



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur &

De la Recherche Scientifique

Université Ammar Téliidji – Laghouat

Faculté de Médecine

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine

Thème :

**La prévalence de la neutropénie fébrile chimio-induite
chez les enfants cancéreux de sud algérien**

Présenté et Soutenu publiquement le : 02/07/2022

Présenté par :

- **Maazouz BENSALÉM**
- **Kouider DAHINI**

Sous la direction de :

Pr. Zakia Batoul BENLAHRECH
maître de conférences A en Oncologie
Médicale

Les membres de jury:

❖ ***Dr. Mohamed OUALID.....*** ***Président***
Maître assistant en Chirurgie générale

❖ ***Dr. Soumaya BOUDJELIDA.....*** ***Examinatrice***
Maître assistante en Hématologie

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Nous ne pouvons pas commencer ce travail sans

Penser à tous

Qui a contribué, Près ou loin de ce travail

*Nous remercions en premier lieu **ALLAH** qui nous a*

Guidé dans le sens au cours de notre vie et qui

Nous aide à faire ce travail modeste.

Nous tenons à remercier particulièrement notre

encadrante

***Pr.zakia batoul benlahrech** pour nous avoir*

Permis de faire ce travail et Pour son aide, son

Accueil et sa disponibilité.

Et toute l'équipe de l'unité pédiatrique de CPMC

*d'Alger et surtout **Pr Gachi** pour son accueil*

chaleureux.


*Nos remerciements s'adressent également à
notre maitre **Dr OUALID** d'avoir accepté d'être
président de notre jury et aussi **Dr BOUDJELIDA**
d'avoir accepté aimablement de juger cette thèse.*

*Veillez accepter, chers maîtres, dans ce travail
l'assurance de notre estime et notre profond
respect.*



DEDICACES:



Je dédie cette thèse ... 

À ma très chère mère Fatima :

Aucune dédicace ni aucun mot ne sauraient exprimer, tout l'amour, toute l'affection et tout le respect que je te porte.

Tu représentes pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Tu es une source inépuisable d'amour et de tendresse.

Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tous ces moments pendant lesquels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre.

Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements continus. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie. Je t'aime.

À mon très cher père Mohamed:

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.

Tu m'as appris l'honnêteté, le sérieux et le sens de la responsabilité. Tu présentes pour moi le symbole de la persévérance, de la créativité et du travail avec amour et surtout avec plaisir. Tu as toujours été là pour moi. Merci de m'avoir soutenu tant moralement que matériellement.

Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements permanents. Je te dédie ce travail en espérant être une source de fierté pour toi et être à la hauteur de tes attentes.

Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie. Je t'aime.

À mon très cher frère Zakaria et très chères sœurs Soumaya, Dhouha, Majida, Khaoula et son mari Moussa et mes cadettes Hanaa et bien sur Arwa Sara:

Ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que vous représentez pour moi. Nos moments de taquineries et de plaisanteries me sont très précieux. Vous êtes une source de bonheur et d'allégresse.

Merci pour votre générosité et votre serviabilité. Je vous dédie cette thèse en témoignage de l'amour que j'ai pour vous.

Que Dieu vous guide vers le bon chemin, vous préserve de tout mal, et vous procure santé, bonheur et réussite. Je vous aime.

Toute ma famille, merci pour vos soutiens, merci pour votre générosité.


A mon binôme Kouider, pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Mes chers amis et confrères, consœurs et toute ma promotion, merci pour tous les moments de joies, pour les beaux souvenirs, vous m'avez été plus que des amis, je vous souhaite une vie pleine de succès, de bonheur et de santé.

A tous mes enseignants : de l'école primaire, du collège, du lycée et de la faculté de médecine de LAGHOUAT.

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

D^r Maazouz BENSALÉM

Je dédie cette thèse ... 

A mes parents Ma très chère mère

Mon très cher père

A ma chère fiancée

Mes très chers frères et Sœurs

Toute ma famille,

A tous mes camarades et à tous mes chers amis que j'ai connus

Dans ma vie.

A tous mes professeurs que ce soit du primaire ; du moyen ; du secondaire ;

Ou de l'enseignement Supérieur.

Dr DAHINI KOUIDER

LISTE DES ABREVIATIONS :

- AP3 : Adaptor protein complex 3
- BGN : Bacille à gram négatif
- BGP : Bacille à gram Positif
- BR : Bas risque
- CFU : Colony-forming unit
- CRP : C-Reactive Protein
- ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- FCD : Fièvre cliniquement documentée
- FCH : Facteurs de croissance hématopoïétiques
- FMD : Fièvre microbiologiquement documentée
- FOI : Fièvre d'origine inconnue
- G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor
- GFI1 : Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor
- GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
- HR : Haut risque
- IDSA : Infectious Disease Society of America
- LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
- MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer BR
- NFS : Numération formule sanguine
- NPF : Neutropénie fébrile
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PNN : Polynucléaire neutrophile
- SCG : Stem Cell Factor
- SCP : Staphylocoque à coagulase positive

La liste des figures :

Figure 01 : Granulopoïèse neutrophile.

Figure 02 : Aspect cytologique du polynucléaire neutrophile.

Figure 03 : le risque infectieux selon le taux de PNN.

La Liste des tableaux:

Tableau 01 : Risque d'infection sévère chez le neutropénique.

Tableau 02 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF
En première ligne [70].

Tableau 03 : Incidences et fréquences d'épisodes de NPF dans les
Différentes séries d'études.

Tableau 04 : Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans
Les différentes séries d'études [19,21].

Tableau 05 : Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues [79].

Tableau 06 : Profondeur de la neutropénie selon l'OMS [80].

Tableau 07 : Les étiologies de la fièvre au cours des épisodes neutropéniques
Dans les différentes séries d'études.

Tableau 08 : comparaison des taux de mortalité dans les différentes études.

Table des matières:

<u>INTRODUCTION</u>	13
<u>PARTIE THEORIQUE</u>	16
1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES ..	17
1.1. Les granulocytes et leur rôle.....	17
1.2. La granulopoïèse neutrophile.....	17
1.3. Morphologie du polynucléaire neutrophile	18
1.4. Répartition des PNN dans l'organisme.....	18
1.5. Fonction du polynucléaire neutrophile	19
2. DEFINITION DE LA NEUTROPENIE FEBRILE	21
3. PHYSIOPATHOLOGIE	22
4. STRATIFICATION DES PATIENTS	24
5. FACTEURS PRONOSTICS DE LA NEUTROPENIE FEBRILE	26
6. STRATEGIETHERAPEUTIQUE	27
<u>PARTIE PRATIQUE</u>	42
1. METHODOLOGIE	43
1. Type d'étude.....	44
2. Objectif de l'étude.....	44
3. Population d'étude.....	44
3.1. Les critères d'inclusion.....	44
3.2. Les critères d'exclusion.....	44
4. Collecte des données.....	45
5. Analyse des données.....	45
6. Les variables étudiées.....	45

2. RESULTATS.....	47
1. <i>Prévalence de la NPF</i>	48
2. <i>Caractéristiques de la population étudiée.....</i>	50
2.1 <i>Répartition selon la tranche d'âge.</i>	50
2.2. <i>Répartition selon le sexe</i>	50
2.3. <i>Répartition selon l'origine géographique.....</i>	52
3. <i>caractéristiques cliniques.....</i>	53
3.1. <i>Antécédents.....</i>	53
3.2. <i>Pathologies sous-jacentes.....</i>	55
3.3. <i>Structure d'admission.....</i>	57
3.4. <i>Stade de la maladie.....</i>	57
3.5. <i>Manifestations cliniques.....</i>	58
4. <i>Bilans para-cliniques.....</i>	59
4.1. <i>Hémogramme.....</i>	59
5. <i>Caractéristiques des neutropénies fébriles.....</i>	60
5.1. <i>Délai moyen de survenu de la NPF.....</i>	60
5.3. <i>Durée de la NPF.....</i>	61
6. <i>Etiologies de la NPF.....</i>	62
6.1. <i>Fièvre d'origine indéterminée.....</i>	63
6.2. <i>Fièvre cliniquement documenté.....</i>	63
<u>DISCUSSION</u>	64
1. <i>ÉPIDEMIOLOGIE.....</i>	66
2. <i>FACTEURS DE RISQUE DE LA NPF.....</i>	67
2.1. <i>Facteurs généraux.....</i>	68
2.2. <i>Facteurs spécifiques.....</i>	70
2.3. <i>Facteurs biologiques</i>	71

3. EVALUATION DE L'EPISODE FEBRILE.....	72
3.1. Evaluation clinique	72
3.2. Evaluation biologique	75
3.3. Evaluation bactériologique	78
3.4. Evaluation radiologique	78
4. EVOLUTION.....	79
<u>CONCLUSION</u>	80
<u>RESUMES</u>	82
<u>ANNEXE</u>	87
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	100

INTRODUCTION :

La chimiothérapie anticancéreuse induit une toxicité hématologique et plus particulièrement une neutropénie. La gravité potentielle de cette neutropénie est conditionnée par sa profondeur et sa durée qui sont les deux principaux facteurs de risque de la survenue d'une infection.

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

La neutropénie fébrile (NPF) est définie communément par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500 éléments/mm³ ou inférieur à 1000 éléments/mm³ et dont la diminution à des niveaux inférieurs à 500 éléments/mm³ est prévisible dans les 48 heures et une fièvre $\geq 38,3$ °C lors d'une prise ou ≥ 38 °C à 2 reprises à 1 heure d'intervalle. Au cours de ces épisodes de NPF, la symptomatologie est pauvre mais le risque de choc septique est important en l'absence de traitement précoce [1,2].

Chez le patient cancéreux c'est une situation à haut risque de mortalité, elle nécessite des mesures thérapeutiques rapides et efficaces par la mise en route, en urgence, d'une antibiothérapie intraveineuse empirique à large spectre, couvrant la majorité des microorganismes habituellement rencontrés, sans attendre l'identification d'un foyer clinique ou le résultat des bilans bactériologiques. Ainsi, la lutte contre l'infection représente la clé du succès des programmes d'héματο-oncologie pédiatrique. Au mieux, ces mesures doivent être formalisées dans le cadre d'un comité institutionnel de lutte contre l'infection nosocomiale.

La neutropénie peut être primaire ou secondaire [3], Même si les étiologies sont multiples, les neutropénies fébriles secondaires à la chimiothérapie sont les plus fréquentes et représentent la majorité des cas rencontrés aux urgences [4]. Pour cette raison, nous traiterons dans notre étude uniquement la neutropénie fébrile survenant dans un contexte de chimiothérapie.

Les objectifs de notre étude sont de :

-Principalement :

➤ Déterminer la prévalence de la neutropénie fébrile chimio induite chez les enfants cancéreux de la région.

-Secondairement :

- Déterminer les circonstances de survenue de la neutropénie fébrile et ses étiologies.
- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques étiologiques des épisodes de neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique.

PARTIE THEORIQUE

1. Rappel physiologique des polynucléaires neutrophiles :

1.1. Les granulocytes et leur rôle :

Les granulocytes (ou polynucléaires) sont produits dans la moelle osseuse sous le contrôle de facteurs de croissance. La moelle fabrique 20 à 30×10^9 polynucléaires par jour en moyenne.

La fonction principale des globules blancs est la protection contre les infections, Les myéloblastes sont les premiers précurseurs des granulocytes reconnaissables dans la moelle. Ils subissent ensuite des divisions et une maturation en myélocytes, en métamyélocytes et, finalement, en granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles).

1.2. La granulopoïèse neutrophile :

Elle comprend 2 compartiments :

- **Le compartiment de multiplication /différenciation** qui comprend les myéloblastes, les promyélocytes et les myélocytes.
- **Le compartiment de maturation** qui comprend les métamyélocytes et les polynucléaires neutrophiles (PNN).

La granulopoïèse neutrophile est stimulée par un ensemble de facteurs de croissance : le GM-CSF et le G-CSF.

Le G-CSF est le plus spécifique de la lignée granuleuse neutrophile.

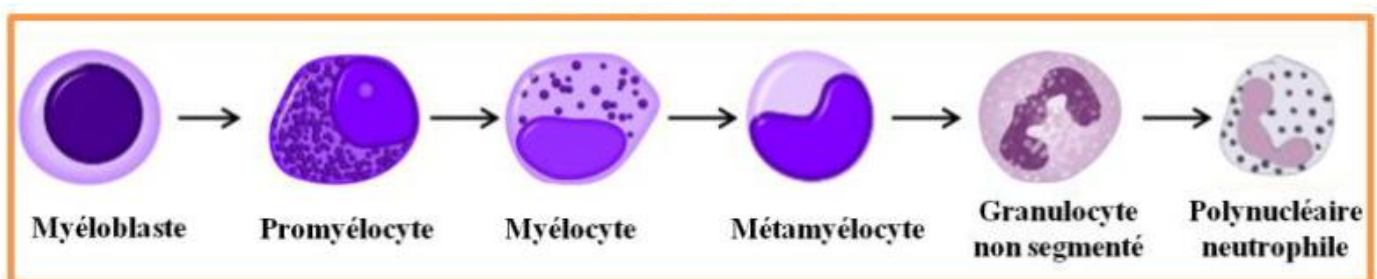


Figure 01 : Granulopoïèse neutrophile.

1.3. Morphologie du polynucléaire neutrophile :

Le PNN est une cellule arrondie et régulière de 12 à 15 μ de diamètre. Il est caractérisé par son noyau polylobé (2 à 5 lobes) et des granulations cytoplasmiques fines,

On distingue les granulations primaires azurophiles (rouges) qui correspondent à des lysosomes riches en myéloperoxydases, phosphatases acides, défensines, lysozyme..., et les granulations secondaires neutrophiles (beiges) riches en phosphatases alcalines, lactoferrine, lysozyme et collagénase [5].

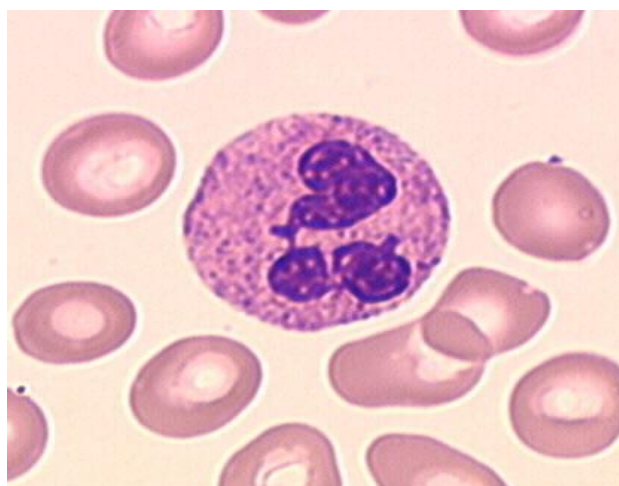


Figure 02 : Aspect cytologique du polynucléaire neutrophile.

1.4. Répartition des PNN dans l'organisme :

Les polynucléaires se répartissent en 3 secteurs :

- Secteur de réserve médullaire : c'est un compartiment rapidement mobilisable.

En cas de besoin, les PNN passent dans le secteur vasculaire grâce à leur propriété de diapédèse.

- Secteur vasculaire : il est réparti en 2 pools :

- un pool circulant.

- un pool marginé où les PNN sont collés aux parois des vaisseaux. Ils repassent immédiatement en circulation en fonction des besoins.

La numération leucocytaire ne reflète que la moitié du nombre réel de neutrophiles du sang (pool circulant), le reste adhérant à la paroi des vaisseaux (pool marginé).

Les PNN du pool marginé redeviennent circulants dans diverses circonstances (stress, en postprandial...) avant de se remarginer plus tard,

Expliquant l'augmentation transitoire du nombre de neutrophiles circulants dans ces conditions, par simple modification de répartition.

La durée moyenne de séjour des PNN dans le sang est de 12 à 18 heures.

- Secteur tissulaire : Le passage tissulaire des PNN est très restreint en conditions physiologiques, et déclenché par les agressions.

Une fois passés dans les tissus, les PNN n'ont plus la possibilité de revenir dans le secteur vasculaire. La durée de vie des PNN dans le secteur tissulaire est de 1 à 3 jours.

1.5. Fonction du polynucléaire neutrophile :

Les polynucléaires neutrophiles contribuent à l'élimination de tout élément étranger à l'organisme, en empêchant le développement d'agents infectieux essentiellement bactériens.

Cette activité antibactérienne est assurée grâce à une série de propriétés caractéristiques :

- **Mobilité** : Le PNN est une cellule très mobile par mouvements amiboïdes grâce à l'émission de fins pseudopodes. Il est apte à se déplacer sur un support solide et capable de déformations extrêmes. Il peut ainsi s'infiltrer entre les cellules endothéliales vasculaires pour passer dans les tissus (diapédèse).

