. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, et al.**
(2001) Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients.
The Journal of hospital infection 48: 198–206
- 131. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al.**
(1987) Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients.
The American journal of medicine 83: 709–718
- 132. Engelfriet CO, Reesink HW.**
Granulocyte transfusion.
Voxsanguinis 2000;79:59–96

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطلح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

نقص العدلات المصاحب بحمى في قسم العناية المركزة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/07/23

من طرف

السيدة فاطمة لكرابو

المزداة يوم 03 يناير 1991 بسيدي إفني

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

حمى - قلة العدلات - علاج بمضادات حيوية - عناية مركزة

اللجنة

الرئيس

م. زياني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

ي. قاموس

السيد

أستاذ في التخدير والإنعاش

الحكام

م. أيت عمرو

السيد

أستاذ في طب أمراض الدم و البيولوجيا

ع. سرغيني

السيد

أستاذ في التخدير والإنعاش