

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'Enseignement Supérieur Et La Recherche Scientifique



Université Kasdi Merbah - Ouargla

Faculté de Médecine

Département de Médecine



**FACTEURS DE RISQUE ET CRITERES DE
GRAVITE DE NEUTROPENIE FEBRILE
CHIMIO INDUITE DANS LE SERVICE
D'ONCOLOGIE MEDICALE**

**EPH MOHAMED BOUDIAF OUARGLA
PENDANT 02 ANS 2020-2021**

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

Présenté par :

DOKKAR Ibtissam

Encadré par :

Dr FIZI Hanina

Le Jury:

Dr BENGANA Hanane *Présidente* **Maitre-assistante** *Réanimation et anesthésie*

Dr FIZI Hanina *Promotrice* **Maitre-assistante** *Oncologie médicale*

Dr HACHANI Fatiha *Examinatrice* **Maitre-assistante** *Infectiologie*

Dr BELKACEMAOUI *Examineur* **Maitre-assistant** *Hématologie*

Année universitaire 2021/2022

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'Enseignement Supérieur Et La Recherche Scientifique



Université Kasdi Merbah - Ouargla

Faculté de Médecine

Département de Médecine



**FACTEURS DE RISQUE ET CRITERES DE
GRAVITE DE NEUTROPENIE FEBRILE
CHIMIO INDUITE DANS LE SERVICE
D'ONCOLOGIE MEDICALE
EPH MOHAMED BOUDIAF OUARGLA
PENDANT 02 ANS 2020-2021**

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

Présenté par :

DOKKAR Ibtissam

Encadré par :

Dr FIZI Hanina

Le Jury:

Dr BENGANA Hanane *Présidente* *Maitre-assistante* *Réanimation et anesthésie*

Dr FIZI Hanina *Promotrice* *Maitre-assistante* *Oncologie médicale*

Dr HACHANI Fatiha *Examinatrice* *Maitre-assistante* *Infectiologie*

Dr BELKACEMAOUI *Examineur* *Maitre-assistant* *Hématologie*

Année universitaire 2021/2022



REMERCIEMENT

Je tiens tout d'abord de remercier DIEU tout-puissant qui m'a donné la force et la patience pour mener ce travail.

*Je tiens à remercier chaleureusement mon encadreur docteur **FIZI Hanina** Maitre assistante en oncologie médicale pour le soutien et l'encouragement qu'elle m'a donné tout au long de ce travail.*

*Je tiens à remercier les membres de jury, **Dr BENGANA** maitre assistante en réanimation et anesthésie, **Dr. HACHANI** maitre assistante en infectiologie, **Dr BELKACEMAOUI** maitre-assistant en hématologie, d'avoir accepté de juger mon travail .*

Enfin, je remercie mes enseignants, mes collègues, les internes et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail :

À ma mère que Dieu lui fasse miséricorde et lui pardonne, qui a attendu avec impatience ma graduation « j'aimerais que tu puisses me voir, maman ! Que dieu tout-puissant t'accueille dans son paradis ».

A mon cher père qui a été toujours là pour moi, aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour, respect et estime pour toi.

A mes frères, sœurs et à toute ma famille, aucun mot ne peut exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement, que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amies, je ne vais pas oublier les bons moments qui nous ont réunis

TABLE DE MATIERS

Remerciement.....	I
Dédicace	II
Table des matières.....	III
Liste des tableaux.....	VII
Liste des figures.....	VIII
Liste des abréviations	IX
Résumé	XI
Abstract.....	XII
ملخص	XIII
Introduction.....	1
Revue de la littérature.....	4
I. Rappel	5
1. Les polynucléaires neutrophiles	5
2. Le rôle de PNN.....	5
II. Définition.....	6
1. La neutropénie.....	6
2. La neutropénie fébrile.....	6
III. Physiopathologie	6
IV. Épidémiologie.....	9
1. L'incidence	9
2. La mortalité.....	9
V. Les facteurs de risque :.....	9
1. Les facteurs de risque liés à la pathologie tumorale :.....	9
2. Les facteurs de risque liés au traitement :.....	10
3. Les facteurs liés au patient :.....	12
4. Facteurs de risque liés à la neutropénie proprement dite :.....	15
VI. Le diagnostic clinique	17
1. L'interrogatoire :.....	17
2. L'examen clinique.....	17
VII. Diagnostique para clinique :.....	20
1. FNS :.....	21
2. Hémoculture :.....	21
3. CRP :.....	21
4. ECBU :.....	21
5. Les bilans biochimiques :.....	22
6. Le diagnostic radiologique :.....	22
VIII. Le diagnostic ou signes de gravité :.....	22
1. Les signes généraux :.....	22
2. Les signes neurologiques.....	22
3. La classification de l'infection :.....	23
IX. Origine infectieuse de la NF	25
1. Les infections bactériennes	25
2. Les infections fongiques :.....	26
3. Les infections virales :.....	26