- **Chimiotactisme** : Le PNN migre vers les tissus en réponse à des facteurs chimiotactiques (toxines, fragments bactériens, fractions C3a et C5a du complément, médiateurs tissulaires) produits par les bactéries et les leucocytes déjà présents sur le site infectieux.

- **Phagocytose** : Ayant quitté les vaisseaux par diapédèse sous l'effet de chimiotactisme, le PNN arrive dans les tissus.

Il phagocyte en ingérant les corps étrangers qu'il inclut dans des vacuoles intracytoplasmiques, et qui seront par la suite détruits.

• **Bactéricidie** : C'est la première étape de la destruction des bactéries. Elle résulte de l'accumulation dans la vacuole de phagocytose de diverses substances produites par le PNN capables de lyser la membrane des bactéries. Ces substances comprennent le contenu des granulations des PNN et le peroxyde d'oxygène $H_2 O_2$ bactéricide.

• **Digestion** : une fois la bactérie détruite et sa membrane lysée, elle est attaquée par des hydrolases, très nombreuses, contenues dans les lysosomes,

Qui se déversent dans la vacuole de phagocytose (dégranulation du PNN).

Au terme de ce processus, les PNN meurent en libérant leur contenu. Ces cellules mortes participent à la formation du pus. Ce dernier sera lui-même soumis à un processus de dégradation et éliminé ultérieurement par les macrophages.

La taille de la cellule continue à se réduire, la forme du noyau continue sa segmentation en forme de fer à cheval, la chromatine se condense d'avantage, le cytoplasme est hyalin, les granulations sont colorées en beige-marron ou lilas.

2. DEFINITION DE LA NEUTROPENIE FEBRILE :

Selon l'Infectious diseases society of America (IDSA), la neutropénie fébrile (NPF) est définie par une température orale $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en une seule prise ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant une durée > 1 heure associée à un compte de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$ ou pouvant le devenir dans les prochaines 48 heures [6]. Pour la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), il s'agit d'une fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ en une seule prise ou $> 38^{\circ}\text{C}$ en deux prises à un intervalle de deux heures, associée à un compte de PMN $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$ ou pouvant le devenir.

Le risque d'infection devient majeur si les PMN sont $< 0,1 \times 10^9 / \text{l}$. [7]. La Neutropénie fébrile est souvent un signe d'infection pouvant rapidement se transformer en septicémie si aucun traitement n'est entrepris. L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critères de la lignée de PNN, ainsi on parle de neutropénie :

- **Grade 0** : lorsque le taux de PNN est ≥ 2000 éléments/ 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 .

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les neutropénies répondent à divers mécanismes. Elles peuvent être centrales ou périphériques (8), 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 PNN dans le sang,

Leurs consommations accélérées non compensée par la production médullaire ou une adhésion excessive le long des parois vasculaires (phénomène de marginalisation) (9).

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 (10). 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 (12). 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 (13;14). Des recherches actuelles démontrent une interaction d'ELA2 avec d'autres protéines tel que GFI1(15), 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 (16,17) ainsi qu'une expression excessive de l'ELA2. Une mutation du gène codant l'AP3 (protéine adaptatrice 3) (18), 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) (19,20).

Cette cytokine hématopoïétique produite par des monocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales joue un rôle dans la production et la libération des PNN matures,

La prolifération et la différenciation de leurs progéniteurs (21-22). Les mécanismes centraux peuvent inclure un mécanisme toxique, comme c'est le cas de certains médicaments surtout les cytostatiques, à l'exception de l'asparginase, mais aussi d'autres médicaments (quinine, zidovudine, ganciclovir, 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) (23-24). 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 (25).

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 pancytopénies 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 (26).

Mécanismes périphériques : Les mécanismes périphériques induisent une destruction des PNN 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 PNN influencent non seulement le nombre de PNN 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 PNN, ou des mécanismes cellulaires en association avec les NK (Natural killers) et les cellules T cytotoxiques.

Alors que les facteurs toxiques impliquent certains médicaments qui accélèrent l'apoptose des neutrophiles par la formation d'un métabolite instable qui s'accroche au PNN et provoque sa déplétion ce qui engendre sa mort (27).

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 PNN.

On a décrit d'autres facteurs menant à des neutropénies par excès de marginalisation des PNN, 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 (28).

4. Stratification des patients :

Les patients doivent être stratifiés pour pouvoir adapter les modalités de prise en charge thérapeutique, ainsi, les patients sont stratifiés en deux groupes :

❖ Groupe de NPF de bas risque : NPF/ BR

Tous les critères suivants doivent être réunis.

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

- ✓ PNN \geq 100 éléments/mm³.
- ✓ Tumeur solide ou leucémie aigüe en rémission.
- ✓ Pas de signes de sepsis sévère.
- ✓ Sortie d'aplasie attendue dans les 7 jours.
- ✓ Absence d'hospitalisation dans les 48 heures précédentes.

❖ Groupe de NPF de haut risque : NPF/ HR :

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

- ✓ PNN $<$ 100 éléments/mm³.
- ✓ Leucémie aigüe en induction.
- ✓ Signes de choc septique ou de sepsis sévère.
- ✓ Présence d'un foyer majeur (Mucite grave, pneumopathie, infection cutanée, cellulite anale, diarrhée).
- ✓ Nature du germe: pyocyanique ou clostridium.
- ✓ Retard ou l'inadéquation du traitement initial.
- ✓ Durée prévisible de la neutropénie $>$ 7 jours (sortie tardive d'aplasie).

- ✓ NPF répondant à la définition d'une infection nosocomiale.
- ✓ NPF après une chimiothérapie intensive type aracytine à haute dose.
- ✓ NPF sur mauvais état nutritionnel.
- ✓ Patient de bas risque avec apparition secondaire d'au moins un critère de

HR ou réapparition d'une fièvre.

Ces nombreux efforts accomplis dans le but de séparer les patients neutropéniques en deux groupes ont eu des retombées importantes en termes de prise en charge. Ainsi les stratégies ont été simplifiées (plus pratique et de moindre coût) sans diminuer l'efficacité.

Les patient neutropéniques à BR peuvent être traités en ambulatoire, en revanche, la prise en charge des patients neutropéniques à HR se fait obligatoirement en milieu hospitalier.

Tableau 01 : Risque d'infection sévère chez le neutropénique

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

5. FACTEURS PRONOSTICS DE LA NEUTROPENIE FEBRILE :

Les patients en situation de NPF représentent une population hétérogène, avec des sous-groupes ayant des risques variables de développer des complications sévères. Afin de définir la meilleure prise en charge de ces patients neutropéniques fébriles, différentes études ont cherché à identifier les principaux facteurs de mauvais pronostic. Ainsi, les manifestations cliniques initiales (atteinte pulmonaire, état de choc, thrombophlébite septique, infection cutanée profonde), la sortie tardive d'aplasie, le retour tardif à l'apyrexie, le retard ou l'inadéquation du traitement anti-infectieux initial, la nature du germe infectant (*Pseudomonas spp*, *Clostridium spp*, ou bactérie résistante à l'antibiothérapie initiale) ont été individualisés [42,43].

D'autres facteurs potentialisent le risque de développer une infection et la sévérité de celle-ci. Ainsi le patrimoine génétique interviendrait dans le pronostic de ces neutropénies. Neth et coll ont montré que le taux de mannose- binding lectin (MBL), un composant majeur du système immunitaire inné codé par le gène *mb12* (chromosome 10) et présent en quantité variable chez les individus, était corrélé à la durée de la neutropénie. Plus ce taux est élevé, plus le nombre de jours de neutropénie est important [44].

Enfin les doses de chimiothérapie et à un moindre degré une prophylaxie antifongique augmenteraient le risque de bactériémie chez le neutropénique [45].

L'identification de facteurs pronostiques pertinents et reproductibles et leur prise en compte est un élément important afin de pouvoir identifier en pratique clinique les patients dits à bas ou à haut risque de complication.

Dans cette optique, différentes études prospectives ont permis d'identifier des facteurs de bas risque de complication sévère chez le patient neutropénique [46-51].

Facteurs clinico-radiologiques et de terrain de bas risque :

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

6. STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

A- Traitement curatif :

Devant la NPF, le traitement doit être démarré d'urgence devant tout patient neutropénique et fébrile. Dans l'étude faite par Ammann RA et al, pratiquement la moitié de tous les enfants et adolescents sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une neutropénie fébrile [65,66]. En effet, les études ont montré que l'introduction immédiate d'une antibiothérapie empirique intraveineuse à large spectre, a pu réduire la létalité lors d'un épisode de NPF à environ 1%, comparé à une létalité de 80% suite à des infections avec des germes gram négatifs et invasifs avant les traitements antibiotiques actuels. L'hospitalisation d'urgence avec une antibiothérapie empirique ainsi que des mesures supportives sont devenues le traitement de choix lors d'une neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents [65].

Les patients peuvent se présenter dans un état de choc ou dans un tableau d'insuffisance respiratoire sévère. Ils doivent, comme tout enfant, bénéficier des mesures de réanimation nécessaires en se basant sur les recommandations internationales.

1-Les moyens thérapeutiques :

1- 1- Antibiothérapie initiale :

La gravité et la rapidité de l'évolution des infections souvent irréversibles chez le cancéreux neutropénique obligent à démarrer une antibiothérapie initiale dès que les prélèvements sont effectués et sans en attendre les résultats [58]. Le traitement initial de la NPF dépend en premier lieu de la catégorie de risque dans laquelle se situe le patient. De nombreux efforts ont été accomplis dans le but de séparer les patients neutropéniques en deux groupes : groupe à haut risque et groupe à bas risque (voir paragraphe stratification des patients). Ces efforts ont eu des retombées importantes en termes de prise en charge. Ainsi les stratégies de traitement des patients à faible risque ont été simplifiées (plus pratique et de moindre coût) sans diminuer l'efficacité.

L'administration probabiliste très précoce d'antibiotiques à large spectre, 4 à 8 heures après le début de la fièvre, a permis de diminuer considérablement la mortalité au cours des NPF [67].

S. Schimpff et collaborateurs ont été les premiers à proposer d'instituer un traitement empirique immédiatement après l'apparition d'hyperthermie pour améliorer le pronostic désastreux de tels épisodes [68].

Ils utilisent une association principalement active sur le Pseudomonas et les autres BGN qui étaient les germes les plus fréquents. La carbénicilline et la gentamicine sont administrées dès l'apparition d'hyperthermie chez le patient neutropénique sans attendre une documentation clinique ou microbiologique. La mortalité est réduite de façon remarquable pour les infections dues au Pseudomonas mais aussi dans une moindre proportion par les autres BGN.

Le concept de thérapie empirique de la NPF par une antibiothérapie à large spectre est alors adopté. Depuis trente ans, ce concept n'a pas été remis en cause, il a fallu s'attacher à améliorer cette thérapie empirique en essayant toujours de mieux s'adapter aux micro-organismes et en évitant de créer des résistances. Les études épidémiologiques, l'analyse des grands essais, des études spécifiques sur les facteurs de risque permettent maintenant de proposer des options thérapeutiques sensiblement différentes selon le contexte [64,65, 66].

❖ **Prise en charge initiale : admission ou non ?**

Jusqu'à la fin des années 1990, l'hospitalisation de tout patient neutropénique fébrile pour une antibiothérapie intraveineuse à large spectre était la règle [67]. L'identification de patients à faible risque de complications a permis d'envisager une simplification de la prise en charge. Les taux de succès d'une antibiothérapie empirique chez ces malades sont nettement plus hauts (60-90%) que ceux chez des malades à haut risque (30-60%). La proportion d'épisodes fébriles d'origine inexplicite constitue environ 60-70% des cas (30-40% chez les patients à haut risque), alors que des infections microbiologiquement documentées surviennent dans < 10% des cas (25-30% chez les patients à haut risque). L'IDSA (Infectious Disease Society of America) propose de donner un traitement à domicile aux patients présentant un faible risque, à l'aide d'une antibiothérapie empirique par voie orale [59]. Cette recommandation repose sur une méta-analyse concluant à une efficacité comparable d'une antibiothérapie par voie orale par rapport à une antibiothérapie par voie intraveineuse [68]. Cependant, cette pratique est controversée.

Les patients recevant une antibiothérapie orale à domicile doivent être évalués par un professionnel de la santé de façon quotidienne durant les trois premiers jours de traitement, ce qui peut être difficile à réaliser [59]. De plus, plusieurs patients ne sont pas de bons candidats à l'antibiothérapie par voie orale [76]. Des antécédents d'inobservance, une incapacité du patient à prendre soin lui-même, l'absence d'aidants naturels, de moyens de communication ou de moyens de transport sont tous des contre-indications à un traitement à la maison [59].

Notons que la Société européenne d'oncologie médicale (Européen Society for Medical Oncology, ESMO) recommande pour sa part de débiter par une antibiothérapie intraveineuse, puis de passer à la voie orale à domicile après 48 heures même lorsqu'il s'agit de patients associés à un risque peu élevé [69]. Selon l'IDSA, le traitement oral empirique de première intention est une combinaison de ciprofloxacine et d'amoxicilline/acide clavulanique [59]. D'autres régimes, qui ont fait l'objet d'un nombre moins élevé d'études mais qui sont communément utilisés, consistent en une monothérapie avec de la lévofloxacine ou de la ciprofloxacine ainsi qu'une combinaison de ciprofloxacine et de clindamycine [59].

Les patients associés à un faible risque et traités à domicile devraient être hospitalisés si on n'observe aucune amélioration après deux jours d'antibiothérapie [76].

Lorsque la réponse à l'antibiothérapie est bonne, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à un minimum de 48 heures sans fièvre ou pour un total de sept jours si la fièvre est tombée plus tôt [59].

L'IDSA que l'ESMO recommande que les patients associés à un risque élevé ou les patients prédisposés à un faible risque ne répondant pas à une antibiothérapie par voie orale soient hospitalisés et traités par antibiothérapie intraveineuse [59,69]. A noter que ces études et ces recommandations ont été faites essentiellement chez l'adulte. Chez l'enfant, vue sa fragilité et sa vulnérabilité, l'antibiothérapie initiale par voie orale chez la population à faible risque est rarement utilisée et peu d'études sont réalisées dans ce sens.

❖ **Caractéristiques des antibiotiques utilisés :**

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

- Spectre à large spectre.
- Voir une forte activité sur les BGN et en particulier le Pseudomonas (même si les CGP sont les plus fréquents, la gravité immédiate reste en effet liée à un éventuel BGN).

- Etre rapidement bactéricide.
- Limiter l'émergence de résistances.
- Réaliser autant que possible une synergie thérapeutique.
- Tenir compte de l'écosystème bactérien de l'hôpital et du service quand la neutropénie survient à l'hôpital.
- Tenir compte de la toxicité possible de l'accumulation de la chimiothérapie anticancéreuse et de l'antibiothérapie (oto-toxicité et néphro-toxicité).

❖ **Classes d'antibiotiques utilisés :**

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

- Bêtalactamines à large spectre : carboxypénicilline ou uréidopénicillines, céphalosporines de 3ème génération (C3G), imipénèmes, et monobactams.
- Aminosides.
- Glycopeptides.
- Fluoroquinolones.

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

❖ **Les associations d'antibiotiques utilisés :**

a. La Monothérapie :

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

Aucune étude n'a montré la supériorité de la bi-antibiothérapie sur la monothérapie. Le choix se fait habituellement sur une uréidopénicilline, une carboxypénicilline ou une C3G à large spectre (céfépime, céfpirome) [94].

b- La thérapie combinée :

L'antibiothérapie de référence chez le patient neutropénique fébrile est l'association d'une bêtalactamine à un aminoside. Plusieurs associations d'efficacité équivalente ont été décrites dans la littérature, le choix de l'une ou de l'autre dépend de l'écologie bactérienne de chaque service et des habitudes thérapeutiques des équipes médicales. Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation d'une association pipéracilline-tazobactam ou imipénème peut être proposée. La prescription de glycopeptides ne se justifie que dans certaines situations cliniques tel un choc septique, une suspicion d'infection sur cathéter, une infection cutanée, une mucite sévère, une colonisation antérieure connue au pneumocoque résistant à la pénicilline et aux céphalosporines. Leur utilisation en première intention est très discutée mais peuvent être associés aux aminosides ou céphalosporines en cas de contexte évocateur d'une infection à CGP [70 ,71]

Tableau 02 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de NPF en première ligne [70].

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

1.2-Evaluation thérapeutique :

L'évaluation du traitement antibiotique de première intention doit se faire dans les 48-72 heures suivant son instauration, sauf événement nouveau ou aggravation rapide [64, 65,66].

