

Géraldine LAVIGNE-LISSALDE<sup>1</sup>, Isabelle DIAZ<sup>1</sup>, Anne ARNAUD<sup>1</sup>, Jean-François SCHVED<sup>2</sup>, Albert SOTTO<sup>3</sup>, Jean-Philippe LAVIGNE<sup>4</sup>

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

### RÉSUMÉ

La prise en charge de patients neutropéniques fébriles a beaucoup évolué ces dernières années en raison notamment des modifications de la flore microbienne infectante, de la résistance bactérienne et des traitements. Les bactéries à Gram positif ont supplanté les bactéries à Gram négatif. Dès lors, l'antibiothérapie probabiliste a dû être dirigée contre les cocci à Gram positif, les bactéries à Gram négatif souvent résistantes et/ou les champignons. Les étiologies virales restent probablement encore sous-estimées. L'antibioprophylaxie est à éviter car elle peut augmenter le risque de sélection de bactéries résistantes. Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont conseillés pour les patients ayant une neutropénie sévère et des infections bactériennes documentées résistantes à l'antibiothérapie. La classification de chaque patient en fonction du risque d'infection est essentielle pour la décision thérapeutique à adopter.

### MOTS-CLÉS

Neutropénie, fièvre, infection, traitement, prise en charge, prévention

## Management and prevention of febrile neutropenia

### SUMMARY

*Much has changed in the treatment of patients with fever and neutropenia, including the patterns of microbial flora and drug resistance, and the drugs used. Gram-positive organisms have overshadowed the gram-negative ones as causes of bacteremia. Changes in therapy may include antimicrobials directed against gram-positive bacteria, resistant gram-negative bacteria, or fungi. Viral etiology are probably underscored. Prophylactic antibiotic therapy may increase the selection of resistant strains and should be avoided. Therapy with colony stimulating factor is only considered for patients who remain severely neutropenic and have documented infections that do not respond to appropriate antibacterial therapy. Patient's stratification for risk of infection-associated morbidity and mortality is essential to facilitate treatment decision*

### KEYWORDS

*Neutropenia, febrile, antibiotic therapy, management, prevention*

### I - Introduction

Un des principaux effets secondaires des thérapeutiques anti-prolifératives est leur toxicité médullaire. Cette toxicité est particulièrement importante sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie. La fièvre au cours

de ces épisodes de neutropénie est une complication fréquente qui 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.

<sup>1</sup>Laboratoire d'Hématologie – Groupe Hospitalo-Universitaire de Carémeau – Place du Professeur Debré – 30029 Nîmes Cedex 9

<sup>2</sup>Laboratoire d'Hématologie – CHU Saint Eloi – 80, Avenue Augustin Fliche – 34295 Montpellier Cedex 5

<sup>3</sup>Service de Médecine Interne B – Groupe Hospitalo-Universitaire de Carémeau – Place du Professeur Debré – 30029 Nîmes Cedex 9

<sup>4</sup>Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Parasitologie – Groupe Hospitalo-Universitaire de Carémeau – Place du Professeur Debré – 30029 Nîmes Cedex 9

\* Pour correspondance

Jean-Philippe Lavigne – Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Parasitologie – Groupe Hospitalo-Universitaire de Carémeau – Place du Professeur Debré 30029 Nîmes Cedex 9 – Tél. : 04 66 68 32 02 – Fax : 04 66 68 48 54 – E-mail : jean.philippe.lavigne@chu-nimes.fr

Evolution

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

La neutropénie fébrile est définie communément par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 0,5 G/L et une fièvre supérieure à 38,3°C lors d'une prise ou supérieure ou égale à 38°C lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 8h (1). La classification internationale retient trois types d'épisodes (2) :

- les fièvres cliniquement documentées (FCD) (10% des cas) avec un ou des foyers infectieux sans germe isolé ;
- les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) (30% des cas) où le germe pathogène est isolé essentiellement dans les hémocultures (95% des cas) avec ou sans connaissance du foyer d'origine ;
- les fièvres d'origine inconnue (FOI) (60% des cas) sans foyer d'origine, ni germe isolé, pour confirmer la rareté en plaquettes et l'absence d'agrégats ou d'agglutinats leucoplaquettaires.

Il est donc bien souvent difficile d'obtenir un diagnostic microbiologique lors de ces épisodes fébriles (30% des cas). Le traitement antibiotique doit donc être probabiliste.

La relation entre le risque élevé d'infection chez les patients neutropéniques et le rôle des traitements antibiotiques initiaux pour réduire leur mortalité est reconnue. En 1966, Bodey et coll. ont démontré que le risque d'infection augmentait quand les polynucléaires neutrophiles étaient inférieurs à 1 G/L et en particulier quand leur taux était inférieur à 0,5 G/L (3). Le National Cancer Institute a observé que la poursuite du traitement antibiotique même après l'apyrexie chez un patient neutropénique était associée à un meilleur pronostic (4, 5). Ces études ont été à l'origine d'une utilisation « agressive » des traitements antibiotiques et antifongiques probabilistes chez les patients neutropéniques fébriles, traitements qui sont restés des références depuis plus de 25 ans notamment du fait de leur efficacité sur la diminution de la morbidité et de la mortalité (6, 7). Toutefois, des problèmes d'échecs thérapeutiques occasionnés par la limitation des ajustements thérapeutiques de cette approche « unique pour tous » sont apparus. De plus, différentes études ont prouvé que tous les patients ayant une fièvre au cours d'une période de neutropénie n'avaient pas le même risque d'infections. Ces observations ont mené à stratifier les risques et modifier les approches thérapeutiques en fonction du risque encouru par le patient (8-12).

Bien qu'il y ait des avantages évidents à établir des protocoles qui permettent de traiter un patient efficacement et rapidement, chaque hôpital voire chaque service, est différent et les mêmes référentiels ne sont pas toujours applicables. Certains facteurs comme la résistance bactérienne, les considérations socio-économiques et la capacité des patients à avoir accès aux soins doivent à tout moment être pris en compte. Plusieurs protocoles de prise en charge des neutropénies fébriles ont ainsi été définis ces dernières années (13-17).

## II - Pathogénicité

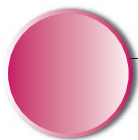
### 1. Hôte

L'importance et la durée de la neutropénie influencent le risque d'acquérir des infections graves. Plus la neutropénie est profonde (PNN < 0,5 G/L) et/ou plus sa durée est longue (> 7 jours), plus le risque d'infection est important. Un patient sans facteur de risque particulier, ayant une neutropénie secondaire à une infection virale ou à une chimiothérapie (pour traiter une tumeur solide) a moins de risque de développer une infection qu'un enfant atteint de leucémie avec un système immunitaire défaillant dû à la malignité de son hémapathie. Les lésions des muqueuses (peau, appareil digestif...), la présence d'une voie veineuse centrale apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires. Au cours du myélome ou des leucémies lymphoïdes, il existe un déficit du nombre ou de la fonction des lymphocytes B prédisposant aux infections par des bactéries encapsulées (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Enfin, au cours de certaines hémopathies, comme par exemple la maladie de Hodgkin, des anomalies du chimiotactisme des cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages...) ont été notées (18, 19).

### 2. Pathogène

Lorsque l'immunité est altérée, les bactéries opportunistes de l'hôte ou de l'environnement deviennent potentiellement pathogènes. A la différence du patient immunocompétent, l'infection polymicrobienne n'est alors pas rare. L'incidence des infections chez le patient neutropénique varie de 6 à 15% (20, 21). La flore commensale du patient peut être modifiée en raison de l'exposition répétée aux antibiotiques. Il peut s'y substituer une flore composée de bactéries multirésistantes d'origine hospitalière : entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline, entérocoques résistants à la vancomycine...