4. Les infections parasitaires.....	26
X. Score de MASSC.....	27
XI. La prise en charge.....	28
1. Prise en charge en ambulatoire :	29
2. Prise en charge en intra hospitalière :	29
3. Critère d'admission en réanimation :	30
4. Traitement de neutropénie à longue durée :	30
XII. Place des facteurs de croissance	32
1. FDC pour le traitement curatif des neutropénies	32
2. FDC en prophylaxie primaire	32
3. Prophylaxie secondaire par FDC	34
XIII. Prévention	34
1. Mesures de prévention des infections au milieu hospitalier.....	34
2. Mesures d'hygiène renforcée de NF en ambulatoire:	34
PARTIE PRATIQUE.....	36
MATERIELS ET METHODES.....	37
I. Type de l'étude :	37
II. Cadre de l'étude :	37
III. Population d'étude.....	37
1. Critères d'inclusion	37
2. Critères d'exclusion.....	37
IV. Recueil des données	38
V. Les variables étudiées	38
1. Les paramètres anamnestiques :	38
2. Les données cliniques :	38
3. Les données biologiques :	39
4. Les bilans radiologiques :	39
5. La prise en charge :	39
6. L'évolution des patients.....	39
VI. Analyse statistique :	39
VII. Aspects éthiques :	40
RESULTATS.....	41
I. Profil épidémiologique.....	42
1. L'incidence	42
2. L'année	42
3. Neutropénie par année :	42
II. Les facteurs de risque	43
1. L'âge :	43
2. Le sexe	44
3. Les antécédants (comorbidités).....	44
4. L'antécédant de la neutropénie fébrile	45
5. Type de la tumeur	45
6. Stade de la tumeur	46
7. Localisation secondaire	47
8. Chimiothérapie	47
9. Cycle de chimiothérapie :	48
10. Type de protocole.....	48
11. La radiothérapie	49
12. La chirurgie.....	49



III. La clinique.....	50
1. Délai de survenue de NF :.....	50
2. Le statut de performance de l'OMS (PS)	50
3. La fièvre:.....	51
4. Les signes cliniques.....	52
IV. La biologie.....	52
1. Les PNN.....	52
2. Grade des PNN.....	53
3. Le taux d'hémoglobine	53
4. Taux des plaquettes	54
5. Les bilans microbiologiques	55
V. Documentation de la fièvre.....	55
VI. Bilan radiologique :	55
VII. Prise en charge.....	56
1. Score de MASCC	56
2. L'hospitalisation :.....	56
3. L'antibiothérapie	57
4. Le traitement non spécifique :.....	58
VIII. La prévention.....	58
1. Les facteurs de croissance :	58
IX. Évolution	59
1. La durée de NF.....	59
2. Rémission, complication ou décès :	60
3. Mortalité.	60
DISCUSSION.....	61
I. Le profil épidémiologique.....	62
1. L'incidence	62
2. Age	62
3. Le sexe.....	63
4. Le type de tumeur sous-jacente.....	63
II. La clinique.....	65
1. Le statut de performance d'OMS :.....	65
2. Le délai du survenu de NF :.....	66
3. La fièvre	66
4. Les signes cliniques.....	66
III. Paraclinique	67
1. Biologique.....	67
2. Microbiologique	67
3. Le bilan radiologique.....	68
IV. La prise en charge.....	68
1. Les critères de gravité.....	68
2. Le score de MASCC.....	69
3. L'antibiothérapie	70
4. Le traitement non spécifique.....	70
V. L'évolution	71
1. La durée de NF.....	71
2. La rémission , complication ou décès.....	71
3. La mortalité.....	71
VI. Les limites de l'étude :	72