❖ **Apyrexie obtenue :**

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

L'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie dans les neutropénies à haut risque, et peut être interrompue après 7 jours d'apyrexie sous surveillance dans les autres cas [66].

b. Apyrexie obtenue avec une documentation microbiologique ou clinique :

L'antibiothérapie doit être maintenue tant que le nombre de PNN est inférieur à 500 éléments/mm³. Elle est poursuivie au-delà si la gravité de l'infection initiale, en raison de son site et/ou des micro-organismes impliqués (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), le justifie. Il est possible d'adapter le traitement pour l'optimiser mais il faut garder un large spectre d'activité. L'arrêt du traitement n'est possible qu'à la sortie de l'aplasie (PNN supérieurs à 1500 éléments/mm³). La stérilisation des cultures, des sites infectés, la disparition des symptômes et des signes cliniques doivent être obtenus.

Le traitement doit être prolongé au-delà de la sortie d'aplasie en présence de certains foyers (pneumopathie, ostéite, méningite...) ou en cas de sepsis à germes particulièrement pathogènes comme le *Pseudomonas*. Si une combinaison avec un aminoside a été initialement administrée, l'aminoside peut être arrêté après 7 jours de traitement.

❖ **Persistance de la fièvre :**

En cas de NPF longues et profondes, 50% des patients ne sont apyrétiques qu'au 5ème jour, même si l'évolution apparaît favorable. Il convient donc de distinguer cliniquement à 48-72 heures la persistance d'une hyperthermie importante chez un patient stable, qui va bien et cette même température chez un patient qui évolue de façon défavorable.

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

a. Infections bactériennes :

L'infection bactérienne peut présenter :

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

b. Infections non bactériennes :

-Infection à herpès simplex virus (HSV)

-Infection mycosique dont la gravité potentielle est importante : Il faut tenir compte du fait qu'il n'existe à ce jour aucun moyen diagnostique pour infirmer, avec une sécurité suffisante, la présence d'une infection fongique. Il s'agit surtout d'aspergillose (dont le foyer pulmonaire peut ne pas être patent au début de l'évolution) ou de candidose (avec, en particulier, diffusion systémique). L'hypothèse d'une infection fongique justifie la mise en route d'un traitement empirique par amphotéricine B entre le 3ème et le 7ème jour de fièvre.

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

c. Hyperthermie d'origine non infectieuse :

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

❖ **Evaluation ultérieure et traitement :**

Lorsque l'hyperthermie se prolonge, il est nécessaire de réévaluer méticuleusement la situation du patient selon le même plan qu'à l'admission.

Il faut alors pratiquer certaines explorations: scanner thoraco-abdominal, lavage broncho alvéolaire, biopsies diverses, exploration cardiaque, antigénémie aspergillaire hebdomadaire, écho-doppler (à la recherche d'une thrombose profonde)...

➤ Si une cause précise est identifiée, le traitement est adapté en conséquence: changement d'antibiotiques, adjonction d'un antiviral, d'un anti-anaérobie, le but étant d'élargir au maximum le spectre d'action.

➤ Si aucune cause n'est retrouvée et que la fièvre persiste après 3 à 7 jours, il est possible de :

✓ Continuer le traitement initial si l'évolution se fait vers la stabilité et l'amélioration clinique.

✓ Changer d'antibiotique ou ajouter un glycopeptide avec parfois la possibilité de s'orienter en fonction des signes de progression de l'infection (tableau cutané, abdominal, état de choc).

✓ Conserver les antibiotiques (traitement initial et glycopeptide) et ajouter un antifongique, généralement l'amphotéricine B, qui trouve son utilité majeure chez un patient restant fébrile après une semaine d'antibiothérapie à large spectre, en dehors des administrations plus précoces lors d'un isolement significatif ou de lésions dues à *Candida* ou *Aspergillus*.

2-Stratégie pratique :

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

La gestion de cette étape dépend des résultats des hémocultures afin de rationaliser le traitement. Certains critères ont été développés afin d'identifier un groupe de patients à faible risque qui peuvent être proposés pour un arrêt des antibiotiques ou pour un suivi extrahospitalier, à condition que leurs hémocultures soient négatives et qu'ils soient apyrétiques pendant au moins 24H. S'il n'existe pas de signes cliniques ni de marqueurs biologiques d'infection, l'antibiothérapie peut être arrêtée et ces enfants peuvent rentrer chez eux.

Cependant, si les résultats cliniques ou biologiques indiquent une forte probabilité de l'origine infectieuse de la fièvre, l'antibiothérapie doit être maintenue tout en discutant la possibilité de la gestion extrahospitalière de l'enfant. Dans ce cas, la réévaluation médicale est requise chaque 48H et la réadmission de l'enfant est indiquée s'il existe des signes de détérioration clinique ou de non compliance. Ainsi, les enfants ayant des hémocultures positives sont mis sous antibiotiques appropriés en se basant sur la sensibilité des organismes microbiens sauf si la fièvre à complètement cédé et si les enfants évoluent favorablement. Dans ce cas, les antibiotiques initiaux sont maintenus. L'antibiothérapie est poursuivie pendant au moins 7 à 14 jours à compter de la date de négativation des hémocultures en fonction du rétablissement de l'enfant et du germe identifié. Cependant, il existe une exception, si un *Staphylocoque* à coagulase positive (SCP) est isolé, l'enfant doit recevoir l'antibiothérapie intraveineuse pendant 14 jours suivie de 4 à 6 semaines d'antibiotiques oraux.

En cas de persistance de la fièvre au bout de 48 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 150 mg/kg/jour en 3 injections) associée à un aminoside (Amikacine 15 mg/kg/jour en une seule prise).

Si toujours pas d'amélioration après 48 heures, un glycopeptide (Vancomycine 40 mg/kg/jour, en 4 injections par jour) 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. Par ailleurs, ils doivent être exclus du régime antibiotique chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie néphrotoxique telle le cisplatine ou le méthotrexate haute dose.

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

Et finalement, si après 5 jours la fièvre ne cède pas, une infection fongique doit être fortement suspectée, spécialement chez les patients qui sont restés neutropéniques pendant une longue période (sans tenir compte de l'utilisation d'une prophylaxie antifongique). La thérapie antifongique doit être démarrée chez les patients ayant une fièvre persistante ou qui présentent une détérioration clinique indépendamment du statu des hémocultures. Les infections à Candida sont au premier rang des infections fongiques chez l'enfant neutropénique, responsables de candidémies ou d'infections viscérales sévères, de diagnostic et de traitement souvent difficiles. Selon la conférence de consensus de mai 2004 sur la prise en charge thérapeutique des infections fongiques systémiques, ces infections sont classées en trois catégories : la fongémie, les mycoses invasives (champignons dans un site normalement stérile) et les mycoses disséminées (champignons dans au moins deux organes ou sites normalement stériles non contigus) [72,73].

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

« Possibles » :

- **Une infection « prouvée »** est définie par la présence de levures ou de filaments à l'examen histocytologique d'une biopsie à l'exception des prélèvements muqueux ou par la culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile et par des anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection (excepté les urines et les muqueuses).

- **Une infection « probable »** lorsque plusieurs critères sont regroupés : un critère lié à l'hôte (neutropénie, fièvre), un critère microbiologique et un critère clinique et/ou radiologique.

•Par contre, **une infection est dite « possible »** lorsque les critères microbiologiques et cliniques évoqués sont peu spécifiques.

L'Amphotéricine liposomale est le médicament de choix pour les sepsis d'origine fongique documentée, à une dose initiale de 0.1 mg/kg IV puis, en fonction de la tolérance, à 0.6 à 1 mg/kg chaque 4heures. Idéalement, les infiltrats fongiques doivent être confirmés par un scanner des sinus et du thorax, une échographie abdominale, l'uroculture et la coproculture avant de démarrer le traitement mais en pratique, ceci est rarement possible. Si toutes les tentatives de trouver un sepsis d'origine fongique échouent, tout un débat débute à propos de l'utilisation de l'Amphotéricine à des doses faibles ou élevées mais aussi à propos du début de l'Itraconazole.

Certains auteurs prétendent que l'Itraconazole à une efficacité égale à celle de l'Amphotéricine mais avec une toxicité moindre. Cependant, l'Itraconazole interfère avec le métabolisme de la vincristine et donc ces deux médicaments ne peuvent être administrés simultanément. Il est aussi conseillé de doser les taux plasmatiques de l'Itraconazole puisque son métabolisme est très variable. Le Voriconazole est un nouvel imidazolé dont l'efficacité est similaire à celle de l'Itraconazole mais qui est plus toléré chez l'enfant. La Caspofungine, un antifongique dirigé contre l'Ecchinococcus, a récemment été validée comme traitement de l'aspergillose invasive réfractaire à l'Amphotéricine B et à l'Itraconazole, et devrait être considérée si le sepsis d'origine fongique est confirmé et qu'il n'existe pas de résolution avec les traitements usuels. Quelques suggestions ont été émises sur l'éventualité que ce médicament remplacera l'Amphotéricine B comme médicament de première ligne pour les infections invasives dues aux moisissures [72,73, 74].

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

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

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

En cas de rougeole, il n'ya pas d'antiviral spécifique. La prise en charge de la pneumopathie morbilleuse grave consiste à un traitement par Ribavirine VIRAZOLE® à la dose de 20 à 35 mg/kg/jour en IV [72,75].

Dans la littérature, les protocoles et les stratégies thérapeutiques diffèrent d'un centre à l'autre ,par exemple, dans la série d'étude du CHOP de rabat, le traitement initiale a consisté en une C3G seule dans 10.2% des cas alors qu'une bithérapie associant une C3G à un aminoside (Céftazidime+ Amikacine) était prescrite chez 80.2% des cas, l'association d'un glycopeptide dans 12.8% des cas et l'ajout d'un imipénème était nécessaire chez 11.5% des cas, l'antifongique (Fluconazole) a été utilisé chez 21.7% des cas et l'aciclovir chez 12.8% des cas .

Dans l'étude menée au CHU de Annaba en Algérie, la monothérapie était instaurée chez 38% des patients à base essentiellement d'imipénème et céphalosporine secondairement, alors que la bi-antibiothérapie était nécessaire chez 52% des cas associant une bêtalactamines dans 93% des cas associée à une autre molécule (aminoside le plus souvent). L'aciclovir a été nécessaire chez 3 patients uniquement, alors que l'Amphotéricine a été instauré chez près de 66% des cas.

Dans l'expérience du service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, l'utilisation efficace de l'association pipéracillin-tazobactam et nétilmicine en première intention a été confirmée. Le taux de succès sans modification de la bi-antibiothérapie initiale était de 58% à 48 heures de traitement et de 64% à 7 heures. En cas de fièvre d'origine indéterminée, ces taux s'élèvent respectivement à 64 et 72%. La tolérance de ce traitement était excellente.

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

B- Traitement préventif :

1- Prévention des infections :

1- 1- Antibio prophylaxie :

L'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique en cas de neutropénie reste controversée et aucun consensus n'est actuellement admis. Cette prophylaxie a été essentiellement proposée dans les cas de neutropénie à haut risque en utilisant le cotrimoxazole et les quinolones par voie orale [76-80/D]. Le principal argument contre la prophylaxie antibiotique est l'absence de bénéfice sur la survie des patients mais aussi le risque d'augmenter la pression de sélection aboutissant à l'émergence de souches résistantes [78,81, 82]. En France elle n'est d'ailleurs pas recommandée [83].

Toutefois, récemment, différentes études et une méta- analyse confirment une augmentation de la survie des patients en particulier lors de l'utilisation de fluoroquinolones poussant certains auteurs à recommander l'utilisation prophylactique de ces antibiotiques lors de leucémies aiguës ou lors de chimiothérapies à forte dose, débutée en même temps que la chimiothérapie [102,104]. Actuellement différents travaux sont en cours pour permettre de savoir dans quelle situation cette prophylaxie antibiotique apporterait le plus de bénéfices.

1- 2- Mesures associées :

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

Le Tableau (ANNEXE 6) résume les principales mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie chez le patient hospitalisé. Parmi ces mesures, la décontamination digestive a été évoquée. Le concept de base de cette décontamination est de prévenir les infections en réduisant le nombre de micro-organismes dans le tube digestif, au niveau de l'oropharynx, de l'estomac et de l'intestin.

L'utilisation en routine d'une décontamination digestive sélective n'a jamais réellement démontré son efficacité et reste controversée: absence de réduction du taux de mortalité, de morbidité et de la durée d'hospitalisation, absence de données cout/efficacité et surtout constitution d'un déséquilibre de flore avec une forte probabilité de sélection de bactéries multi- résistantes en particulier d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ou d'E. Coli résistants aux quinolones (ERQ) [84,85].

L'isolement total du malade dans une chambre stérile nécessite des structures beaucoup plus élaborées. L'air qui alimente la chambre est filtré à travers un filtre absolu capable de retenir 99.99% des particules dont la taille est supérieure à 0.3µ, cet air est délivré en pression positive selon un régime laminaire.

Ces chambres sont alimentées en eau stérile, les enfants reçoivent une alimentation stérile et une décontamination intestinale dite totale par des antibiotiques oraux non absorbables.

Ces structures sont réservées aux patients traités par greffe de moelle osseuse et aux chimiothérapies extrêmement lourdes susceptibles d'entraîner des aplasies granuleuses particulièrement prolongées [86], vu que l'isolement protecteur idéaliste du patient neutropénie apparaît non réalisable en pratique.

1-3- La transfusion de granulocytes :

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

La transfusion de granulocytes a été proposée dans le traitement des infections néonatales bactériennes graves. Toutefois, la toxicité des transfusions de granulocytes n'est pas nulle, et doit être prise en compte pour les indications d'utilisation et la surveillance du patient (d'après le rapport de l'AFSSAPS de juin 2003). Les principaux effets secondaires identifiés sont les réactions frissons-hyperthermie, l'allo-immunisation anti-HLA, la production d'anticorps anti-granulocytes ou dirigés contre d'autres antigènes, la transmission d'agents viraux (CMV, VIH, HTLV, hépatites virales) et/ou bactériennes.

En outre, la transfusion de granulocytes peut entraîner des complications pulmonaires selon différents mécanismes tels que la surcharge volumique, l'aggravation brutale d'une pneumopathie existante liée à l'afflux de granulocytes dans la circulation pulmonaire, la toxicité directe des granulocytes ou encore des accidents liés à une allo-immunisation préalable. Devant l'importance des effets secondaires de ce traitement, il n'est plus indiqué dans NPF chimio-induite.

1-4- Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) :

L'obtention sous forme médicamenteuse de facteurs de croissance hématopoïétiques, actifs spécifiquement sur la lignée granulocytaire, constitue un progrès important dans le domaine de la prévention de la neutropénie. Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont été initialement identifiés, au début des années 1970, comme des facteurs nécessaires au développement des cultures de cellules hématopoïétiques. Actuellement, au moins 30 facteurs ont été identifiés.

Les plus utilisées in vivo sont ceux qui ont un spectre d'action limité et une faible toxicité :

Le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) et SCF (Stem Cell Factor). Cependant, le coût élevé de ces molécules ainsi que leur potentielle toxicité nécessitent une évaluation des risques et du coût de leur utilisation en pathologie hématologique et oncologique [87]. Le Tableau (ANNEXE 7) présente les résultats de 5 grandes études internationales randomisées en double aveugle.

Certaines montrent une différence significative dans les groupes traités par FCH, à la fois sur la durée de la fièvre, de la neutropénie, des journées d'hospitalisation et de l'antibiothérapie mais, cependant, aucune différence significative sur la mortalité [85].

L'évaluation des traitements par FCH répond à différents critères dont l'incidence et la mortalité des NPF, la durée de la neutropénie et de la fièvre, le nombre de jours d'hospitalisation, les antibiotiques prescrits, les modalités de l'administration de la chimiothérapie, l'efficacité de cette chimiothérapie et le coût de l'utilisation de ces FCH [86]. D'autres facteurs peuvent influencer la réponse au traitement par FCH comme l'âge du patient, le stade de la maladie, le schéma thérapeutique de l'administration des FCH et le type de FCH utilisé. Enfin, l'efficacité et la tolérance des FCH commercialisés sont différentes en fonction de la souche productrice (levures, produit recombinant glycosylé ou cellules CHO de hamster). Le Rh-GM-CSF produit par des levures semble réduire les effets secondaires (œdèmes, fièvre, myalgie...).

L'administration des FCH peut se dérouler selon différents protocoles

[87, 89, 90] :

- En prophylaxie primaire :

L'utilisation des FCH est à réserver à la prévention des NPF dans les protocoles de chimiothérapies. Lyman et Coll ont démontré l'intérêt du traitement préventif par FCH avec une diminution significative de l'incidence des NPF et des infections bactériennes documentées [91].

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande d'utiliser le G-CSF pour tout protocole de chimiothérapie entraînant au moins 40% de NPF. Ce taux est même diminué à 18-20% par certains auteurs si l'on prend en considération les coûts annexes (perte de jours d'hospitalisation) [92].

-En prophylaxie secondaire :

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

-En traitement curatif d'une neutropénie fébrile déclarée :

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

Sur la base des résultats parfois différents, obtenus dans les grandes études randomisées, l'ASCO ne recommande pas d'utilisation systématique des FCH dans la prise en charge des NPF [87].