L'origine de l'agent infectieux est soit endogène, c'est le phénomène de translocation bactérienne, notamment avec la flore issue du tube digestif, soit exogène, c'est la flore environnementale, avec des portes d'entrée comme les cathéters. L'origine nosocomiale de ces infections est souvent discutée. Peu d'études ont essayé d'évaluer les facteurs de risques d'infection. La plupart des auteurs se sont intéressés aux cocci à Gram positif et en particulier aux streptocoques. Ils ont noté plusieurs facteurs de prédisposition comme le nombre de PNN (< 0,1 G/L), la mucite, les fortes doses de cytosine-arabinoside, les anti-histaminiques anti-H2 à visée antisécrétoire ou anti-acides, la prophylaxie par quinolones ou cotrimoxazole, la décontamination digestive par colistine, les antifongiques non absorbables, les épisodes de diarrhées et les pneumonies (9, 22).



## 3. Etiologie et résistance microbienne (tableau I)

L'étiologie de la fièvre chez un patient neutropénique est définie différemment selon les établissements en fonction des diagnostics disponibles. Approximativement 40% des patients neutropéniques fébriles ont une infection établie. Une bactériémie est diagnostiquée chez environ 20% à 30% des patients ayant un taux de PNN <0,1 G/L (1). Une évolution de l'écologie bactérienne identifiée au cours des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques a été constatée au cours de ces 20 dernières années (figure 1). Une augmentation des infections à bactéries à Gram positif (60 à 70% des infections) en particulier à *Staphylococcus* à coagulase négative et à streptocoques du groupe viridans a été notée à la fin des années 80 (20, 22-27). En revanche, depuis le début du 21<sup>e</sup> siècle, une réascension des infections à bactéries à Gram négatif a été observée (7, 28, 29). Plusieurs raisons peuvent expliquer la prédominance des bactéries à Gram positif comme l'instauration de traitements antibiotiques prophylactiques actifs contre les bactéries à Gram négatif (en particulier les fluoroquinolones), l'atteinte plus fréquente des muqueuses orales riches en bactéries à Gram positif ou l'utilisation de cathéters intravasculaires (7). Parmi les bacilles à Gram négatif, *E. coli* demeure la bactérie préférentiellement isolée (23). Les bacilles à Gram négatif restent majoritaires lors de neutropénies associées à des pathologies hématologiques (7). Près de 50% des bactériémies tardives après une allogreffe de moelle sont dues à des bacilles à Gram négatif (24). Même si la fréquence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* a diminué (25), elles res-

tent associées à un taux élevé de mortalité. Par ailleurs, des bactéries jusqu'alors peu représentées comme *Lactobacillus* spp., *Leuconostoc* spp., *Bacillus cereus*, *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, le groupe IV c-2 défini par le CDC d'Atlanta (*Alcaligenes* spp., *Bordetella bronchiseptica*...) et les mycobactéries atypiques sont plus fréquemment isolées (26, 30, 31).

Les publications actuelles soulignent l'augmentation des infections par des bactéries multirésistantes (26, 32-35). Parmi les cocci à Gram positif, *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) ou spécifiquement à la vancomycine (VISA) sont en augmentation. Les staphylocoques à coagulase négative sont les premiers germes responsables de bactériémies nosocomiales et sont la plupart du temps multirésistants (25). Même si les streptocoques du groupe viridans sont généralement sensibles aux antibiotiques, une étude au Japon a montré une augmentation de l'incidence de la résistance de ces souches avec 60% de bactéries résistantes à la pénicilline au cours des bactériémies (35). Enfin, même si les entérocoques sont rarement isolés lors des neutropénies, la résistance de ces bactéries notamment aux glycopeptides augmente (36) et des épidémies d'entérocoques résistants à la vancomycine sont rapportées dans de nombreux pays dont la France (25, 33). De la même façon, de nombreuses publications rapportent des cas d'infections par des bactéries à Gram négatif multirésistantes (25, 35).

*Candida* spp. et *Aspergillus* spp. sont les champignons les plus communément isolés chez les patients neutropéniques. La mortalité due aux candidémies est de l'ordre de 40%. Parallèlement, une

**Tableau I**

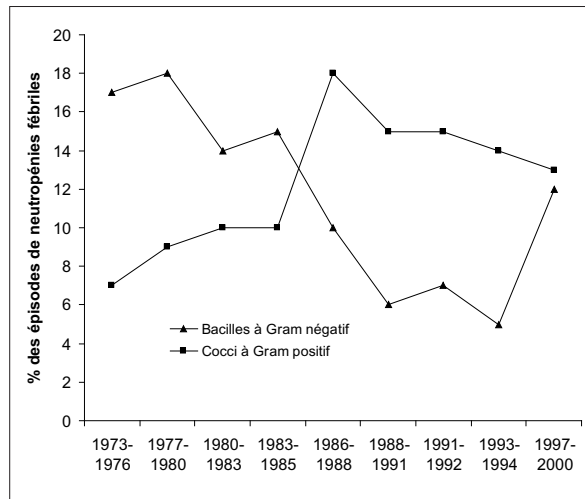
Données récentes de la littérature indiquant la répartition des bactéries lors d'épisodes de neutropénies fébriles. SCN : Staphylocoques à coagulase négative.

	G.-martinez <i>et al.</i> (22)	Feld <i>et al.</i> (74)	Del Favero <i>et al.</i> (75)	Winston <i>et al.</i> (76)	Cordonnier <i>et al.</i> (21)	Kanamaru <i>et al.</i> (77)	Chen <i>et al.</i> (78)	Sigurdardottir <i>et al.</i> (79)	Bertrand <i>et al.</i> (80)
Année	1997	2000	2001	2001	2003	2004	2004	2005	2005
Bactéries à G +	43%	44,1%	66,1%	44,4%	67,1%	50,2%	32%	40%	45%
Bactéries à G -	47%	55,9%	33,9%	55,6%	32,9%	21,6%	57%	41%	49%
Anaérobies	-	-	-	-	-	1,7%	3%	-	3,3%
Champignons	10%	-	-	-	-	12,7%	7%	7%	1,9%
Autres	-	-	-	-	-	13,8%	1%	12%	0,8%
Principales bactéries isolées	SCN (28%) <i>E. coli</i> (21%)	<i>Streptococcus</i> sp. (28%) <i>E. coli</i> (21,5%)	SCN (43,8%) <i>E. coli</i> (16,3%)	<i>E. coli</i> (22%) SCN (15,4%)	SCN (31,1%) <i>E. coli</i> (16,3%)	<i>Staphylococcus</i> sp. (21,5%) <i>P. aeruginosa</i> (11,6%)	<i>E. coli</i> (13%) SCN (13%)	<i>E. coli</i> (25,6%) <i>Streptococcus</i> sp. (15,6%)	<i>E. coli</i> (28,0%) <i>Staphylococcus</i> sp. (20,4%)

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

Figure 1

Bactériémies monomicrobiennes lors d'épisodes de neutropénies fébriles. Evolution de l'écologie bactérienne lors des 30 dernières années (d'après Viscoli (7)).



augmentation des infections à *Candida non-albicans* et à *Aspergillus* spp. est actuellement notée notamment chez les transplantés (7, 37). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette augmentation. Tout d'abord les thérapies proposées utilisent des antibiotiques à large spectre et délivrées durant des périodes longues (notamment les glycopeptides). Par ailleurs, les techniques de mise en évidence de ces champignons ont beaucoup évoluées et permettent de mieux identifier *Candida* spp. Les autres facteurs identifiés sont la colonisation des muqueuses par *Candida* spp., les voies veineuses centrales et l'utilisation accrue des antifongiques en prophylaxie (38).