VII. Recommandations et perspectives	72
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	75
LES ANNEXES.....	80



LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les grades de neutropénie selon l'OMS.....	6
Tableau 2 : Evaluation du risque d'infection chez les patients atteints de NF.....	10
Tableau 3 : Evaluation du risque de NF selon le protocole de chimiothérapie	11
Tableau 4 : Infection et neutropénie	16
Tableau 5 : Classification des mucites	18
Tableau 6 : Classification des diarrhées	19
Tableau 7 : Principaux portes d'entrées des bactéries	25
Tableau 8 : Principaux agents pathogènes chez le patient en neutropénie	27
Tableau 9 : Score de MASCC.....	28
Tableau 10 : Répartition des malades en fonction de leur risque de complication	29
Tableau 11 : Répartition des malades selon le type de protocole	49
Tableau 12 : Répartition des malades selon la pratique de chirurgie	50
Tableau 13 : Répartition des malades selon leurs teste microbiologique	55
Tableau 14 : Répartition des malades en fonction de la documentation de la fièvre	55
Tableau 15 : Répartition des malades en fonction de bilan radiologique	56
Tableau 16 : Le type de double antibiothérapie selon les patient.....	57
Tableau 17 : Répartition des malades selon l'utilisation de corticoïde	58
Tableau 18 : Répartition des malades en fonction de son utilisation d'antiémétique et IPP.....	58
Tableau 19 : Comparaison selon la moyenne d'âge	63
Tableau 20 : Comparaison selon le sexe ratio	63
Tableau 21 : Comparition selon les antécédants de la neutropénie fébrile	64
Tableau 22 : Répartition de documentation de la fièvre	68
Tableau 23 : Comparaison de mortalité	72
Tableau 24 : Score de SOFA	82



LISTES DE FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie de la NF	8
Figure 2 : La prise en charge de NF	31
Figure 3 : Arbre décisionnel pour l'utilisation de FDC	33
Figure 4 : Répartition des malades durant les année2020-2021	42
Figure 5 : Répartition des malades en fonction de l'année	43
Figure 6 : Répartition des malades en fonction de l'âge	43
Figure 7 : Répartition des malades selon les tranches d'âge	43
Figure 8 : Répartition des malades selon le sexe	44
Figure 9 : Répartition des malades selon les antécédants	45
Figure 10 : Répartition des malades selon l'épisode de NF	45
Figure 11 : Répartition des malades en fonction de type de tumeur	46
Figure 12 : Répartition des mades selon le stade de la tumeur.....	46
Figure 13 : Répartition des malades selon le type de localisation secondaire	47
Figure 14 : Répartition des malades en fonction de type de chimiothérapie	48
Figure 15: Répartition des malades en fonction de cycle de chimiothérapie	48
Figure 16: Répartition des malades en fonction de cycle de cure chimiothérapie ..	49
Figure 17 : Répartition des malades en fonction de délai de survenue de NF	50
Figure 18 : Répartition des malades en fonction de leur statut de performance ..	51
Figure 19 : Répartition des malades en fonction des chiffres de la fièvre	51
Figure 20 : Répartition des malades en fonction de leurs signes cliniques.....	52
Figure 21 : Répartition des malades en fonction de taux de PNN	53
Figure 22 : Répartition des malades en fonction de grades de PNN.....	53
Figure 23 : Répartition des malades en fonction de taux d'hémoglobine	54
Figure 24 : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.....	54
Figure 25 : Répartition des malades en fonction de son score de MASCC	56
Figure 26 : Répartition des malades selon l'indication d'hospitalisation.....	57
Figure 27 : Répartition des malades en fonction de prévention	59
Figure 28 : Répartition des malades selon la durée de la NF.....	59
Figure 29 : Répartition des malades en fonction de leur évolution	60