❖ **Granulocyte- colony stimulating factor (G- CSF):**

Le G-CSF est largement utilisé en oncologie. Sa principale indication reste la prévention des épisodes de neutropénie secondaire à certaines chimiothérapies particulièrement apaisantes et permettant le respect du rythme d'administration des cures prévues par le protocole et donc le respect des doses-intensités. Son utilisation a permis le développement de protocoles de chimiothérapie intensive, contribuant ainsi à améliorer le taux de rémission et la survie. En cas de neutropénie de grade 4 (PNN <500 éléments/mm³) supérieure à 5 jours, la probabilité d'une infection est supérieure à 50% [93]. L'utilisation de G-CSF (Filgrastime) après chimiothérapie diminue la durée et la sévérité des neutropénies de grade 4 ainsi que la fréquence des NPF. Enfin, l'utilisation de G-CSF dans le recueil des cellules souches périphériques a permis de simplifier considérablement celui-ci [94, 95, 96].

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

Le rôle du G-CSF dans la récupération d'un taux acceptable de PNN est reconnu (>500 éléments/mm³). De nombreux auteurs s'accordent à dire que l'augmentation des neutrophiles est accompagnée d'une réduction des journées de fièvre (> 38,5°C), d'antibiothérapie et d'hospitalisation lors de traitements par G-CSF chez l'enfant et chez l'adulte [97,98, 99]. Dans une étude récente, Ozkaynak et coll ont montré dans un essai randomisé chez 59 enfants atteints de LAL que l'administration de G-CSF associée à l'antibiothérapie réduisait significativement la durée de la NPF par rapport au groupe sous antibiothérapie sans G-CSF (4 jours versus 13 jours) [100]. Récemment, Clark et coll. ont démontré que l'utilisation des FCH dans le cadre des NPF secondaires au traitement cytotatique, réduisait significativement les journées d'hospitalisation ainsi que la durée de la neutropénie.

PARTIE PRATIQUE

Méthodologie

1. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive et analytique des épisodes de neutropénies fébriles survenus à la suite d'une cure de chimiothérapie chez des enfants des wilayas de l'intérieur suivis pour des néoplasies solides diagnostiquées entre le premier janvier 2017 et le 31 décembre 2020, soit une période de 04 ans , au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du CPMC d'Alger.

2. Objectif de l'étude : Objectif principal :

- Déterminer la prévalence de la neutropénie fébrile chimio induite chez les enfants cancéreux de la région.

Objectif(s) secondaire(s) :

- Déterminer les circonstances de survenue de la neutropénie fébrile et ses étiologies.
- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques étiologiques des épisodes de neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique.

3. Population d'étude :

Tous les enfants des wilayas de l'intérieur de l'âgés de 0 à 16 ans atteints d'une affection maligne solide confirmée et qui sont sous chimiothérapie durant cette période d'études. Qui ont été pris en charge à l'unité d'oncologie pédiatrique du CPMC d'Alger.

3.1. Les critères d'inclusion :

- Enfants cancéreux des wilayas de l'intérieur de l'âgés de 0 à 16 ans.
- Hospitalisés à l'unité d'oncologie pédiatrique du CPMC d'Alger.
- Atteints d'une affection maligne solide confirmée.
- Dossier médical exploitable.

3.2. Les critères d'exclusion:

- Tous les patients dont les données étaient insuffisantes pour permettre leur exploitation.
- Les données qui ne répondant pas aux critères de la NPF.

4. Collecte des données:

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

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

5. Analyse des données :

Les données collectées ont été saisies et analysées sur un ordinateur à l'aide du logiciel EXCEL 2016.

Les résultats étaient exprimés sous forme de moyenne plus ou moins déviations standard (pour les variables quantitatives) ou de pourcentage (pour les variables qualitatives).

6. Les variables étudiées :

- La prévalence.
- Le sexe.
- L'âge.
- Provenance des patients.
- Les antécédents.

- Pathologie sous-jacente.
- Structure d'admission.
- Stade de la maladie.
- Les manifestations cliniques.
- Bilan para-clinique.
- Caractéristiques de neutropénies.
- Les étiologies.

Résultats

1. La prévalence de la neutropénie fébrile :

Durant la période allant du janvier 2017 à décembre 2020, en tenant compte des critères d'inclusion ; nous avons retenu 205 cas; parmi eux 45 enfants ont présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, soit un pourcentage de 21.9% des cas :

- 30 patients ont présenté un seul épisode de NPF soit 66.6 % des cas.
- 09 patients ont présenté deux épisodes de NPF soit 20 % des cas.
- 03 patients ont présenté trois épisodes de NPF soit 06 % des cas.

03 patients ont présenté plus de trois épisodes de NPF soit 06 % des cas.

Table 9: la fréquence de la neutropénie fébrile.

	Enfant avec NPF	Enfant sans NPF
Effectifs	45	160
Pourcentage	21.9%	78.1%

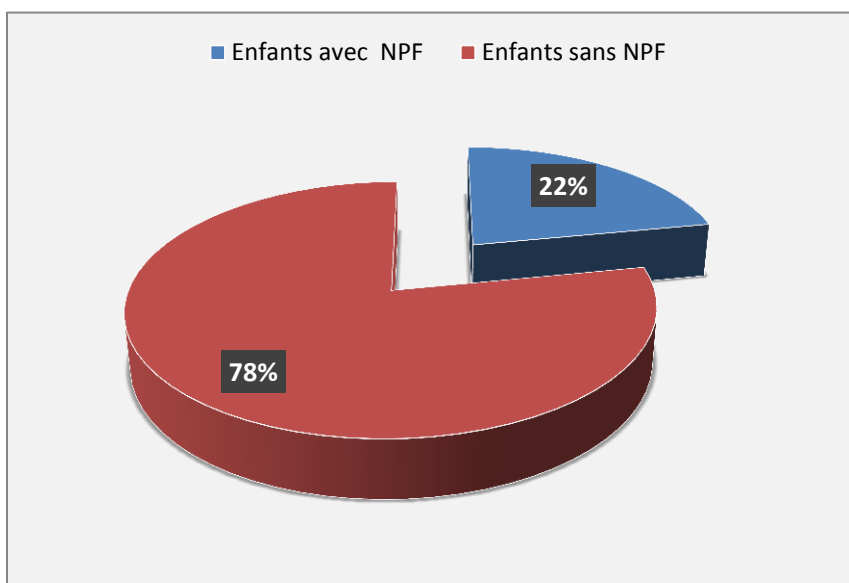


Figure 4: la fréquence de la neutropénie fébrile.

Table 10: la répartition des malades selon les épisodes de la NPF.

	patients ont présenté un seul épisode de NPF	patients ont présenté 02 épisodes de NPF	patients ont présenté 03 épisodes de NPF	patients ont présenté >3 épisodes de NPF
Effectifs	30	09	03	03
Pourcentage	66.6 %	20 %	06 %	06 %

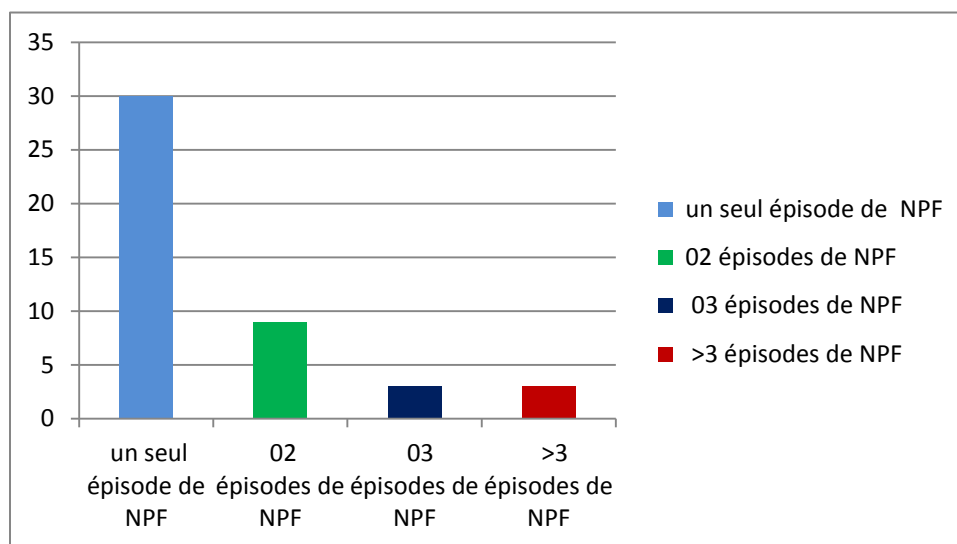


Figure 5: la répartition des malades selon les épisodes de la NPF.

2. Caractéristiques de la population étudiée:

A- le sexe :

Chez les enfants ayant présenté une neutropénie fébrile, on note que 27 cas sont des garçons avec un pourcentage de 60% des cas et 18 cas sont des filles, soit un pourcentage de 40% des cas.

Table 11: répartition des malades selon le sexe.

	Garçons	Filles
Total	27	18
pourcentage	60%	40%

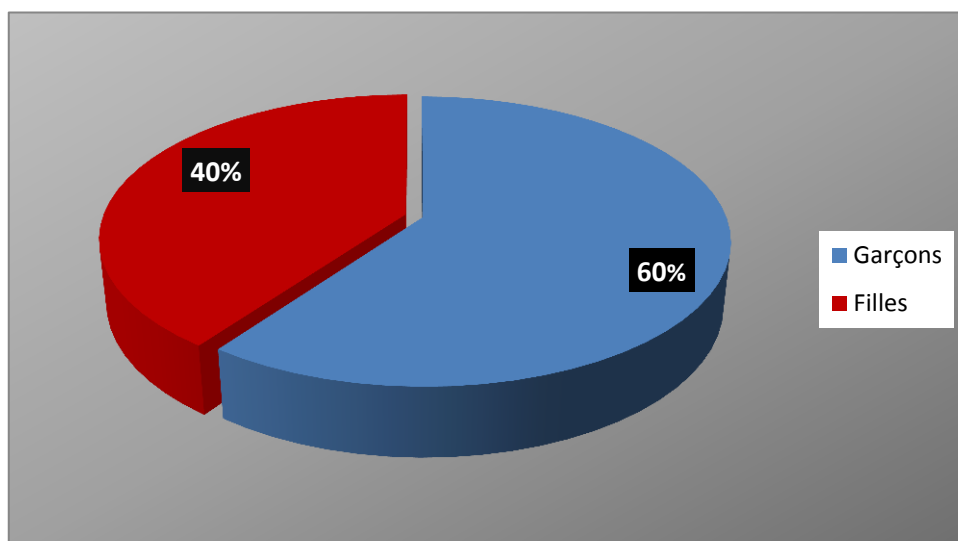


Figure 6: répartition des malades selon le sexe

➤ Commentaire :

- Dans notre série, on note une prédominance masculine avec 27 Garçons soit 60% de sexe masculin.
- Un sexe-ratio=1.5.

B- l'âge :

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 02 mois et 16 ans avec une moyenne de 5.75 ans.

- 19 patients avaient un âge entre 0 et 5 ans soit 42 % des cas,
- 16 patients avaient un âge entre 6 ans et 10 ans soit 35% des cas,
- Et 10 enfants avaient un âge supérieur à 10 ans soit 22% des cas.

La neutropénie était plus fréquente chez les enfants ayant un âge inférieur à 5 ans; avec une fréquence de 42 % des cas.

Tableau 12: Répartition des malades selon les tranches d'âge

	0-5 ans	6-10 ans	11-16 ans
L'effectif	19	16	10
Pourcentage	42 %	35%	22%

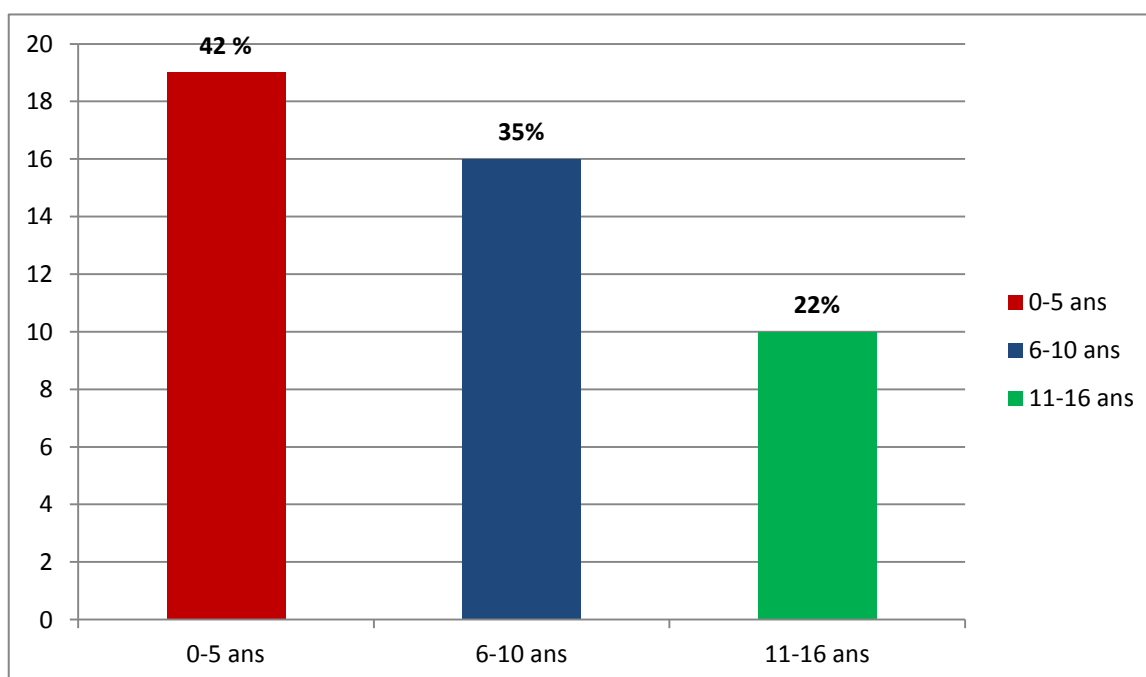


Figure 7: Répartition des malades selon les tranches d'âge

C- l'origine géographique :

L'origine de nos patients est variable. 10 enfants proviennent de la wilaya de Médéa soit 22.22% des cas.

Table 13: répartition des malades selon leurs wilayas d'origine

La wilaya	Médéa	Tiaret	Djelfa	M'sila	Ghardaïa	Sétif	El oued	Ouargla	Biskra	tissmeselt	El bayadh
Total	10	6	5	5	5	4	4	2	2	1	1
pourcentage	22.22%	13.33%	11.11%	11.11%	11.11%	8.89%	8.89%	4.44%	4.44%	2.22%	2.22%

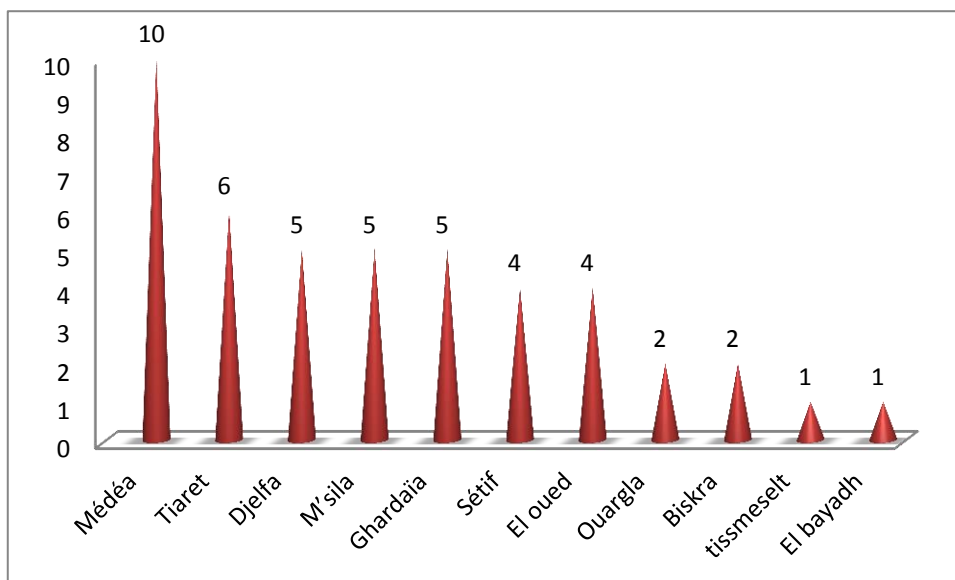


Figure 8: Répartition des malades selon leurs wilayas d'origine

Table 14: répartition des patients selon les antécédents

	Effectifs	Pourcentages
fièvre au long cours	01	02%
infections à répétition	01	02%
asphyxie néo-natale	01	02%
RAA+ un souffle Cardiaq	01	02%
Sans antécédents	41	92%

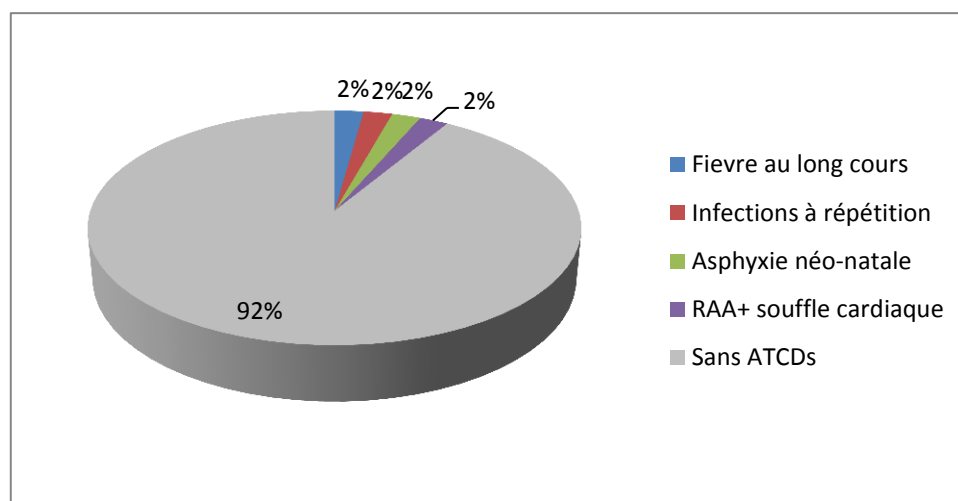


Figure 10: répartition des patients selon les antécédents

B- Pathologie sous-jacente :

Chez les 45 enfants ayant présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile, la pathologie sous-jacente était représentée par :

- Rétinoblastome chez 15 enfants ; soit 33.3% des cas.
- Médulloblastome chez 08 enfants, soit 16% des cas.
- Sarcome d'Ewing chez 07 enfants, soit 15.5% des cas.
- Rhabdomyosarcome chez 05 enfants, soit 11.1% des cas.
- Neuroblastome chez 04 enfants, soit 8% des cas.
- Gliome chez 03 enfants, soit 6.67% des cas.
- Astrocytome chez 01 enfant, soit 2.2% des cas.
- Hépatoblastome chez 01 enfant, soit 2.2% des cas.
- Tumeur germinale chez 01 enfant, soit 2.2% des cas.