Enfin, bien que les infections virales soient moins fréquemment responsables de fièvre chez le neutropénique, elles doivent être évoquées. Souvent leur diagnostic reste clinique même si la biologie moléculaire a profondément bouleversé la mise en évidence de l'origine virale de l'infection ; les étiologies virales restent probablement encore sous-estimées. Les Herpès Virus comme le virus de la varicelle et du zona (VZV) et l'herpès simplex virus (HSV) peuvent être associés à des infections récurrentes et sévères. Le cytomegalovirus est surtout impliqué chez le patient transplanté. Les virus respiratoires comme le virus respiratoire syncytial, l'adénovirus, les virus influenzae et parainfluenzae sont fréquents mais occasionnellement impliqués dans la pathogénicité chez le neutropénique. Toutefois ils sont eux aussi fréquemment isolés chez les transplantés (26).

## II - Conduite à tenir devant une neutropénie fébrile

### 1. Pronostic

Afin de définir la meilleure prise en charge de la neutropénie fébrile, différentes études ont cherché à identifier les principaux facteurs de mauvais pronostic. Ainsi, les manifestations cliniques initiales (atteinte pulmonaire, état de choc, thrombophlé-

bite 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 (15, 16). D'autres facteurs potentialisent le risque de développer une infection et la sévérité de celle-ci. Ainsi le patrimoine génétique interviendrait dans le pronostic de ces neutropénies. Neth et coll. ont montré que le taux de mannose-binding lectin (MBL), un composant majeur du système immunitaire inné codé par le gène *mbl2* (chromosome 10) et présent en quantité variable chez les individus, était corrélé à la durée de la neutropénie. Plus ce taux est élevé, plus le nombre de jours de neutropénie est important (39). Enfin les doses de chimiothérapie et à un moindre degré une prophylaxie antifongique augmenteraient le risque de bactériémie chez le neutropénique (7).

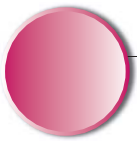
### 2. Classification des patients neutropéniques

Il semble indispensable de stratifier le risque encouru par le patient neutropénique fébrile dans le but de simplifier la prise en charge des neutropénies à 'bas risque' afin d'envisager une sortie plus précoce et un traitement ambulatoire. L'analyse du devenir des patients neutropéniques fébriles et notamment leur réponse aux traitements a permis de différencier ceux qui ont un risque faible de complications infectieuses de ceux qui ont un risque élevé (40). Ainsi, communément 2 groupes sont définis :

- **Les neutropénies à faible risque** concernent les neutropénies de courte durée (< 7 jours) sans signe clinique de gravité (hypothermie, hypotension artérielle, diarrhée, troubles neurologiques ou respiratoires) survenant dans le cadre de tumeurs solides traitées par chimiothérapie, de lymphomes non hodgkiniens (LMNH) non agressifs, de myélomes, ou de certaines agranulocytoses médicamenteuses.

- **Les neutropénies à haut risque** sont représentées par les neutropénies de longue durée (> 7 jours) ou avec des signes cliniques de gravité dans le cadre de LMNH agressifs, les leucémies aiguës en phase d'induction ou de consolidation, ou dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques.

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



(41, 42). Le premier outil permettant d'estimer le risque de neutropénie fébrile a été développé par Talcott et coll (10). Ce modèle clinique incluait 4 catégories de « patients à risque » cliniquement évalués après 24h d'hospitalisation : les patients déjà hospitalisés, les patients non hospitalisés mais avec une comorbidité sévère (insuffisance respiratoire, troubles hémodynamiques, déséquilibres hydroélectrolytiques...), les patients non hospitalisés dont l'affection sous-jacente n'est pas contrôlée (tumeur extensive...) et les patients non hospitalisés sans facteur de comorbidité ni progression tumorale. 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 (10). Récemment, Klustersky et coll. ont développé un score de gravité reposant sur un modèle de prédiction du risque (Multinational Association for Supportive Care in Cancer predictive model) tenant compte de l'âge, de la masse tumorale, de la pression artérielle, de l'état d'hydratation et de l'origine de l'infection notamment. La valeur maximale est de 26 et un score supérieur ou égal à 21 prédit moins de 5% de risque de complications sévères pour le patient (43). L'Encadré I (parties A et B) résume les différents paramètres cliniques et biologiques permettant de prédire le pronostic des ces épisodes fébriles.

### 3. Prise en charge de l'épisode infectieux

De nombreux efforts ont été accomplis dans le but de séparer les patients neutropéniques en deux groupes. Ces efforts ont eu des retombées importantes en terme 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 neutropénies fébriles (44). Plusieurs protocoles anti-bactériens par voie intraveineuse ont prouvé leur efficacité et leur innocuité (en particulier les monothérapies par des  $\beta$ -lactamines à large spectre).

Au début de cet épisode, des prélèvements bactériologiques doivent être pratiqués systématiquement (hémocultures répétées, examens cytobactériologiques des urines-ECBU). Les principales portes d'entrée infectieuses doivent être recherchées : mucites, lésions digestives, ulcérations tumorales, plaies chirurgicales, cathéters. L'ablation du cathéter doit être effectuée en fonction de critères cliniques (thrombophlébite septique, endocardite associée, bactériémie chez un malade porteur d'une prothèse endovasculaire ou valvulaire, réponse lente aux antibiotiques, une infection du tunnel du cathéter ou de la poche d'un site implantable, épisodes d'hypotension artérielle lors de la mobilisation du ca-

théter) et microbiologiques (*S. aureus* et *Candida* spp.) (45).

Devant l'existence de signes de localisation, le traitement antibiotique sera orienté par l'examen clinique en insistant particulièrement sur la sphère ORL, les poumons, la peau, le système nerveux et les orifices de sortie des cathéters (46).

Devant une fièvre isolée, en l'absence de porte d'entrée évidente, l'origine digestive de l'infection est la plus fréquente (1). Si le patient est porteur d'un cathéter, les hémocultures doivent être prélevées à la fois sur le cathéter et en périphérie. Un ECBU doit être réalisé systématiquement. Une coproculture peut être associée si des signes digestifs sont présents (46).

La Figure 2 (voir page suivante) résume les principales situations rencontrées et les protocoles antibiotiques proposés. Chaque centre hospitalier adapte ses protocoles en fonction de l'épidémiologie locale, des taux de résistance, de la politique antibiotique, des coûts et de l'éventuel usage d'une prophylaxie (6).

**Les patients à faible risque** peuvent être traités en ambulatoire par des protocoles antibiotiques validés chez l'adulte et l'enfant par voie orale (ciprofloxacine + amoxicilline/acide clavulanique ou clindamicine chez l'adulte et amoxicilline/acide clavulanique chez l'enfant) (13-17, 47). L'attitude thérapeutique n'est cependant pas consensuelle (46). Toutefois, ce type de prise en charge nécessite que le patient ne vive pas seul et habite à une distance raisonnable du centre hospitalier. Dans tous les cas, le message donné au patient doit être celui de la nécessité d'un retour en urgence à l'hôpital (46). Des contrôles cliniques et de la numération formule sanguine (NFS) doivent être effectués à la 48<sup>e</sup> h. Si l'état est stable ou s'améliore, le traitement est poursuivi à domicile. Si l'état s'aggrave, une hospitalisation en urgence est nécessaire.

En revanche, la prise en charge des **patients neutropéniques à haut risque** se fait obligatoirement en milieu hospitalier.