Table 15: répartition des patients selon les pathologies sous-jacentes

La pathologie sous-jacent	Effectifs	Pourcentages
Rétinoblastome	15	33.3%
Médulloblastome	08	16%
Sarcome d'Ewing	07	15.5%
Rhabdomyosarcom	05	11.1%
Neuroblastome	04	8%
Gliome	02	4.4%
Astrocytome	01	2.2%
Hépatoblastome	01	2.2%
Tumeur germinale	01	2.2%

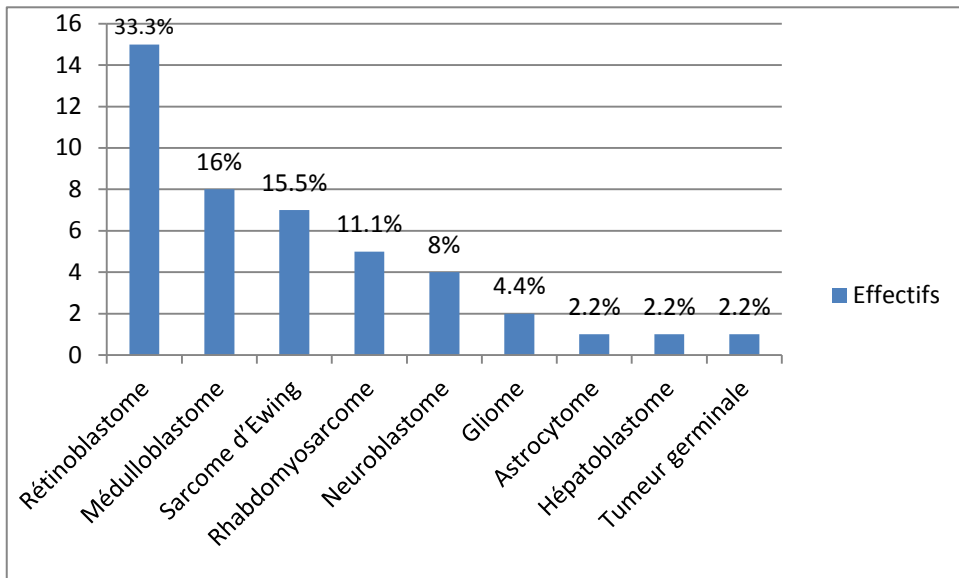


Figure 11: répartition des patients selon les antécédents

C- Structure d'admission :

Dans notre série, 36 épisodes ont été vu à l'hôpital du jour de l'unité d'oncologie pédiatrique, soit 80% des cas; alors que 09 cas ont été hospitalisés, soit 20% des cas.

Table 16: répartition des patients selon la structure d'admission

	l'hôpital du jour	hospitalisation
Effectifs	36	09
Pourcentages	80%	20%

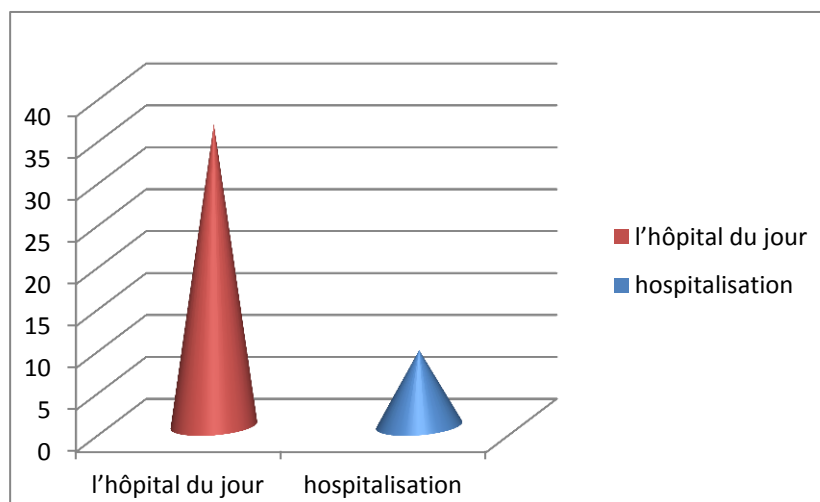


Figure 12: répartition des patients selon la structure d'admission

D-Stade de la maladie :

- 10 patients étaient à un stade avancé de leur maladie; soit 22.2% des cas présentaient des métastases,
- Alors que 06 patients étaient à un stade précoce de leur maladie ; soit 13.3% des cas.
- Et 29 cas étaient à un stade non précis ; soit 64.4% des cas.

Table 17: répartition des patients selon le stade de la maladie

Stade de la maladie	Métastases	Stade précoce	Non précis
Effectifs	10	06	29
Pourcentages	22.2%	13.3%	64.4%

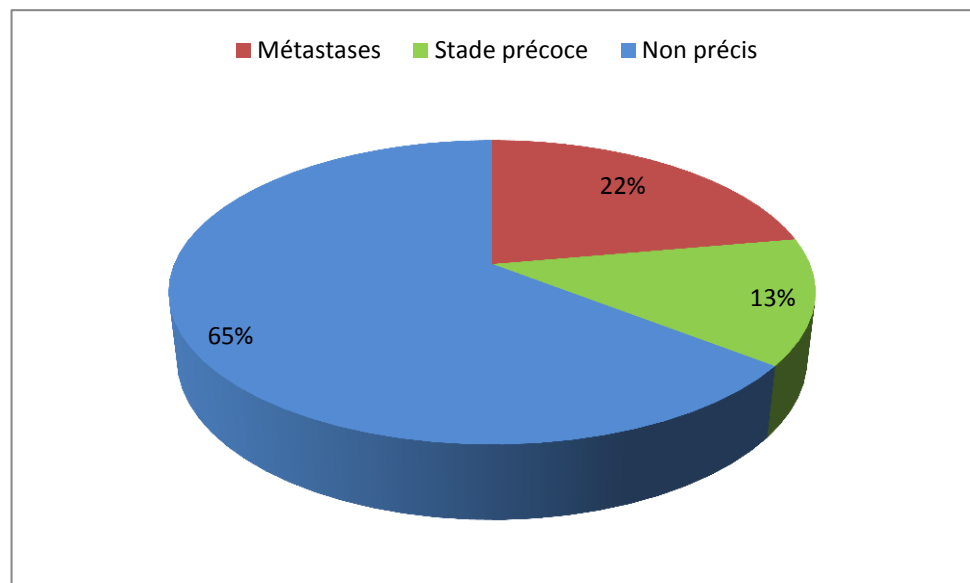


Figure 13: répartition des patients selon le stade de la maladie

E- Manifestations cliniques :

1- signes Cliniques:

Dans notre étude, 45 épisodes fébriles dont 09 cas ont présenté au moins un signe fonctionnel clinique, soit 20% des cas.

Il s'agit d'un foyer :

- ❖ Digestif dans 02 cas, soit 4.4% des cas,
- ❖ Respiratoire dans 04 cas, soit 8.8% des cas,
- ❖ Cutanéomuqueux 03 cas : (02mucite+01rougeole), soit 6.6% des cas,
- ❖ Et une fièvre sans foyer dans 36 cas, soit 80% des cas.

Table 18: répartition des patients selon les signes cliniques

Stade de la maladie	Digestif	Respiratoire	Cutanéomuqueu	fièvre sans foyer
Effectifs	02	04	03	36
Pourcentages	4.4%	8.8%	6.6%	80%

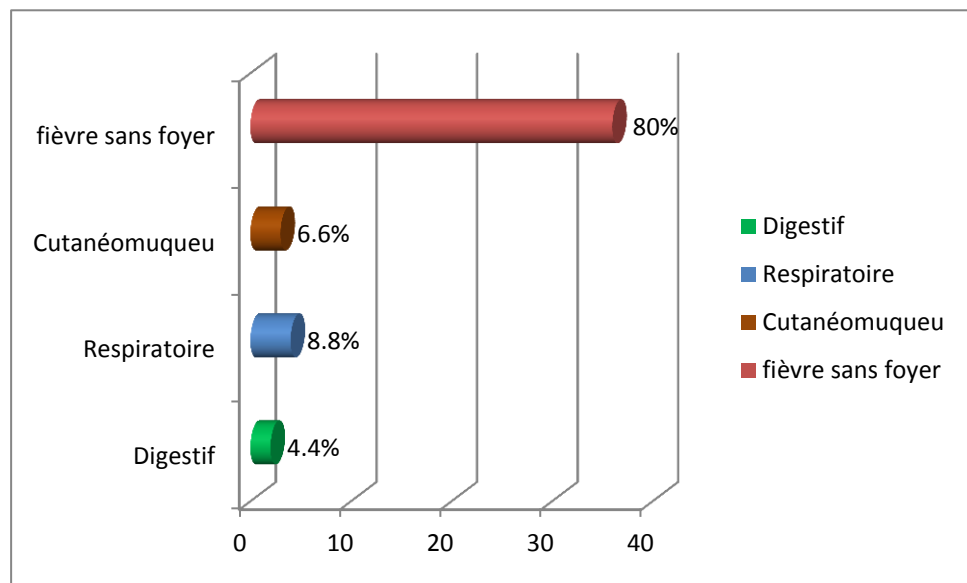


Figure 14: répartition des patients selon les signes cliniques

4. Bilan para-clinique :

-Hémogramme :

Toutes les neutropénies ont été objectivées sur une numération formule Sanguine.

La valeur de l'hémoglobine variait entre 4.7 g/dl à 13 g/dl. Le taux de plaquettes variait entre 1600 et 558000 éléments/mm³. Le taux de globules blancs variait entre 110 et 7050 éléments/mm³, avec :

- Un chiffre de PNN qui variait entre 00 et 1895 éléments/mm³.
- Un chiffre de monocyte qui variait entre 100 et 472 éléments/mm³.
- Et un chiffre de lymphocytes qui variait entre 60 et 6230 éléments/mm³.

5. CARACTERISTIQUES DES NEUTROPENIES :

A - Délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile :

Dans notre série, la durée moyenne de survenue d'une neutropénie fébrile après la cure de chimiothérapie était de 14.6 jours avec des extrêmes allant de 01 à 28 jours.

- 01 épisode de neutropénie fébrile est survenu un jour après la cure de chimiothérapie.
- Les 44 autres épisodes ont survenus entre le deuxième et le 28ème jour après la dernière cure de chimiothérapie reçue soit :
 - 06 épisodes ont survenu entre le premier et le 5ème jour suivant la cure.
 - 10 épisodes entre le 6ème et le 10ème jour après la cure.
 - 11 épisodes entre le 11ème et le 15ème jour après la cure.
 - Alors que 17 épisodes ont survenu entre le 16ème et le 28ème jour.

Tableau 19: répartition des patients selon la durée moyenne de survenue de la neutropénie fébrile

	01 jour	1-5ème jour	6-10ème jour	11-15 ème jou	16-28ème jou
Effectifs	01	06	10	11	17
Pourcentages	2.22%	13.33%	22.22%	25.44%	37.78%

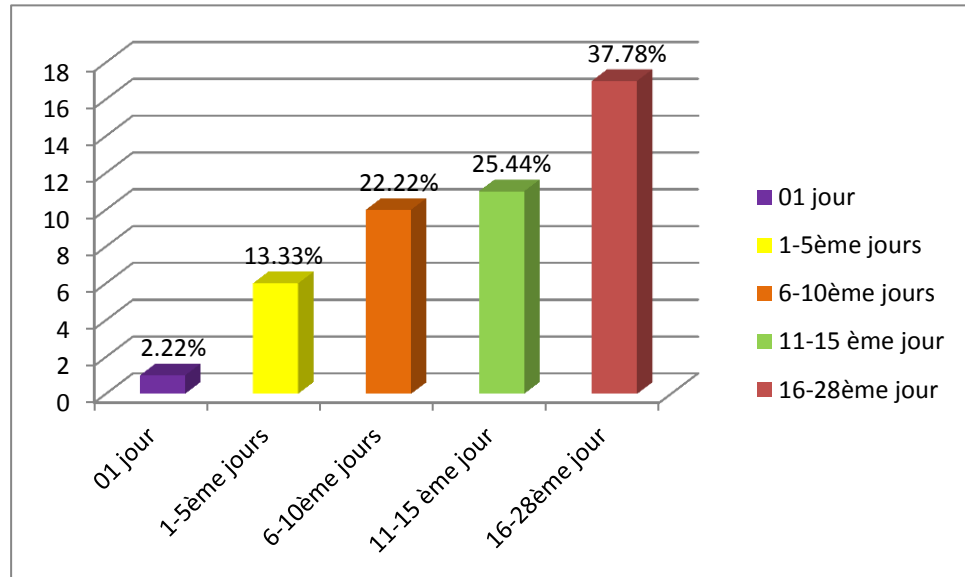


Figure 15: répartition des patients selon la durée moyenne de survenue de la neutropénie fébrile

B- Durée de la neutropénie :

Dans notre série, la durée moyenne de la neutropénie fébrile était de 18.8 jours, avec des extrêmes allant de 03 à 60 jours. Les épisodes sont répartis selon la durée totale de la neutropénie.

On a considéré que l'épisode est de courte durée quand la durée ne dépasse pas 7 jours, et de longue durée quand la neutropénie dure plus de 7 jours.

Donc malheureusement la majorité des épisodes étaient de longue durée.

6. ETIOLOGIES DE LA NEUTROPENIE FEBRILE

Dans 09 épisodes de neutropénies fébriles, au moins un foyer infectieux est mis en évidence cliniquement, soit 20% des cas, et dans les 36 autres épisodes, la fièvre est d'origine indéterminée, soit 80% des cas.

A-Fièvre d'origine indéterminée : (FOI)

Dans 36 cas, la fièvre était isolée sans foyer clinique, radiologique ou bactériologique, soit 80% des cas.

B- Fièvre cliniquement documentée : (FCD)

Un foyer clinique a été retrouvé dans 09 cas, soit 20% des cas, Il s'agit des foyers suivants, il était :

- ✓ Cutanéomuqueux dans 03 cas : (02 mucites + 01 rougeole), soit 6.6% des cas,
- ✓ Digestif dans 02 cas, soit 4.4% des cas,
- ✓ Pulmonaires chez 04 cas, soit 8.8 des cas.