Il existe plusieurs stratégies de traitement de première ligne par exemple :

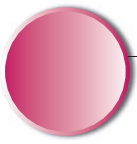
- une monothérapie systémique utilisant une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (ceftazidime, céfépime), la pipéracilline associée au tazobactam ou l'imipénème à posologies élevées (7).
- une bi-antibiothérapie systématique par voie intraveineuse associant le traitement utilisé précédemment en monothérapie et un aminoside (amikacine). Elle est prescrite en urgence sans attendre les résultats des prélèvements, et à posologies élevées,
- l'addition probabiliste d'un glycopeptide peut être mise en place dans le cas d'un patient neutropénique fébrile porteur d'un cathéter. Cependant il faut garder à l'esprit qu'elle

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

### Encadré I

**A)** Facteurs de risque de neutropénie (81) ; **B)** Paramètres clinico-biologiques permettant la prédiction du pronostic de la neutropénie fébrile (d'après Viscoli (36)).

<b>A) Facteurs de risque de neutropénie</b>		
Liés au traitement	Antécédents de neutropénie avec le même type de chimiothérapie Chimiothérapie aplasante Neutropénie avant mise en route du traitement (<1000G/L) ou lymphopénie Antécédents de chimiothérapie intensive Radiothérapie myélotoxique concomitante ou avant traitement	
Liés au patient	Age > 65 ans Sexe féminin Etat général altéré Dénutrition Déficit immunitaire	
Liés à la pathologie	Envahissement médullaire Stade avancé LDH augmentés	
Facteurs de risque d'infection sévère	Brèche cutanée Infection tissulaire active	
Facteurs de co-morbidité	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive	
Régimes de chimiothérapie aplasants		
Risque élevé de neutropénie post-chimiothérapie (>20%)	VAPECV-B (vincristine, doxorubicine, prednisolone, étoposide, cyclophosphamide, bléomycine) ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine) DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine) ESHAP (étoposide, méthylprednisolone, cisplatine, cytarabine)	
Risque intermédiaire de neutropénie post-chimiothérapie (10 à 20 %)	R-CHOP, CHOp (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) FM (fludarabine, mitoxantrone) ACOD (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)	
<b>B)</b>		
	Faible risque	Haut risque
Au moment du diagnostic de la neutropénie fébrile	Absence de complications médicales majeures (hypo/hypertension, atteinte hépatique, rénale, pulmonaire) Absence de diarrhée, vomissement ou difficultés pour avaler Absence de déficit sensoriel ou de signes neurologiques focaux Absence d'hémorragie Absence d'antécédent d'hospitalisation  Présence d'un cathéter veineux central Symptomatologie clinique pauvre Maladies sous-jacentes contrôlées Survenue > 7 jours après la dernière cure de chimiothérapie Dernière neutropénie à J10-J15 Age > 1 an et < 65 ans	Présence d'un choc septique, signes de défaillance d'un organe Prophylaxie antibiotique (quinolones) ou antifongique Neutropénie datant de moins de 6 jours  Température ≥ 39 °C Signe d'infection intestinale ou au niveau d'une voie veineuse
Réévaluation de la neutropénie fébrile à 72h	Neutrophiles < 0,1 G/L et augmentant dans les deux jours suivants, Monocytes > 0,1 G/L, Plaquettes > 75 G/L et augmentant dans les deux jours suivants, CRP < 50 mg/L, Hématocrites > 15 % Radiographie pulmonaire normale	CRP > 90 mg/L, Plaquettes < 50 G/L, Monocytes < 0,1 G/L Défaillance multiviscérale



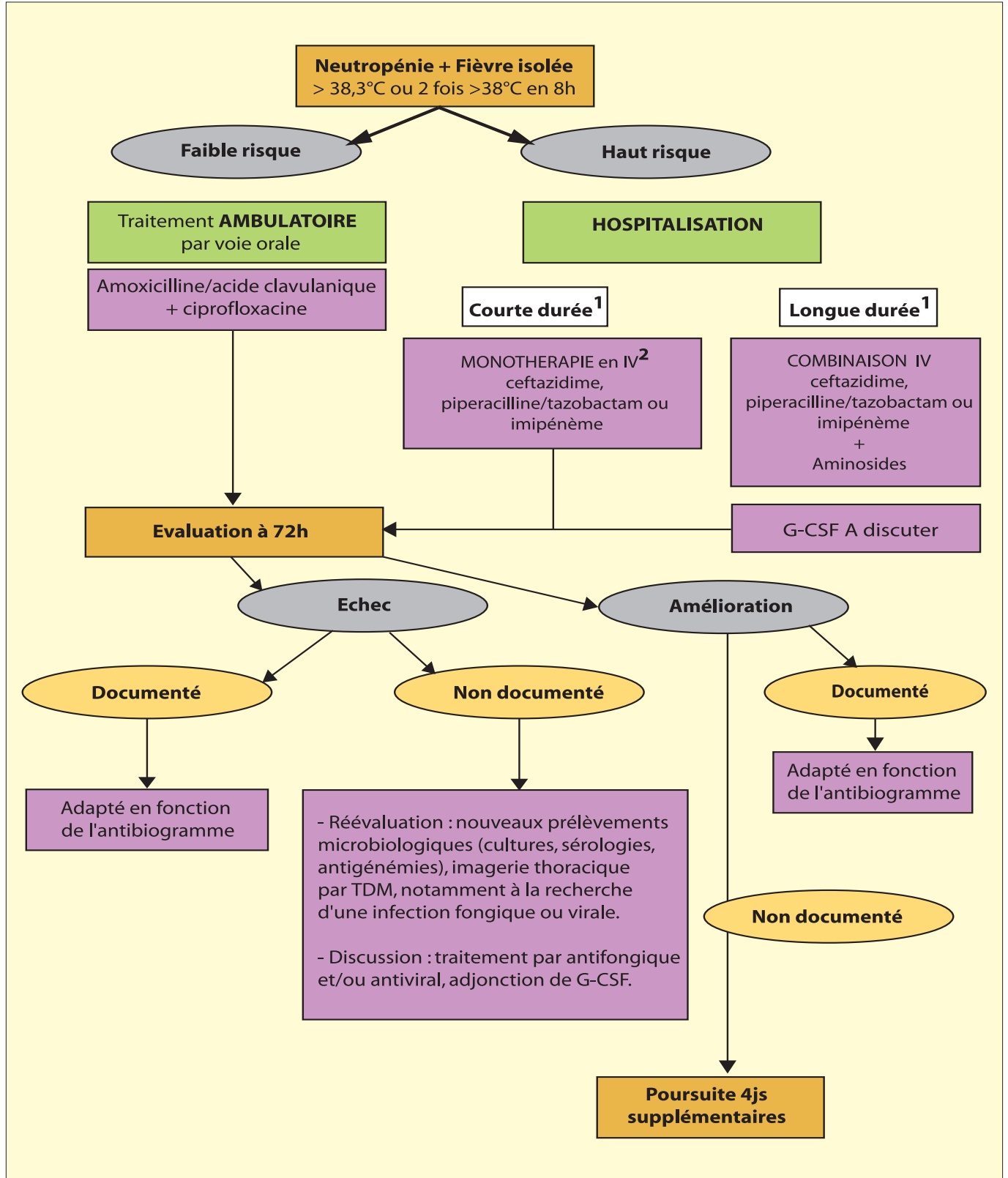
# MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

Figure 2

Prise en charge des neutropénies fébriles : antibiothérapie probabiliste et réévaluation (tiré des recommandations internationales (13, 16).

<sup>1</sup> Si suspicion de SARM ou infection à SARM documentée, ajouter un glycopeptide.