Table 20: répartition des patients selon l'étiologie de la neutropénie fébrile

Étiologie de la NPF	Pulmonaire	Cutanéomuqueux	Digestif	fièvre sans foyer
Effectifs	04	03	02	36
Pourcentages	8.8%	4.4%	6.6%	80%

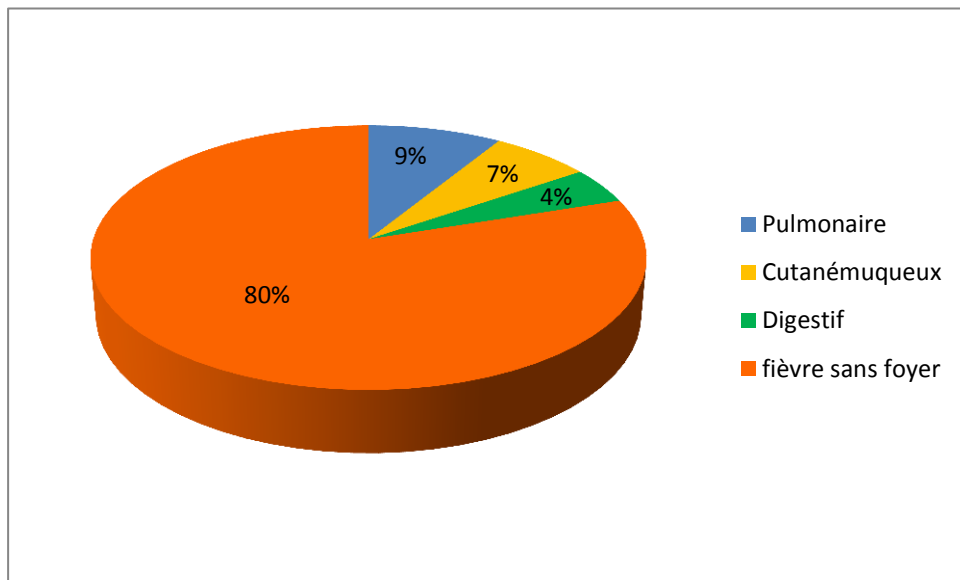


Figure 16: répartition des patients selon les signes cliniques

7. L'évolution :

Dans notre série, 09 cas étaient décédés soit un taux de mortalité à 11.11%.

Tableau 21 : répartition des patients selon l'évolution

	Enfant décédé	Enfant vivant
Total	05	40
Pourcentage	11.11%	88.89%

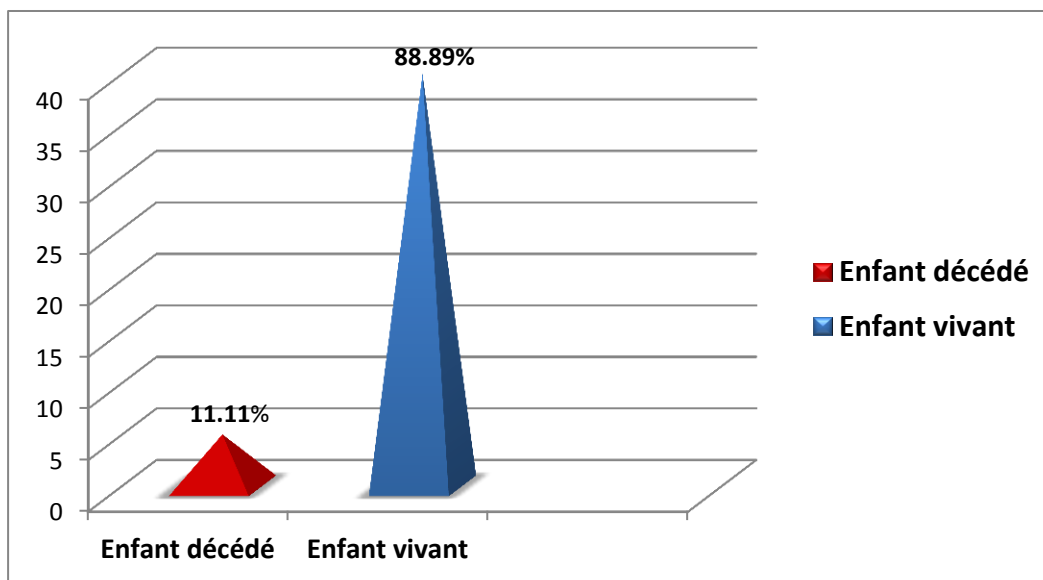


Figure 17 : répartition selon l'évolution .

DISCUSSION :

Avant d'entamer ce chapitre de discussion, nous voulons d'abord signaler certains problèmes auxquels on a été confronté au cours de l'exploitation des dossiers.

Nous présentons une étude rétrospective ce qui rend parfois l'analyse des résultats difficile. Certaines données manquaient parfois.

Ainsi, l'estimation de l'évolution et l'appréciation clinique de l'état du patient, et les facteurs généraux et spécifiques permettant d'estimer le risque de complications chez le patient neutropénique, n'ont pas toujours pu être précisées.

Et même les données biologiques, radiologiques et bactériologiques souvent manquaient.

1. EPIDEMIOLOGIE:

La neutropénie fébrile est l'un des effets secondaires les plus sérieux et les plus graves de la chimiothérapie. En effet, 10 à 50 % des patients avec une tumeur solide et plus de 80 % de ceux ayant une hémopathie maligne sous chimiothérapie vont développer une neutropénie fébrile avec une mortalité respective de l'ordre de 5 et 11 %.

L'incidence de la fièvre est de 10 à 50 % lorsque la neutropénie dure moins de 5 à 7 jours alors qu'elle est de plus de 90 % pour une neutropénie de plus de 7 à 10 jours. Aux urgences, 45 % des patients ayant une neutropénie fébrile présentent des critères de sepsis sévère ou un état de choc septique [8].

En effet, la fréquence de la survenue de neutropénie fébrile 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.

En France, une étude menée par l'institut Bergogne de Bordeaux, sur une population non exclusivement infantile, intéressant 504 cas d'hémopathies malignes et tumeurs solides, 234 patients ont fait au moins un épisode de NPF, soit une incidence de 46% [9].

Dans l'étude menée par « le groupe japonais pour étude de NPF » (Le JFNSG), parmi les 201 cas évalués au Japon, 189 enfants ont présenté un épisode de NPF soit une incidence de 94% [10].

De même, dans une ancienne étude menée au service d'hématologie et greffe de moelle osseuse au niveau du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) en Algérie, l'incidence de la NPF est importante. Parmi les 762 patients évalués, 759 patients ont fait au moins un épisode de NPF soit une incidence de 99,6% [11].

Dans notre série, nos résultats sont superposables avec ceux de la littérature. Parmi les 205 cas évalués, 45 enfants ont présenté au moins un épisode de NPF, soit une incidence de 21.9 %.

Tableau 03 : Incidences et fréquences d'épisodes de NPF dans les différentes séries d'études.

L'étude	Nombre des cas évalués	Nombre des cas DE NPF	Incidence De NPF	Nombre d'épisodes
Institut Bergonié -Bordeaux	504	234	46%	315
CHOP-CHU Nancy	–	41	–	69
JFNSG- Japon	201	189	94%	189
CPMC-Algérie (ancienne étude)	762	759	99,6%	1431
CHOP Tunisie	–	128	–	200
COHP-Rabat	–	51	–	76
Notre étude	205	45	21,95%	69

2. FACTEURS DE RISQUE DES NEUTROPENIES FEBRILES :

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

La profondeur et la durée de la neutropénie.

L'écologie bactérienne de l'environnement.

L'altération des barrières anatomiques.

La pathologie sous-jacente.

Le type de chimiothérapie administrée.

La présence de matériel étranger (les cathéters centraux, chambres implantables...).

Intensité des traitements cytotoxiques antérieurs.

Etat général et présence de pathologie associée....

A- Facteurs généraux :

L'incidence et la gravité des infections sont corrélées à la profondeur et à la durée de la neutropénie [11]. Le nombre de PNN est inversement proportionnel au risque infectieux, donc plus le nombre de PNN est bas, plus le risque infectieux est important et inversement [29]. 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 03). Le risque d'infection est majeur si la neutropénie dure plus d'une semaine, en plus il y'a une augmentation du risque fongique et viral [30]. La profondeur et la durée de la neutropénie sont-elles mêmes liées à la pathologie sous-jacente (hématologique ou non), à l'ancienneté de celle-ci, à l'immunodépression et à la chimiothérapie.

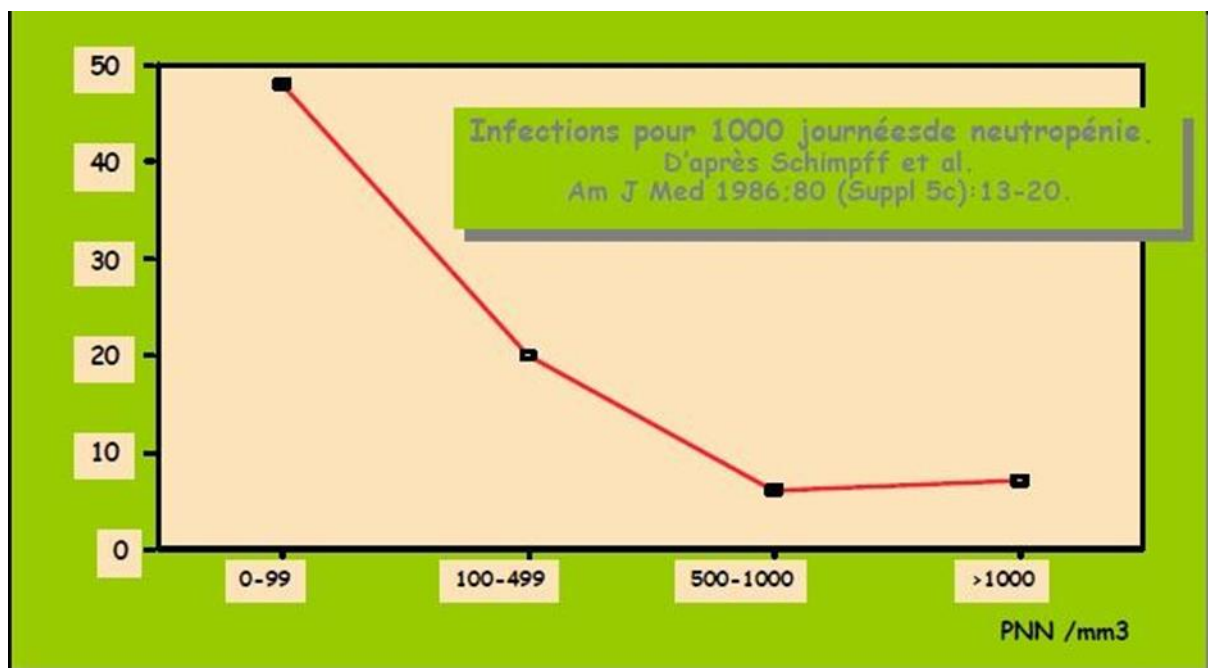


Figure 03: le risque infectieux selon le taux de PNN.

La chimiothérapie des tumeurs solides entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours), le plus souvent entre le 8^{ème} et le 16^{ème} jour après la chimiothérapie. L'incidence et la gravité des NPF s'accroissent lors du traitement d'une LAL ou d'un lymphome ou encore lors d'une greffe de moelle autologue [31]. Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines, le risque d'infections, particulièrement d'origine fongique, est alors plus important. Il existe une corrélation bien établie entre la dose de cytotoxique administrée et la toxicité hématologique des chimiothérapies. Cela a pu être notamment documenté dans des études prospectives randomisées comparant les doses d'anthracyclines ou d'agents alkylants. Cependant, il n'existe que peu de protocoles pour lesquels le risque de neutropénie de grade IV fébrile dépasse 75% [32,33]. Il s'agit essentiellement des protocoles de chimiothérapie utilisés en oncologie pédiatrique et éventuellement adaptés à l'adulte (par exemple COPADM dans les lymphomes, VIDE dans les sarcomes d'Ewing..).

Pour la grande majorité des chimiothérapies en pratique courante, l'incidence des NPF varie entre 5 et 40% [34,35]. 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 [36]. Quoi qu'il en soit, le risque de neutropénie semble aussi lié à la phase de traitement avec un risque plus important lors des premières cures. En effet, une récente étude de suivi a montré que 65 % des hospitalisations pour aplasie fébrile survenaient lors de deux premiers cycles de chimiothérapie [37].

Il faut noter que 5% des patients recevant une chimiothérapie conventionnelle standard vont en fait présenter un épisode de NPF, tandis que 40% des patients recevant une chimiothérapie intense vont effectivement présenter une NPF. A ceci s'ajoute la susceptibilité individuelle au risque de NPF.

Les paramètres conditionnant cette susceptibilité individuelle ne sont encore que partiellement connus : le site de la tumeur, la coexistence d'une infection active,

Une détérioration de l'état général (évaluée par la performance statut), une malnutrition, un envahissement médullaire, l'âge et probablement l'intensité des traitements antérieurs [38].

Dans la plupart des études, seuls certains de ces paramètres sont étudiés, la plupart des modèles publiés ne reprennent pas les mêmes facteurs, ils prennent en compte des patients prétraités (prophylaxie secondaire) alors que l'information serait d'autant plus nécessaire que le bénéfice qu'il faut estimer doit l'être avant tout traitement [39].

B- Facteurs spécifiques :

Pour certaines infections, des facteurs de risque plus spécifiques ont été identifiés [40] :

- ❖ Pour les septicémies à *Streptococcus viridans* :
 - ✓ Une neutropénie majeure.
 - ✓ Une mucite oro-pharyngée sévère.
 - ✓ Une antibioprophylaxie par fluoroquinolone ou cotrimoxazole.
 - ✓ Une chimiothérapie par cytarabine à haute dose.
 - ✓ Un traitement par anti-sécrétoire gastrique ou anti-acide.
- ❖ Une colonisation marquée par des streptocoques oraux :
 - ✓ Pour les candidoses invasives :
 - ✓ Une neutropénie intense et prolongée.
 - ✓ La présence d'une voie veineuse centrale.
 - ✓ Une antibioprophylaxie à large spectre.
 - ✓ Une corticothérapie.
 - ✓ Des antécédents récents de chirurgie abdominale.
- ❖ Pour les aspergilloses [41] :
 - ✓ Une neutropénie profonde et prolongée,
 - ✓ La durée et l'intensité d'une corticothérapie sans qu'un seuil bien précis n'ait été fixé,
 - ✓ L'existence de travaux à proximité immédiate (émission de poussières).

C- Facteurs biologique :

- ✓ Chiffre absolu de neutrophile supérieur à 100/mm³.
- ✓ Chiffre absolu de monocytes supérieur à 100/mm³.
- ✓ Durée prévisible de la neutropénie inférieur à 07 jours.
- ✓ Tests hépatiques et fonction rénale normaux ou subnormaux.

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

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

•**Groupe 1:** patients déjà hospitalisés.

•**Groupe 2:** patients non hospitalisés mais présentant d'emblée une comorbidité : instabilité hémodynamique, hémorragie, insuffisance respiratoire, troubles neurologiques, etc...

•**Groupe 3:** patients non hospitalisés dont l'affection sous-jacente n'est pas contrôlée.

•**Groupe 4:** patients non hospitalisés sans comorbidité et dont l'affection sous-jacente est contrôlée.

Talcott et coll estimèrent ainsi que les patients déjà hospitalisés présentaient les complications les plus fréquentes et les patients non hospitalisés, dont le cancer était progressif, avaient les taux de mortalité les plus élevés [68].

Les groupes 1, 2 et 3 correspondent à des groupes à haut risque avec 33% de complications secondaires et 10% de mortalité, le groupe 4 correspondant à un groupe à bas risque avec 5% de complications secondaires et aucun décès ($p < 0,000001$) [61], Le score semblant le plus adapté à la pratique clinique est celui développé par le MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) dont l'objectif est d'identifier simplement les patients à faible risque de complication.

Une étude prospective sur une cohorte de 756 patients a ainsi considéré 43 variables clinico-biologiques permettant d'isoler sept paramètres pondérés. Le score maximal est de 26, et un score supérieur à 21 prédit un risque faible, avec une absence de complication grave. Sa valeur prédictive positive évaluée sur un groupe de validation ($n = 383$) est de 91%, sa spécificité de 68% et sa sensibilité de 71% [69]. Le score de MASCC ne semble toutefois pas largement utilisé en pratique quotidienne, alors que plusieurs études récentes américaines, européennes et asiatiques montrent qu'il est réalisable et fiable [70-73].

La raison des sous-utilisations actuelles de ce score mériterait des enquêtes permettant d'identifier les éventuels obstacles à la diffusion de cet outil.

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

Dans notre série, le taux de PNN était inférieur à 100 éléments/mm³ chez 04 enfants, soit 8.9% des cas.

3. EVALUATION DE L'EPISODE FEBRILE :

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

A- Evaluation clinique :

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

1- Anamnèse et lecture du dossier du patient :

L'interrogatoire doit rechercher :

❖ **Les antécédents pathologiques et infectieux du patient :** pour connaître la pathologie sous-jacente (le risque infectieux des pathologies hématologiques est plus supérieur à celui des tumeurs solides), les traitements de chimiothérapie anticancéreuse et immunosuppresseurs reçus avec les dates et les doses, les Antécédents infectieux, les septicémies, une éventuelle colonisation, la notion d'hospitalisation récente...

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

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

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

Dans notre étude, la fièvre, isolée ou associée à autres symptômes cliniques, était le principal motif de consultation, la température moyenne était chiffrée à 39°C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alors que dans notre étude la fièvre était isolée dans 80%.

Ainsi on remarque que les chiffres obtenus par les différentes études menées dans plusieurs centres sont similaires menée au service d'onco-hématologie du CHU Nancy.

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

2- Examen clinique :

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

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

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

On devrait finalement prendre en compte les symptômes digestifs du patient, comme la diarrhée, afin de détecter la translocation bactérienne au niveau gastro-intestinal [77]. Il faut noter que, malgré tous ces examens, seuls 20 à 30% des patients reçoivent un diagnostic clair d'infection associée à NPF, selon l'IDSA [76],

Ce qui est compatible à ce qu'on a trouvé dans notre série.

Les foyers cliniques :

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

Dans notre série, une documentation clinique de la fièvre est obtenue dans 20 % des cas

- Les manifestations cutanées, retrouvées chez 6.6% des cas.
- Les foyers digestifs ont représenté 4.4% des infections documentées, il s'agit le plus souvent de diarrhées s'accompagnant de douleur et distension abdominal

Tableau 04 : Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans les différentes séries d'études [19,21].

Foyer clinique	CPMC- Algérie (ancienne étude)	CHOP- Tunisie	COHP- Rabat	NOTRE ETUDE
Cutané	45 %	5,7 %	56 %	6.6%
Digestif	35 %	12 %	12 %	4.4%
Pulmonaire	14 %	–	24 %	8.8%
ORL	–	47 %	4 %	-
Urinaire	–	–	–	-
Ostéoarticulaire	–	–	4 %	-
Autres	6 %	32,3 %	–	-

B- Evaluation biologique :

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

1- La numération formule sanguine : NFS

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

Plusieurs variables en relation avec la neutropénie ont un impact direct sur le risque de développement d'infection et de sa guérison dont les principaux sont sa profondeur et sa durée [78]. On classe les neutropénies selon leur importance liée au nombre absolu de PNN [79] (tableau 05) ;

Tableau 05 : Classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues [79].

Classification	Valeurs absolues des PNN
Neutropénie discrète	> 1000 éléments/mm ³
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 éléments/mm ³
Neutropénie sévère	Entre 200 et 500 éléments/mm ³
Neutropénie très sévère	< 200 éléments/mm ³

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

L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 comme critère de la lignée des PNN (Tableau 06) :

Tableau 06 : Profondeur de la neutropénie selon l'OMS [80]

Grade OMS	0	1	2	3	4
Valeur des PNN (10 ³ éléments/mm ³)	≥ 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 0,9	0,5 à 0,9	< 0,5

2- Les hémocultures :

Les prélèvements sanguins pour culture bactérienne et fongique doivent être effectués avant toute antibiothérapie. Si le patient possède une voie veineuse centrale, le sang doit être prélevé à partir de chaque lumière de celle-ci. Si ce n'est pas le cas, le prélèvement pour hémocultures se fera sur sang périphérique. Si les hémocultures sont positives, elles doivent être répétées quotidiennement jusqu'à l'obtention de deux hémocultures négatives.

Si les hémocultures sont négatives et que la fièvre persiste,

Elles doivent être répétées de façon alternée jusqu'à résolution de la fièvre. En cas d'infection de la voie centrale, il faut répéter les hémocultures à partir de celle-ci 48H après l'arrêt de l'antibiothérapie. Si l'infection récidive, l'ablation de la voie centrale peut être inévitable.

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

Dans notre série, le taux de PNN à l'admission variait entre 0 et 1895 éléments/mm³ et la durée moyenne de la neutropénie était de 18.8 jours avec des extrêmes allant de 03 à 60 jours.

3- Les protéines de l'inflammation :

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

4- L'examen cyto bactériologique des urines :

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

5- Autres prélèvements :

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

- ✓ Une coproculture,
- ✓ Éventuellement des écouvillons au niveau nez-gorge-périnée à la recherche d'une colonisation,

- ✓ Un recueil de liquide de drain ou d'un écoulement suspect au niveau d'un cathéter.

6- La biochimie :

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

C- Evaluation bactériologique :

Selon la classification internationale des épisodes fébriles, une documentation microbiologique des fièvres qu'elle soit bactérienne, mycosique ou virale.

Il peut s'agir :

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

D- Evaluation radiologique :

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

Mais dans certains centres, la radiographie thoracique n'est demandée que devant une symptomatologie respiratoire. Ainsi une étude rétrospective monocentrique faite en 2004 dans un centre d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Vaudois en Suisse intitulée: radiographie thoracique de routine dans l'évaluation de la fièvre chez un patient neutropénique cancéreux.

Tableau 07 : Les étiologies de la fièvre au cours des épisodes neutropéniques dans les différentes séries d'études.

	Classification inter-National	Institut Bordeaux	COHP-Nancy	COH-Tunisie	CPMC-d'Alger (ancienne étude)	COHP-Rabat	NOTRE ETUDE
Nombre d'épisode de NF	---	315	69	200	1431	76	69
FCD	10 %	46 %	17 %	78 %	18,2 %	32,9 %	20%
FMD	30 %	28,3 %	12 %	12 %	18,4 %	27,6 %	-
FOI	60 %	25,7 %	71 %	10 %	63,4 %	39,5 %	80%

*FCD : Fièvre cliniquement documentée.

*FMD : Fièvre microbiologiquement documentée.

*FOI : Fièvre d'origine inconnue.

4. EVOLUTION :

Dans la littérature, la mortalité varie de 0 à 40% (3% pour Klastersky [101] et 2.1% pour Sigurdardottir et al [102], en retournant aux résultats des différentes études, le taux de mortalité semble plus important, il s'agit le plus souvent de choc septique suite à des infections graves. Ainsi, dans l'étude faite par l'institut Bergonié, le pourcentage de mortalité était de 10.7%, soit décès et qui ont tous lieu dans un contexte de choc septique à BGN.

Alors que dans notre étude la mortalité était à 11.1%, qu'est similaire à l'étude de l'institut de CHOP-RABAT.

Le tableau suivant montre le taux de mortalité rapporté par des études menées aux différents centres :

Tableau 08 : comparaison des taux de mortalité dans les différentes études.

	CHU Annaba-	CHU FH- Tunisie	Institut bérgonié- France	CHU Ibn- Rochd- Casablanca	COHP – Rabat	NOTRE ETUDE
Taux de Mortalité	38 %	22 %	10,7 %	35%	11,1 %	11.1%

Conclusion :

L'utilisation de traitement cytotoxique de plus en plus intensif en milieu d'oncologie a entraîné une augmentation du nombre des malades de neutropénies fébriles pris en charge.

Chez ces patients, le principal risque est la survenue d'épisodes infectieux dont la sévérité est directement proportionnelle à la profondeur de la neutropénie et à sa durée.

La fièvre est souvent le premier symptôme de l'infection, imposant l'instauration urgente d'une antibiothérapie à large spectre qualifiée d'empirique sans attendre les résultats des bilans infectieux et aussi le plus souvent

La ré-hospitalisation du patient du fait du risque de décès par infection.

L'examen clinique est le plus souvent peu contributif et le germe est rarement isolé, mais l'évolution sous antibiothérapie est en générale favorable.

La détection de la neutropénie et l'instauration empirique précoce d'une antibiothérapie à large spectre constituent la pierre angulaire de la prise en charge des patients de neutropénies fébriles, et permet de diminuer drastiquement la mortalité liée à l'infection.

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

Résumés :

Résumé :

La neutropénie fébrile chimio-induite est une complication sévère des traitements anticancéreux.

Elle fait l'objet de recommandations visant aussi bien la prise en charge thérapeutique que préventive.

L'objectif de cette étude rétrospective descriptive est de déterminer la prévalence de la neutropénie fébrile chimio induite chez les enfants cancéreux de la région.

Et d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, étiologiques des épisodes de neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique.

Le protocole de l'étude a inclus tous les enfants admis au service dès le diagnostic positif.

Les données épidémiologiques, oncologiques et thérapeutiques ont été recueillies rétrospectivement.

Quarante Cinq enfants sont inclus, l'âge moyen était de 5.75 ans, avec une prédominance masculine notée à 60%.

Les pathologies sous-jacentes dominées par le rétinoblastome chez 15 enfants ; soit 33.3% des cas, et de médulloblastome dans 16% des cas, et le sarcome d'Ewing dans 15.5% des cas.

Le délai moyen de survenue de neutropénie était de 14.6 jours avec des extrêmes allant de 01 à 28 jours.

La documentation clinique a été acquise chez 20% des cas, et la fièvre était non documenté dans 80% des cas.

Les foyers infectieux les plus fréquents étaient pulmonaire chez 8.8% suivi de foyer cutané-muqueux avec un taux de 6.6% des cas et digestif de 4.4% des cas.

Le traitement consistait en une antibiothérapie probabiliste comportant soit une monothérapie ou bien une bithérapie. L'évolution a été favorable chez la majorité des cas cependant que la neutropénie a été >7 jours chez la plupart des cas.

La durée moyenne de neutropénie fébrile était de 18.8 jours.

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge du cancer, et de l'attention particulière qu'on lui consacre dans notre pays, la survenue de la neutropénie fébrile post-chimio thérapie reste un évènement redoutable.

Le recours à des thérapeutiques multiples et intenses est efficace ; mais peut aussi engendrer la « sélection des résistances ». Ainsi, la mise en place de mesures préventives basées sur l'évaluation du risque de complications s'avère capitale.

SUMMARY:

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

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

During our retrospective study concerning the episodes of febrile neutropenias diagnosed in the pediatric oncology unit of the pediatric department of the university hospital of Alger over a period of 04 years (from 1 January 2017 to 31 December 2020). 205 patients having solid tumor were collected. Among them 45 cases presented febrile episodes, the average age was 5.75 years with a maximum frequency of them were male, and the main motive for consultation was the fever. The average deadline of occurrence of neutropenia was of 14.6 days.

A documentation of the fever is obtained clinically at 20 % of the cases, while in 80 % of the cases, the fever remains unknown origin.

The infectious sites found are:

Skin (6.6%), digestive (4.4%), respiratory (8.8%).

The average duration of the neutropenia was of 18.8 days.

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

المخلص

تعد العدلات الحموية (نقصان الكريات البيضاء المعتدلة المصاحب للحمى) الناتجة عن استخدام العلاج

الكيمائي

أكثر المضاعفات خطورة و شيوعا ، غالبا ما تكون علامة على التعفن ، و التي يمكن أن تتحول بسرعة إلى تجرثم الدم في غياب أي علاج مما يجعلها حالة تشخيصية و علاجية طارئة.

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

أثناء دراستنا الرجعية التي أنجزناها عن حالات العدلات الحموية التي تم تشخيصها داخل وحدة أورام الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي ماري كوري بالجزائر العاصمة، خلال مدة أربع سنوات (من 1 جانفي 2017 إلى 31 ديسمبر 2020) ، و جدنا أن من بين 205 حالة مصابة بورم صلب ، 45 مريض أصيب بالعدلات الحموية على الأقل لمرة واحدة . متوسط العمر للأطفال المصابين هو: 5.75 سنة مع تردد أقصى عند فئة الذكور بنسبة 60% .

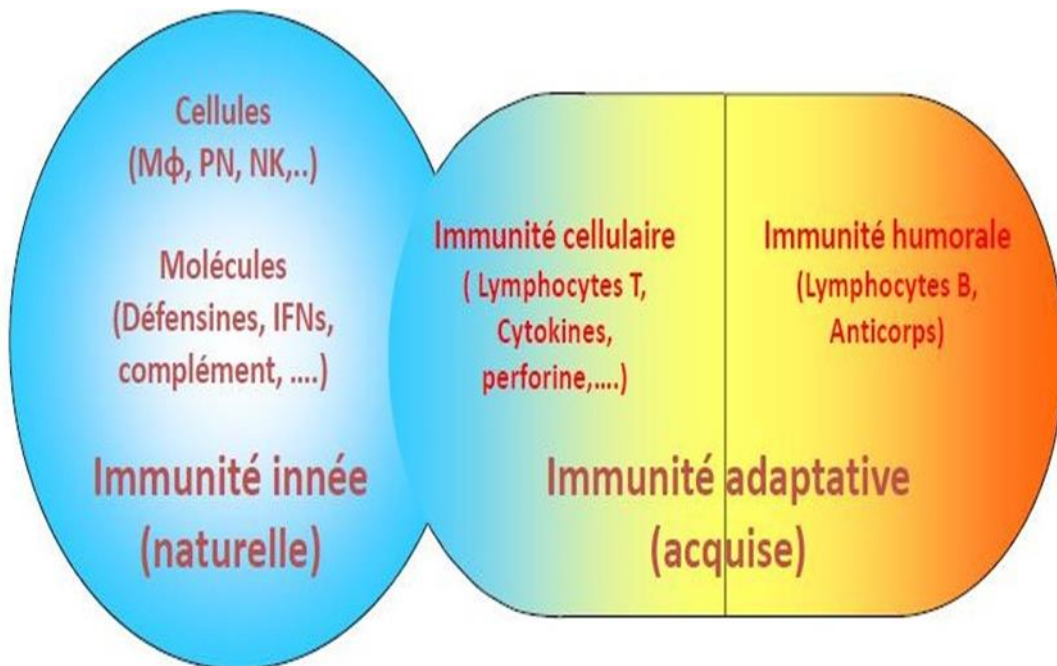
تراوحت مدة تطور الأعراض قبل العيادة بين يوم واحد و 28 يوم مع متوسط 14.6 يوم. عند دراستنا لأسباب الحمى وجدنا أن 20 % سريرية ، بينما لم نجد مبررا لظهور الحمى لدى 80% من الحالات.

أماكن التعفن تجلت في : الجلد (6.6%)، الجهاز الهضمي (4.4%)، الجهاز التنفسي (8.8%) و المدة المتوسطة لنقصان الكريات البيضاء المعتدلة كانت أكثر من 07 أيام.

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

ANNEXES :

Annexe 01 : les différentes immunités.



Annexe 02 : les premières barrières anti-infectieuses.

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

Annexe 03 : la contribution des immunités innée et adaptative dans la défense contre un agent infectieux.

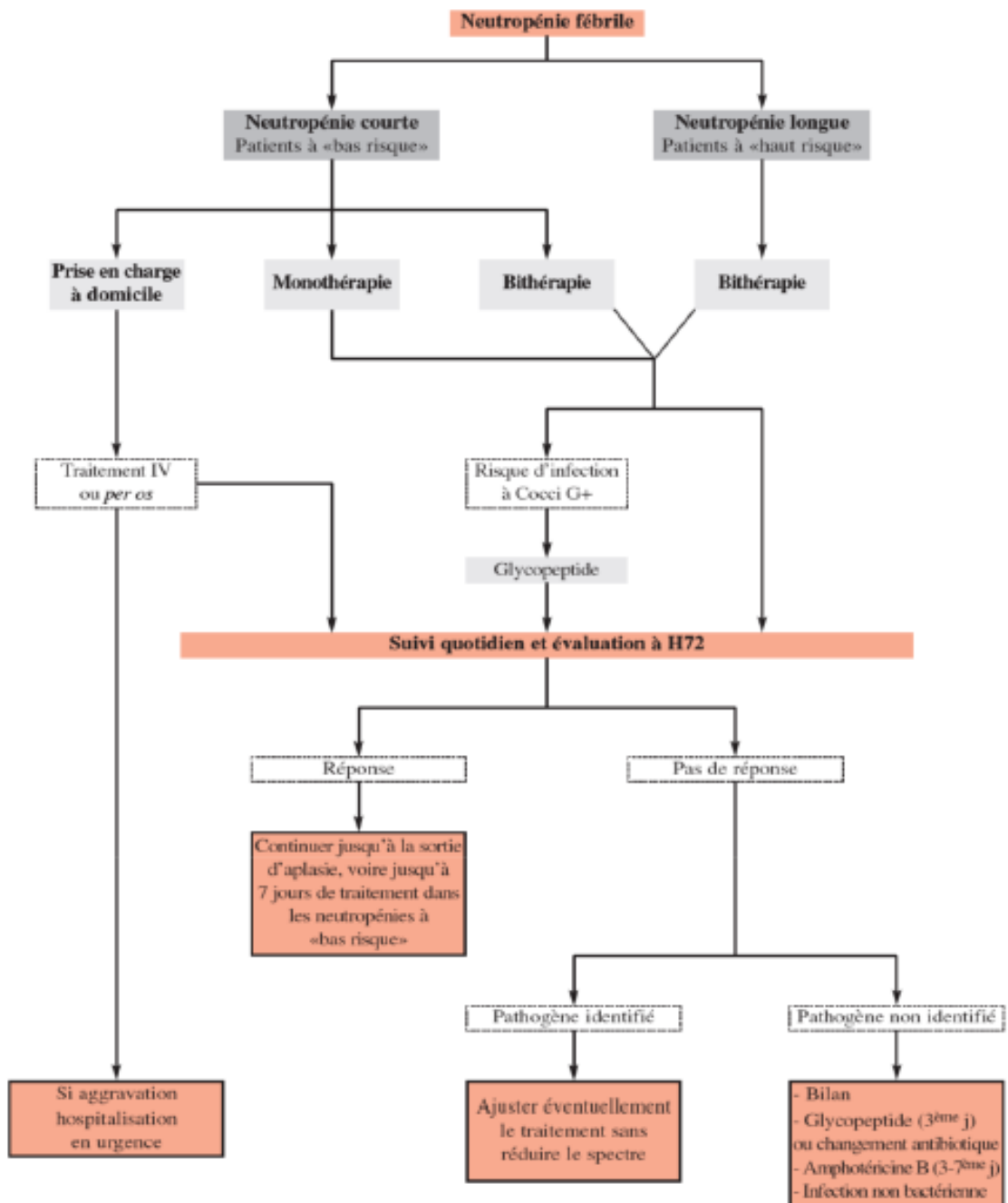
	Germes extra cellulaires	Germes intra cellulaires	parasites	champignons
Barrières physico chimiques	+++	++	++	++ (Flore commensale)
complément	++		+	+
Molécules bactéricides ou bactériostatiques	++	(interférons)	+	+
PN macrophages	+++	+		+
anticorps	+++	+ (phase extra cellulaire)	++ (IgE)	+
Lymphocytes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

ANNEXE 4 : PRINCIPAUX MEDICAMENTS UTILISES LORS

DES EPISODES DE NPF [94].