<sup>2</sup> Une monothérapie IV peut également être proposée chez des patients qui auraient une neutropénie plus longue mais qui sont stables et sans infection focalisée..



## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

peut augmenter la résistance des staphylocoques et des entérocoques.

La durée de ce traitement est courte mais maintenue au minimum de 7 jours voire toute la durée de la neutropénie (PNN jusqu'à 0,5 G/L) ou même au delà si le site d'infection, l'agent infectieux le nécessite ou si la porte d'entrée persiste. L'absence de staphylocoque identifié dans les prélèvements bactériologiques permet d'interrompre le traitement par les glycopeptides. Par contre, même si aucun bacille à Gram négatif n'est mis en évidence, il ne faut pas interrompre le traitement antibiotique.

Une réévaluation clinique biquotidienne permet d'apprécier l'efficacité du traitement, les signes de localisation. Certaines données biologiques (hémogramme, CRP, ionogramme sanguin, fonction rénale) sont évaluées quotidiennement. Le traitement est dans tous les cas adapté en fonction des résultats microbiologiques. Si la fièvre persiste 72h après la mise en place du traitement de première ligne, il faut élargir le spectre d'action vers les cocci à Gram positif et mieux couvrir les bacilles à Gram négatif notamment les bactéries résistantes (*Pseudomonas* spp.). En cas d'échec de cette deuxième ligne thérapeutique, peut être discutée l'addition d'un traitement antifongique. L'aspergillose invasive ou disséminée est une éventualité qui doit être de plus en plus souvent évoquée chez un neutropénique qui reste fébrile malgré le traitement antibactérien (46). Des explorations complémentaires permettront d'argumenter la mise en route d'un traitement spécifique.

### IV – Prévention clinique et thérapeutique de la neutropénie fébrile

#### 1. Prévention des infections

L'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique 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 (1, 48-51). 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, comme nous l'avons vu précédemment (9, 22, 49). En France, elle n'est d'ailleurs pas recommandée (46). 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, débutées en même temps que la chimiothérapie (49-51). Actuellement différents travaux sont en cours pour permettre de savoir dans quelle situation cette prophylaxie antibiotique apporterait le plus de bénéfices.

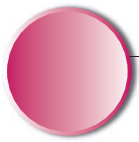
Les mesures d'hygiène sont bien évidemment indispensables. Le Tableau II résume les principales mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie chez le patient hospitalisé. Parmi ces mesures, la décontamination digestive a été évoquée. Le concept de base de cette décontamination 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

**Tableau II**

Mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie (82).

<b>Lutte contre les infections nosocomiales</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Surveillances épidémiologique et microbiologique des bactéries multirésistantes : système d'alerte, détection de facteurs de risque, bon usage des antibiotiques. . .</li> <li>2 - Etude de l'écologie bactérienne des unités de soins</li> <li>3 - Formation du personnel</li> <li>4 -Elaborations de procédures écrites</li> </ol>
<b>Diminution du contact avec les agents pathogènes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Précautions standards et septiques : Désinfection des mains (personnel et visiteurs) . .</li> <li>2 - Isolement protecteur ou septique : chambre et sanitaire individuel, définir dans les services les secteurs «propres» des secteurs «souillés»</li> <li>3 - Utilisation de matériaux lisses, lavables, désinfectables</li> <li>4 - Prévention du risque aéroporté (risque aspergillaire) et du risque alimentaire (conserves appertisées, produits UHT, régime sans viandes crues, sans charcuterie, sans fruits de mer, sans fruits et légumes crus, sans laitages et fromages frais non pasteurisés) pour les neutropénies de longues durées.</li> <li>5 - Précaution concernant l'eau : utiliser de l'eau embouteillée, surveillance de la qualité de l'eau du réseau</li> </ol>
<b>Renforcement des défenses de l'organisme à l'agression des pathogènes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique</li> <li>2 - G-CSF/GM-CSF</li> </ol>
<b>Réduction des lésions de barrières anatomiques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Diminution des actes invasifs</li> <li>2 - Utilisation de cathéters tunnésés</li> </ol>





# MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

de réduction du taux de mortalité, de morbidité et de la durée d'hospitalisation, absence de données coût-efficacité et surtout constitution d'un déséquilibre de flore avec une forte probabilité de sélection de bactéries multirésistantes en particulier d'entérocoques résistants aux glycopeptides ou d'*E. coli* résistants aux quinolones (52, 53).

L'isolement protecteur idéaliste du patient neutropénique apparaît non réalisable en pratique. Il n'est donc pas appliqué pour les aplasies courtes, mais recommandé pour les aplasies de longues durées (leucémies, allogreffes) (46).

## 2. La transfusion de granulocytes

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, <http://afssaps.sante.fr/hm/5/rbp/tpf.htm>). 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 bactériens. En outre, la transfusion de granulocytes peut entraîner des complications pulmonaires selon différents mécanismes tels que la surcharge volémique, l'aggravation brutale d'une pneumopathie existante liée à l'afflux de granulocytes dans la circulation pulmonaire, la toxicité directe des granulocytes ou encore des accidents liés à une allo-immunisation préalable. Devant l'importance des effets secondaires de ce traitement, d'autres approches sont préconisées actuellement.

### 2.1 - 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 (54). Le Tableau III 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 (55).

L'évaluation des traitements par FCH répond à différents critères dont l'incidence et la mortalité des neutropénies fébriles, 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 des ces FCH (56). 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 (oedèmes, fièvre, myalgies...).

L'administration des FCH peut se dérouler selon différents protocoles (54, 57, 58) :

- **En prophylaxie primaire** : l'utilisation des FCH est à réserver à la prévention des neutropénies fébriles dans les protocoles de chimiothérapies. Lyman et coll. ont démontré

Tableau III

Résultats de 5 études cliniques randomisées en double aveugle sur l'indication des FCH lors de neutropénies fébriles : d'après l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2000 (53). T. sol. : tumeurs solides, Lymph. : lymphomes, Hémop. : hémopathies, LAL : leucémie aiguë lymphoïde, ND : non documenté, NS : non significatif, \*Statistiquement significatif.

Études cliniques	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 <sup>2</sup> /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*

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

l'intérêt du traitement préventif par FCH avec une diminution significative de l'incidence des neutropénies fébriles et des infections bactériennes documentées (59). L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande d'utiliser le G-CSF pour tout protocole de chimiothérapie entraînant au moins 40% de neutropénies fébriles. 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) (60).

• **En prophylaxie secondaire :** Les FCH (notamment le G-CSF) sont indiquées après une première neutropénie fébrile s'il est préjudiciable de diminuer les doses de cytostatiques.

• **En traitement curatif d'une neutropénie fébrile déclarée :** usage possible pour les patients à haut risque d'altération de l'état général (pneumonie, hypotension, défaillance multiviscérale, 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 neutropénies fébriles (54).

### 2.2 - Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

Le G-CSF est largement utilisé en hématologie, dans toutes les pathologies. Sa principale indication reste la prévention des épisodes de neutropénie secondaire à certaines chimiothérapies particulièrement aplasiantes 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 intensives, contribuant ainsi à améliorer le taux de rémission

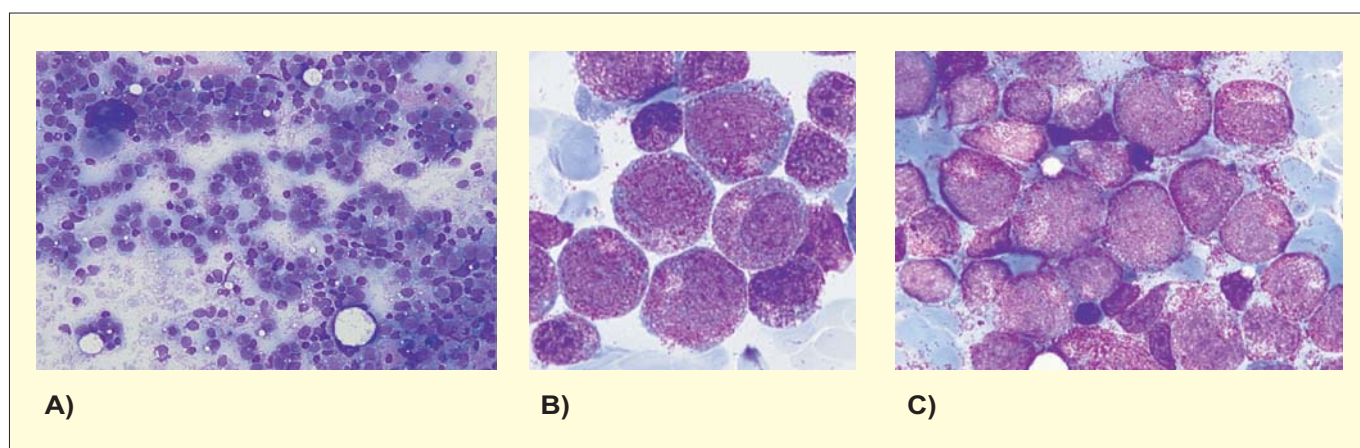
et la survie des patients atteints de lymphome. En cas de neutropénie de grade 4 (PNN < 0,5G/L) supérieure à 5 jours, la probabilité d'une infection est supérieure à 50% (61). L'utilisation de G-CSF (Filgrastime) après chimiothérapie diminue la durée et la sévérité des neutropénies de grade 4 ainsi que la fréquence des neutropénies fébriles. Enfin, l'utilisation de G-CSF dans le recueil des cellules souches périphériques a permis de simplifier considérablement celui-ci (21, 62, 63).

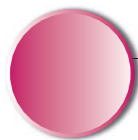
Ce facteur de croissance hématopoïétique induit de manière dose-dépendante la prolifération des pré-curseurs de la lignée granulocytaire ainsi que leur différenciation en PNN. Le nombre de récepteurs au G-CSF sur les cellules varie de 50 à 500 par cellules (64), en fonction de la maturation cellulaire. L'administration de G-CSF modifie à la fois l'aspect des PNN, avec apparition de corps de Döhle et de granulations toxiques et augmente leur activité de phagocytose. Au niveau médullaire, l'administration de G-CSF induit une augmentation du pourcentage de promyélocytes et une élévation de la cellularité globale (voir images A), B), C) de la figure 3) (64). Trois types de G-CSF sont commercialisés : le lénograstime, le filgrastime et le pegfilgrastime. Leurs indications sont résumées dans le Tableau IV (voir page suivante).

Le rôle du G-CSF dans la récupération d'un taux acceptable de PNN est reconnu (> 0,5 G/L) (65). 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 (66) et chez l'adulte (67). Dans une étude récente, Ozkaynak et coll. ont montré dans un essai randomisé chez 59 enfants atteints de leucémies lymphoïdes aiguës (68) que l'administration de G-CSF associée à l'antibiothérapie réduisait significativement la durée de la neutropénie fébrile par rapport au groupe sous antibiothérapie sans G-CSF (4 jours versus 13 jours). Récemment, Clark et coll. ont démontré que l'utilisation des FCH dans le cadre des neutropénies fébriles secondaires au traitement cytostatique, réduisait significativement les journées d'hospitalisation ainsi que la durée de la neutropénie (55). Chez le sujet

Figure 3

Images de régénération médullaire après utilisation de facteurs de croissance (G-CSF). **A)** Myélogramme, faible grossissement x10. Moelle en cours de régénération sous G-CSF : hyperplasie de la lignée granuleuse. **B et C)** grossissement x100 ; régénération granuleuse sous G-CSF: Prédominance des formes granuleuses « jeunes » : promyélocytes et myélocytes par rapport aux formes plus matures (polynucléaires). Nombreuses granulations « toxiques ».





Molécules (nom commercial)	Indications	Posologies
Fibrastim (Neupogen®)	Réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (sauf LMC et Myélodysplasies).  Réduction de la durée des neutropénies fébriles chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie fébrile sévère prolongée.  Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique	5 µg/kg/jour  10 µg/kg/jour puis en adaptation en fonction du taux de PNN  5 µg/kg/jour
Lenograstime (Granocyte®)	Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies connues pour être associées à une incidence de neutropénies sévères.  Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasies non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie fébrile sévère prolongée.  Mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique.	5 µg/kg/jour  5 µg/kg/jour  10 µg/kg/jour
Pegfilgrastim (Neulasta®)	Réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des LMC et des syndromes myélodysplasiques).	6 mg en 1 seule injection à chaque cycle de chimiothérapie

**Tableau IV**

Facteurs de croissance hématopoïétiques disponibles en France et leurs indications selon AMM (<http://afssaps.sante.fr/>)

de plus de 70 ans, l'utilisation du G-CSF devrait être encore plus large dès le premier cycle de chimiothérapie. Elle améliore la réponse neutrophile sur les cycles suivants, probablement en améliorant la prolifération des précurseurs des neutrophiles (69). Enfin, des études ont pu montrer une corrélation entre la neutropénie et l'altération de la qualité de vie (69). Cependant, l'influence possible des FCH dans la mortalité nécessite d'autres investigations.

Malgré l'efficacité du G-CSF standard, des injections quotidiennes pendant 7 à 14 jours après chaque cycle de chimiothérapie sont nécessaires, du fait de sa demi-vie (3h30), d'où l'intérêt de la recherche portant sur des molécules de demi-vie longue comme le pegfilgrastime. Le pegfilgrastime est une forme pégylée du filgrastime. A la différence du filgrastime sa taille empêche la filtration glomérulaire, induisant une élimination rénale minimale et une demi-vie d'environ 33 heures (71). L'essentiel de l'élimination du pegfilgrastime se fait par les PNN, le complexe pegfilgrastime-récepteur G-CSF étant internalisé et dégradé. Cette clairance est saturable et permet une auto-régulation du taux plasmatique de la molécule en fonction du nombre de PNN. L'élimination du pegfilgrastime est faible quand le taux de PNN est bas. Ainsi sont évitées les augmentations parfois impressionnantes des taux de PNN avec le G-CSF standard après le nadir, et il n'est plus nécessaire de surveiller le nombre de PNN. De plus la forme glycosylée permet de masquer des sites antigéniques du G-CSF, ce qui améliore son efficacité en évitant une réponse immune (72). Le pegfilgrastime coûte l'équivalent de 14 injections de filgrastime. L'allongement de la demi-vie du G-CSF standard n'augmente pas la toxicité de la molécule.

## V - Conclusion

La prise en charge du patient neutropénique fébrile se fait en plusieurs étapes. La première réside dans la détermination de la classe à laquelle le patient appartient : risque faible ou élevé. Les patients à faible risque sont susceptibles de recevoir un traitement antibiotique per os qu'ils suivront en ambulatoire. Les patients à haut risque doivent être hospitalisés en urgence et sont traités par une mono ou une bi-thérapie intraveineuse. Une des priorités de ces traitements est d'agir contre les bactéries à Gram négatif car les infections secondaires à ces germes sont associées à un risque élevé de mortalité. Les FCH pourraient être associés au traitement antibiotique. La surveillance clinique et biologique est quotidienne avec une ré-évaluation à 72h. Si les signes cliniques se stabilisent ou régressent, l'antibiothérapie doit être maintenue pendant au moins toute la durée de la neutropénie. Si ces signes s'aggravent, le traitement doit être réajusté en fonction de l'antibiogramme si une bactérie a été isolée. Une recherche d'un foyer localisé d'infection doit être effectuée et l'utilisation de FCH peut être envisagée. Si aucun germe n'est isolé, d'autres prélèvements (ECBU, nouvelles hémocultures...) doivent être envisagés ainsi que des recherches virales et une radiographie pulmonaire. Des antibiotiques anti-staphylococciques, des antifongiques, des anti-viraux, et/ou des FCH peuvent être prescrits en association avec l'antibiothérapie instaurée (10, 73).