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

Annexe05 : arbre décisionnel : CAT devant une neutropénie.



Annexe 06 : les mesures préventives de l'infection chez l'enfant.

Recommandations	
Lavage des mains	<ul style="list-style-type: none">- Fait au savon naturel ou savon liquide antiseptique- Personnel soignant : lavage avant et après chaque examen- Enfant : lavage avant repas
Hygiène buccodentaire	<ul style="list-style-type: none">- Consultation et éventuels soins dentaires avant le traitement anticancéreux.- Brossage quotidien des dents avec une brosse à dent souple, sauf Si thrombopénie sévère (plaquettes < 50000/mm³).- Rinçage pluriquotidien de la bouche (solution de bicarbonate de sodium+fungysone suspension).
Hygiène corporelle	<ul style="list-style-type: none">- Bain et changement quotidien des habits.- Le bain est possible avec un "PAC*", c'est à dire un "port à cath*". revanche, il est impossible avec cathéter extériorisé tunnelisé.
Hygiène alimentaire	<ul style="list-style-type: none">- Eviter les aliments crus.- Produits laitiers conservés au frais et consommés aussitôt sortis.- Ne pas partager les repas et les ustensiles avec les autres enfants malades.- La nourriture ne doit pas rester dans la chambre pendant plus de 2H
Contact avec les gens	<p>En hospitalisation :</p> <ul style="list-style-type: none">- Chambre individuelle ou à nombre réduit de patients- Eviction de contact avec des patients ayant une infection- Restriction des visites <p>A domicile :</p> <ul style="list-style-type: none">- Chambre aérée- Eviter la promiscuité
Autres	<ul style="list-style-type: none">- Eviter les suppositoires et la prise de la température anale.- Eviter les endroits riches en poussière comme les caves ou les greniers, les lieux de vie des animaux (granges, écuries...) et les endroits où il y a des travaux.- Eviter le contact direct avec les animaux domestiques, canari, perroquet, la cage doit être mise dans un endroit isolé des lieux de vie de votre enfant.- Eviction des plantes à la maison.

Annexe 07 : résultats de 05 études randomisés en double aveugle sur l'indication des FCH lors de NPF.

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

Annexe 08 : les FCH disponibles en France et leurs indications.

DCI	Nom Commercial	Posologie	Forme	Remarque
Lénograstim rHu G-CSF	GRANOCYTE®	150 µg/m ² /j SC 24h après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à restauration du compte cellulaire (sans dépasser 28j)	A reconstituer	Produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)
Filgrastim Facteur methionylé rHu G-CSF (35)	ACCOFIL®* BIOGRASTIM®* NEUPOGEN® NIVESTIM®*c RATIOGASTRIM®* TEVAGRASTIM®* ZARZIO®* TEVAGRASTIM®*	5 µg/kg/ j SC entre J+1 et J+3-4 après la fin de la chimiothérapie et jusqu'à la période du post-nadir	Seringues préremplies	Produit par la technique de l'ADN recombinant sur <i>Escherichia coli</i>
Pegfilgrastim (Lipegfilgrastim) [§]	NEULASTA® PELGRAZ®* PELMEG®* ZIEXTENZO®*	1 injection de 6mg SC / cycle de chimiothérapie 24h-72h après la fin de la chimiothérapie		Produit sur des cellules d' <i>Escherichia coli</i> par la technique de l'ADN recombinant suivie d'une conjugaison au polyéthylèneglycol (PEG)

● Lymphangite OUI NON

● Abscès : OUI NON

C) Examen abdominal :

D) Examen cardio vasculaire :

E) Examen pleuro pulmonaire

F) Examen ORL :

G) Examen neurologique

H) Examen des aires ganglionnaires :

I) Autres examens :

Examens paracliniques :

Biologie :

Bilan :	Admission	après	à	a
		48 h	J4	J6

Hb

Leucocytes

PNN

Lymphocytes

Monocytes

Plaquettes

CRP

Hémoculture

ECBU

Prélèvement

local

Radiographie thoracique :

Coproculture :

Parasitologie des selles :

Recherche virale dans les selles :

Autres bilans :

Evaluation de la sévérité de la neutropénie selon OMS :

- ❖ Taux de PNN (GIGA/L) : GRADE :
- $\geq 2,0$ 0
 - 1,5 – 1-9 1
 - 1,0 – 1,4 2
 - 0,5 – 0,9 3
 - $< 0,5$ 4

❖ Durée de la neutropénie :

PEC thérapeutique :

Traitement de l'épisode infectieux :

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

Evolution :

- 1) Guérison :
- Durée de la Neutropénie fébrile
 - Date de sortie de la Neutropénie fébrile
 - Date d'arrêt d'antibiothérapie
- 2) Aggravation :
- Choc septique
 - Apparition d'autres foyers infectieux
 - Autres :
- 3) Décès :
- Cause du décès :

Durée totale d'hospitalisation :

Bibliographie :

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

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

[3] Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. Paris : EMC Elsevier SAS, Hématologie 2005;13-010-A-07.

[4] Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. Paris : EMC Elsevier SAS, Hématologie 2005;13-010-A-07.

[5] Société française d'hématologie. 2018. HEMATOLOGIE.EDUCA Books.

[6].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:e56–93.

[7]. (Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Prise en charge de la neutropénie fébrile à bas risque. Forum Med Suisse 2003; 6:124–9.)

[8]. (André S, Taboulet P, Elie C. Febrile neutropenia in french emergency departments: Results of a prospective multicentre survey. Crit Care 2010; 14:R68.)

[9] 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

[10] F. Crokaert Febrile neutropenia in children International Journal of Antimicrobial Agents 16 (2000) 173–176.

[11] A. TALBI, R. AHMED NACER, M. BENAKLI, R. BELHADJ, F. MEHDID, M. BAAZIZI, N. RAHMOUNE, K. SAIDANI, D. AIT OUALI, S. MADENE, R.M. HAMLADJI Fréquence et étiologies des épisodes fébriles au cours de la neutropénie induite par Une chimiothérapie myéloablatrice pour greffes de cellules souches Hématopoïétiques (CSH), Mai 2008 SERVICE HEMATOLOGIE-GREFFE DE MOELLE OSSEUSE,CENTRE PIERRE ET MARIE CURIE ALGER-ALGERIE

[12] 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

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

[14] Dr Alice Aarnink Immunité dans les maladies infectieuses DFGSM2 Ranguel 2012-2013

- [15] Herbrecht R. Les infections à cocci à Gram positif en hématologie et en cancérologie. *Med Mal Infect* 1994; 24:1222–8.
- [16] WILKINSON PC, Locomotion and chemotaxis of mononuclear phagocytes, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1985, 8, 213-224.
- [17] KANAMARU A., TATSUMI Y., Microbiological data for patients with febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S7-S10.
- [18] ROLSTON KV, Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram negative bacteria in patients with cancer and neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, S246-252.167
- [19] Andreumont A, Le NA, Baron S et al. Secular trends in morbidity and mortality associated with blood stream infections in 4296 patients hospitalized in a cancer referral center between 1975 and 1989. Abstract of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, 4-7 octobre 1994, Abstract J8 p. 10.
- [20] Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mouse model. *Infect Immuno* 1979; 23: 403-11.
- [21] Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl.9): S763-9.
- [22] Cometta A, Zinner S, de Bock R et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52. 168.
- [23] EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteremia in granulocytopenic patients. *Eur J Cancer* 1990; 569-74.
- [24] EORTC and the National Cancer Institute of Canada-Clinical trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-8.
- [25] Escande MC, Herbrecht R et al. Epidemiology of bacteraemia in hematology and oncology french units and comparative in vitro activity of cefpirome, cefepime and ceftazidime against isolated bacterial strains. Second International Symposium on Febrile Neutropenia. Bruxelles, 14-16 décembre 1995. Abstract 47.
- [26] LAVIGNE JP, MARCHANDIN H., BOUZIGES N., SOTTO A. First infection with VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in Europe, *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, 3512-3515.
- [27] S. Zafad, S. E. Nejmi, A. Benjelloun, M. Harif, S. Benchekroun Les thérapies de soutien de l'enfant cancéreux *Revue Marocaine des Maladies de l'enfant* 2004, 4: 107-117.169
- [28] Bodey GP, Jadeya L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1621-9.
- [29] Bhatt V., Saleem A.: Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features and monogenet. *Ann clin lab sci.*2004; 34:131-137

[30] Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.

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

[32] Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, Tsokos M, Jarosinski P, Forquer R, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1191-8.

[33] Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, Greco FA, Crawford ED, Weetlaufer J, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors : a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163-72.

[34] 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. 171

[35] 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.

[36] 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.

[37] Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 2402-9

[38] Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, Lawless G, Fridman M, Carter WB. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2002; 9: 203-11.

[39] Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004 ; 100 : 228-37.

[40] Grob J, Glauser MP. Epidémiologie et facteurs de risque infectieux. In: Nitenberg G, Cordonnier C. Les infections graves en onco-hématologie. Editions Masson (Paris) 1991 ; 1-12.

[41] Groupe CLIOH. Réflexions sur la prophylaxie de l'aspergillose en onco-hématologie. *Lett Infect* 1995; 14: 553-8.

[42] BODEY GP, ROLSTON KV, Management of fever in neutropenic patients, *J. Infect. Chemother.* 2001, 7, 1-9.

[43] KLASTERSKY J., Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S32-37.

[44] NETH O., HANN I., TURNER MW, and KLEIN NJ, Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study, *Lancet*, 2001, 358, 614-618.

[45] VISCOLI C., CASTAGNOLA E., and Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002, 15, 377- 382. (60) Chabner BA. Antimitotic drugs. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1993; 14: 55-60.

[46] 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) 173

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

[48] Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SC, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol* 2003; 73: 263-6?

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

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

[51] 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.

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

[53] Klastersky J, Ameys 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.

[54] Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16:485-91. Epub 2007 Sep 25. 175

[55] Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol* 2008; 87:563-9. Epub 2008 Apr 24.

[56] Gayol Mdel C, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez MJ, Pedro-Botet ML. [Usefulness of the MASCC scale in the management of neutropenic fever induced by chemotherapy in patients with solid neoplasm.] *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 296-9. Epub 2009 Apr 18. (Spanish)

[57] SYLVAIN BERNARD Prise en charge de la neutropénie DU DE THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES ; Janvier 2013

- [58] Pizzo A., MD and AL approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Amer. J. Med.* 1984, 76, 436-448.
- [59] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, and Ito JI, Mullen CA ET coll. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-93.
- [60] Freifeld AG, Kaul DR. Infections in the patient with cancer. Dans : Abeloff MD, rédacteurs, *Clinical Oncology* 3e édition, Philadelphie : Elsevier; 2004. p. 717-38.
- [61] Gilles bouvenot: In : pathologie médicale publiée par Elsevier Masson, 1994, page 405
- [62] Andrès E., Kurtz JE, Maloie F: Life-threatening idio syncractic drug-induced agranulocytosis in elderly patients. *Drugs aging* 2004; 21:427-435
- [63] Herbrecht R., Lestcher V.: épisodes fébriles du patient neutropénique, quelle stratégie en 1995?; *Méd mal infect.*1995 ; 25 spécial : 27-35
- [64] Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B et al. Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes (inférieures à 500 PNN) et prolongées (supérieures ou égales à 7 jours). Recommandations de la commission d'évaluation du Collège français des hématologistes. *Nouv Rev Fr Hématol* 1994 ; 36 : 289-91.
- [65] Roland A. Ammann, Berne Evaluation des risques et traitement individualisé en cas de neutropénie Fébrile chez les enfants et adolescents *Paediatrica* Vol. 16 No.1 2005.
- [66] BODEY GP, Overview of the problem of infections in the immunocompromised host, *Am. J. Med.*, 1985, 79, 56-61.
- [67] Pr Guy Leverger, Evaluation thérapeutique : Antibactériens lors des épisodes de netropéie fébrile ; 2000 ; 51 Service d'oncologie et hématologie clinique, hoptal de l'enfant ARNEAUDTROUSSEAU
- [68] Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:29-37.
- [69] de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl. 5):v252-6.
- [70] Shaison G., Baruchel A., Leblanc T. : Complications au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires. *Méd sciences Flam*, 558-599 179
- [71] Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaiesie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L : A comparison of Imipenem to Ceftazidine with or without Amikacine as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch int Med* 1992; 152:283-291
- [72] Sheila M. Lane, Janice A. Kohler, The management of febrile neutropenia, *Current Paediatrics* (2005) 15, 400-405.

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

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

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

[76] HUGHES WT, ARMSTRONG D., BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T., FELD R., PIZZO PA, ROLSTON KV, SHENEP JL, YOUNG LS, Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, 730-751.

[77] YOSHIDA M., OHNO R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S65-67.

[78] LO N., CULLEN M. Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider, *Hematol. Oncol.* 2006, 24, 120-125.

[79] CULLEN M., STEVEN N., BILLINGHAM L., et al. Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas, *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 988-998.

[80] REUTER S., KERN WV, SIGGE A., DOHNER H., MARRE R., KERN P., VON BAUM H., Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, 1087-1093. 181

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

[82] ORDONNIER C., BUZYN A., LEVERGER G., HERBRECHT R., HUNAUT M., LECLERCQ R. BASTUJIGARIN S., Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy, *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 149-158.

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

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

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

[86] Vernant JP: Prévention de l'infection chez le malade aplasique. In : G Nitenberg, C Cordonnier, les infections graves en onco-hématologie, Masson, Paris, 1990 ; 261-274

[87] OZER H., ARMITAGE JO, BENNETT CL, CRAWFORD J., DEMETRI GD, PIZZO PA, SCHIFFER CA, SMITH TJ, SOMLO, G., WADE JL III., WINN RJ, WOZNIAC AJ, SOMERFIELD MR, American Society of Clinical Oncology Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel, J. Clin. Oncol. 2000, 18, 3558-3585.

[88] CLARK OA, LYMAN GH, CASTRO AA, CLARK LG, DJUL BEGOVIC B., Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a metaanalysis of randomized controlled trials, J. Clin. Oncol, 2005, 23, 4198-4214.

[89] ROWE JM, LIESVELD JL, Hematopoietic growth factors in acute leukemia, Leukemia, 1997, 11, 328-341. 183 [90] BENNETT CL, WEEKS JA, SOMERFIELD MR, FEINGLASS J., SMITH TJ, Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology, J. Clin. Oncol. 1999, 17, 3676-3681.

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

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

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

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

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

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

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

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

[98] RAVAUD A., CHEVREAU C., CANY L., HOUYAU P., DOHOL LOU N., ROCHE H., SOUBEYRAN P., BONICHON F., MIHURA J., EGHBALI H., TABAH I., BUI BN, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial, *J. Clin. Oncol.* 1998, 16, 2930- 2936. 185

[99] RAHIALA J., PERKKIO M., RIIKONEN P., Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in children with cancer, *Med. Pediatr. Oncol*, 1999, 32, 326-330.

[100] ROYER B., AROCK M. Therapeutic use of hematopoietic growth factors. II. GM-CSF and G-CSF, *Ann. Biol. Clin*, 1998, 56, 255-266.

[101] Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Intern Antimicrob Agents* 2000; 16:131–3.

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