Afin d'éviter ces complications, de nombreux protocoles de prévention sont actuellement dévelop-

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

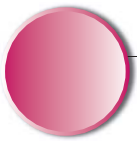
pés. Les cliniciens ont aujourd'hui à leur disposition un certain nombre de FCH, outils médicamenteux innovants, avec des indications précises comme la diminution de l'aplasie ou de la durée de la neutropénie au cours des chimiothérapies. Cependant, il reste le problème de l'optimisation de l'utilisation des FCH, ainsi que l'évaluation risques/coût. Il est important de garder à l'esprit que ces FCH peuvent entraîner des réactions secondaires.

La prise en charge des patients neutropéniques

fébriles demeure encore aujourd'hui difficile du fait de l'existence de nombreux protocoles locaux, motivés par l'écologie du service, les résistances toujours émergentes aux antibiotiques et la politique antibiotique propre à chaque établissement voire à chaque service. C'est pourquoi la surveillance rigoureuse du patient, les mesures d'hygiène préventives et la réévaluation fréquente de l'efficacité des traitements mis en route apparaissent capitales.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) HUGHES WT, ARMSTRONG D., BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T., FELDR., 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.
- (2) Immunocompromised Host Society, The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 397-401.
- (3) BODEY GP, BUCKLEY M., SATHE YS, FREIREICH EJ, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann. Inter. Med.*, 1966, 64, 328-340.
- (4) PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, GILL FA, WITEBSKY FG, LEVINE AS, DEISSEROTH AB, GLAUBIGER DL, MACLOWRY JD, MAGRATH IT, POPLACK DG, SIMON RM, Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer, *Am. J. Med.*, 1979, 67, 194-200.
- (5) PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, GILL FA, WITEBSKY FG, Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia, *Am. J. Med.*, 1982, 72, 101-111.
- (6) BALLY F., MARCHETTI O., COMETTA A., Febrile neutropenia, *Rev. Prat.*, 2003, 53, 2101-2107.
- (7) VISCOLI C., CASTAGNOLA E., Treatment of febrile neutropenia: what is new ?, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002, 15, 377-382.
- (8) PAGANINI H, RODRIGUEZ-BRIESCHKE T, ZUBIZARRETA P, LATELLA A, FIRPO V, CASIMIR L, ARMADA A, FERNANDEZ C, CACERES E, DEBBAG R., Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia, *Cancer*, 2001, 91, 1563-1567.
- (9) PAGANINI H., GOMEZ S., RUVINSKY S., ZUBIZARRETA P, LATELLA A., FRAQUELLI L., ITURRES AS, CASIMIR L., DEBBAG R., Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina, *Cancer*, 2003, 97, 1775-1780.
- (10) TALCOTT JA, SIEGEL RD, FINBERG R, GOLDMAN L., Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule, *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 316-322.
- (11) SHENEP JL, FLYNN PM, BAKER DK, HETHERINGTON SV, HUDSON MM, HUGHES WT, PATRICK CC, ROBERSON PK, SANDLUND JT, SANTANA VM, SIXBEY JW, SLOBOD KS, Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer, *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 36-43.
- (12) PETRILLI AS, DANTAS LS, CAMPOS MC, TANAKA C., GINANI VC, SEBER A., Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial, *Med. Pediatr. Oncol.*, 2000, 34, 87-91.
- (13) PICAZO JJ, Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S1-6.
- (14) SIPSAS NV, BODEY GP, KONTOYIANNIS DP, Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21<sup>st</sup> century, *Cancer*, 2005, 103, 1103-1113.
- (15) BODEY GP, ROLSTON KV, Management of fever in neutropenic patients, *J. Infect. Chemother.*, 2001, 7, 1-9.
- (16) KLASTERSKY J., Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S32-37.
- (17) TALCOTT JA, Out-patient management of febrile neutropenia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, 16, 169-171.
- (18) WILKINSON PC, Locomotion and chemotaxis of mononuclear phagocytes, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 1985, 8, 213-224.
- (19) KANAMARU A., TATSUMI Y., Microbiological data for patients with febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S7-S10.
- (20) 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.
- (21) RAY-COQUARD I., BORG C., BACHELOT T., FAYETTE J., ZUFFEREY L., GUASTALLA JP, GHESQUIERE H., BLAY JY, SEBAN C., MAREC-BERARD P., Prognostic factors for febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 501-506.
- (22) ORDONNIER C., BUZYN A., LEVERGER G., HERBRECHT R., HUNAULT M., LECLERCQ R. BASTUJI-GARIN S., Club de Réflexion 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.
- (23) GAYTAN-MARTINEZ J., MATEOS-GARCIA E., SANCHEZ-CORTES E., GONZALEZ-LLAVEN J., CASANOVA-CARDIEL LJ, FUENTES-ALLEN JL, Microbiological findings in febrile neutropenia, *Arch. Med. Res.*, 2000, 31, 388-392.
- (24) AKSU G., RUHI MZ, AKAN H., BENGISUN S., USTUN C., ARSLAN O., OZENCI H., Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants, *Bone Marrow Transplant.*, 2001, 27, 201-205.
- (25) POYART C., MORAND P, BUZYN A., Etiology of bacterial infections in febrile neutropenic patients: the role of the laboratory in the diagnosis, *Presse Med.*, 2004, 33, 460-466.
- (26) ZINNER SH, New pathogens in neutropenic patients with cancer: an update for the new millennium, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, 16, 97-101.
- (27) COHEN J., DONNELLY JP, WORSLEY AM, CATOVSKY D, GOLDMAN JM, GALTON DA, Septicaemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukaemia, *Lancet*, 1983, 2, 1050-1054.
- (28) RAMPHAL R., Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S25-31.



- (29) ZINNER SH, Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria, *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 490-494.
- (30) LEVENDOGLU-TUGAL O., MUNOZ J., BRUDNICKI A., FEVZI OZKAYNAK M., SANDOVAL C., JAYABOSE S., Infections due to nontuberculous mycobacteria in children with leukemia, *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27, 1227-1230.
- (31) SALAR A., CARRATALA J., ZURITA A., GONZALEZ-BARCA E., GRANENA A., Bacteraemia caused by CDC group IV c-2 in a patient with acute leukemia, *Haematologica*, 1998, 83, 670-672.
- (32) EDMOND MB, OBER JF, WEINBAUM DL, PFALLER MA, HWANG T, SANFORD MD, WENZEL RP, Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: risk factors for infection, *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 20, 1126-1133.
- (33) HORVATHOVA Z., SPANIK S., SUFLIARSKY J., MARDIAK J., PICHNA P., PICHNOVA E., KRAJCIK S., MRAZ M., CHMELIK B., DACOK J., BERESOVA J., KRUPOVA I., HRACHOVA A., TRUPL J., KUNOVA A., KRČMERY V. JR, Bacteraemia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenic patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison to methicillin-sensitive bacteremia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1998, 9, 55-58.
- (34) KRČMERY V. JR, SPANIK S., KRUPOVA I., TRUPL J., KUNOVA A., SMID M., PICHNOVA E., Bacteraemia due to multi-resistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case controlled study, *J. Chemother.*, 1998, 10, 320-325.
- (35) NISKI MA, YOSHINAGA M., HARADA R., *et al.*, Increased prevalence of penicillin-resistant viridans group streptococci in Japanese children with upper respiratory infection treated by beta-lactam agents and in those with oncohematologic diseases, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1997, 16, 1140-1144.
- (36) ONERBA. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. (Online.) Septembre 2006. <http://www.onerba.org>
- (37) VISCOLI C., VARNIER O., MACHETTI M., Infections in patients with febrile neutropenia : epidemiology, microbiology, and risk stratification, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, S240-245.
- (38) PAGANO L., ANTINORI A., AMMASSARI A., MELE L., NOSARI A., MELILLO L., MARTINO B., SANGUINETTI M., EQUITANI F., NOBILE F., CAROTENUTO M., MORRA E., LEONE G., retrospective study of candidemia in patients with haematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes, *Eur. J. Haematol.*, 1999, 63, 7785.
- (39) NETH O., HANN I., TURNER MW, KLEIN NJ, Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study, *Lancet*, 2001, 358, 614-618.
- (40) COMETTA A., KERN W., International antimicrobial therapy cooperative group de l'EORTC, Treatment with oral antibiotics of febrile neutropenia in onco-haematology. The experience of the EORTC antimicrobial group, *Presse Med.*, 2004, 33, 327-329.
- (41) FREIFELD A., MARCHIGIANI D., WALSH T., CHANOCK S., LEWIS L., HIEMENZ J., HIEMENZ S., HICKS JE, GILL V. STEINBERG SM, PIZZO PA, A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 305-311.
- (42) KERN WV, COMETTA A., DE BOCK R., LANGENAEKEN J., PAESMANS M. GAYA H., Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 312-318.
- (43) KLASTERSKY J., PAESMANS M., RUBENSTEIN EB, *et al.*, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients, *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3038-3051.
- (44) BODEY GP, Overview of the problem of infections in the immunocompromised host, *Am. J. Med.*, 1985, 79, 56-61.
- (45) LONGUET P., Diagnostic et prise en charge des infections sur cathéters veineux centraux de longue durée, *Méd. Mal. Infect.*, 2003, 33, 613-618.
- (46) CMIT. "Infections chez le neutropénique", In E. PILLY : *Vivactis Plus* Ed, 2006, 623-626.
- (47) KERN WV, Related Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42, 533-540.
- (48) YOSHIDA M., OHNO R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S65-67.
- (49) LO N., CULLEN M., Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider, *Hematol. Oncol.*, 2006, 24, 120-125.
- (50) 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.
- (51) 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.
- (52) 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
- (53) 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.
- (54) 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.
- (55) CLARK OA, LYMAN GH, CASTRO AA, CLARK LG, DJULBEGOVIĆ B., Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 4198-4214.
- (56) ROWE JM, LIESVELD JL, Hematopoietic growth factors in acute leukemia, *Leukemia*, 1997, 11, 328-341.
- (57) 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.
- (58) 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.
- (59) LYMAN GH, KUDERER NM, DJULBEGOVIĆ B., A meta-analysis of granulocyte colony-stimulating factor (rHG-CSF) to prevent febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy, *Am. J. Med.*, 2002, 112, 406-411.
- (60) LYMAN GH. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective, *Semin. Oncol.*, 2003, 30, 10-17.
- (61) 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.

## Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles

- (62) FAYETTE J, BLAY JY, New generation cytokines to prevent anemia and febrile neutropenia, *Bull. Cancer*, 2006, 93, 483-487.
- (63) 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.
- (64) MITCHELL PL, MORLAND B., STEVENS MC, DICK G., EASLEA D., MEYER LC, PINKERTON CR., Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients, *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 1163-1170.
- (65) 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.
- (66) RAVAUD A., CHEVREAU C., CANY L., HOUYAU P., DOHOLLOU 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.
- (67) 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.
- (68) ROYER B., AROCK M., Therapeutic use of hematopoietic growth factors. II. GM-CSF and G-CSF, *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 255-266.
- (69) CRAWFORD J., KREISMAN H., GAREWAL H., JOMES SE, SHOEMARKER D., PUPA MR. The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy, *Ann. Oncol.*, 1997, 8, 1117-1124.
- (70) FORTNER BV, STEPANSKI EJ, WANG SC, KASPROWICZ S., DURRENCE HH, Sleep and quality of life in breast cancer patients, *J. Pain Symptom Manage*, 2002, 24, 471-80.
- (71) JOHNSTON E., CRAWFORD J., BLACKWELL S., BJURSTROM T., LOCKBAUM P., ROSKOS L., YANG BB, GARDNER S. MILLER-MESSAN MA, SHOEMAKER D., GARST J., SCHWAB G., Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 2522-2528.
- (72) KUBISTA E., GLASPY J., HOLMES FA, GREEN MD, HACKETT J., NEUMANN T., Bone pain associated with one per cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer, *Clin. Breast Cancer*, 2003, 3, 391-398.
- (73) OZKAYNAK MF, KRAILO M., CHEN Z., FEUSNER J., Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A report from the Children's Oncology Group, *Pediatr. Blood Cancer*, 2005, 45, 274-280.
- (74) FELD R., DEPAUW B., BERMAN S., KEATING A., HOW W., Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial, *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3690-3698.
- (75) DEL FAVERO A., MENICHETTI F., MARTINO P, BUCANEVE G., MICOZZI A., GENTILE G., FURNO P, RUSSO D., D'ANRTONIO D., RICCI P., MARTINO B., MANDELLI F., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche de l'Adulto (GIMEMA) Infection Program, A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, 1295-1301.
- (76) WINSTON DJ, LAZARUS HM, BEVERIDGE RA, HATHORN JW, GUCALP R., AMPHAL R., CHOW AW, HO WG, HORN R., FELD R. LOUIE TJ, TERRITO MC, BLUMER JL, TACK KJ, Randomized, double-blind, multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients, *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 381-390.
- (77) KANAMARU A., TATSUMI Y., Microbiological data for patients with febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S7-S10.
- (78) CHEN CY, TANG JL, HSUEH PR, YAO M., HUANG SY, CHEN YC, CHEN YC, SHEN MC, WANG CH, TSAI W., CHANG SC, TIEN HF, LUH KT, Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy, *J. Formos Med. Assoc.*, 2004, 103, 526-532.
- (79) SIGURDARDOTTIR K., DIGRANES A., HARTHUG S., NES-THUS I., TANGEN JM, DYBDAHL B., MEYER P., HOPEN G., LOEKLAND TK, GROTTUM K., VIE W., LANGELAND N., A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility, *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, 37, 455-464.
- (80) BERTRAND X., COSTA Y., PINA P., Surveillance of antimicrobial resistance of bacteria isolated from bloodstream infections: data of the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA), 1998-2003, *Med. Mal. Infect.*, 2005, 35, 329-334.
- (81) WINN RJ, BOTNICK WZ, BROWN NH, The National Comprehensive Cancer Network guideline program-1998, *Oncology*, 1998, 12, 30-34.
- (82) POTTECHER B., HERBRECHT R., BLANC-VINCENT MP, BUSSY MALGRANGE V., ESCANDE MC, FUHRMANN C., CO-KAERT F. GORY-DELABAERE G., SENET JM, LESEIMPLE T., RAVENEAU J., BEAL J., BIRON P, VIOT M., Standards, Options et Recommandations (SOR) pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en cancérologie, *Bull. cancer*, 2000, 87, 557-591.