LISTE DES ABREVIATIONS

AI	: Adriamycine - Isofamide
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AC	: Adriamycine - Cisplatine
ASCO	: American society of Clinical Oncology
AT	: Adriamycine - Docetaxel
ATC	: Adriamycine -Docetaxel
BGN	: Bacille Gramme Négatif
BGP	: Bacille Gramme Positif
BPCO	: Broncho-pneumopathie Chronique Obstructif
CAC	: Centre Anti Cancer
CDF	: Clinical documentary Fever
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CIVD	: Coagulation intra vasculaire désaminé
CMV	: Cytomégalovirus
CSF	: Colony stimulation factor
COVID19	: Corona virus disease 2019
CVC	: Cathéter veineuse centrale
ECBU	: Étude cyto bactériologique des urines
EORTC	: European organization for research and treatment of cancer
ESMO	: European society for medical oncology
FCD	: Fièvre cliniquement documenté
FDC	: Facteur de croissance
FEC	: 5 Fluaracil Epirubicine cyclophosphamide
FiO ₂	: Fraction inspiratoire d'oxygène
FMD	: Fièvre microbiologiquement documenté
FOID	: Fièvre d'origine indéterminée
FOLFIRI	: 5fluaracil – irinotecan- acide folinique
FOLFOX	: 5fluaracil - oxaliplatine - acide folinique
FUDO	: Fever of undetermined origin
GFH	: Growth factor hematologic
GR	: Globule rouge
Hg	: Hemoglobine
HGF	: Hematologic growth factor
HTA	: Hypertension artérielle
HSV	: Human simplex virus
IAS	: Infection associée au soin
IPP	: Inhibiteur de la pompe à proton.
LV ₅ Fu ₂	: 5fluaracile - acide folinique
MASSC	: Multinational association for supportive care in cancer
MDF	: Microbiologic documentary fever
NCCN	: National comprehensive cancer network
NF	: Neutropénie fébrile
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhénolaryngologie
PaCO ₂	: Pression artérielle de dioxyde de carbone
PaO ₂	: Pression artérielle de l'oxygène
PLQ	: Plaquette



PNN	: Polynucléaires neutrophile
PS	: le Statut de performance selon l’OMS
RT	: Radiothérapie
SC	: Sous cutanée
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire
SRIS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SMX	: Sulfaméthothréxate
SOFA	: Séquentiel organe failure assesment
TAC	: Docetaxel- Adriamycine cyclophosphamide
TBC GG	: Tuberculose ganglionnaire
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne
TPF	: Docetaxel Cisplatine 5fluoracil
TPM	: Trimethoprim
VIH	: Virus d’immunodéficience humaine
VMS	: Vomissement
VP16	: Etoposide Cisplatine
VRS	: Virus respiratoire syncytial
VZV	: Varicelle zona virus

RÉSUMÉ

Introduction : La neutropénie fébrile chimio-induite est une urgence diagnostique et thérapeutique en oncologie médicale, nécessitant la détermination des facteurs de risque et les critères de gravité afin de mettre en route un traitement curatif d'urgence et prévenir la survenue d'autres épisodes.

Matériels et méthode : notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive rapportant une série de 09 patients suivi pour des tumeurs solides au sein de service d'oncologie médicale Ouargla, sur une période de 02 ans, allant de Janvier 2020 au Décembre 2021.

Résultats : Parmi 81 patients ayant une neutropénie, 09 patients avaient présentés une NF (11,1%), l'âge moyen était de 60ans, et un sexe ratio de 0,28. Un antécédent de NF était présenté chez 04 malades (44,4%) dont la pathologie néoplasique était dominée par les tumeurs de sein chez 03 malades (33%) et tumeurs coliques chez 03 malades (33%), tous ces malades étaient en stade 3 ou 4 de la maladie cancéreuse. Les protocoles de chimiothérapie responsable de NF sont à base de sels de platine chez 04 malades (44,4%) suivi d'Adriamycine et Taxane chez 05 malades (55,5%). La fièvre était présenté chez 08 malades(88,9%) tandis qu'un seul a présenté une hypothermie avec état de choc, le taux de PNN était <0,5G/L chez 06 malades(66,7%), la durée moyenne de la NF était de 6,5 jours, le score de MASSC était < 21 chez 06 malades(66,6%), et la double ATB était prescrite chez tous les patients, les FDC étaient prescrits chez 08 patients (88,8%), chez 05 malades(55,5 %)l'évolution était favorable, alors que chez 03 (33.3%) l'évolution était défavorable .

Conclusion : malgré le taux faible de notre population, nos résultats concordent avec la littérature, mais le taux de mortalité était élevé, probablement liées à la pandémie COVID19 et les particularités géographiques du grand sud algérien, responsable de retard de consultation ; d'où l'intérêt d'intensifier les moyennes du diagnostic et de la prévention.

Mots clés : Neutropénie fébrile, chimiothérapie, facteurs de risque, critères de gravité, facteurs de croissance.



ABSTRACT

Introduction: febrile neutropenia (FN) is a diagnostic and therapeutic emergency in medical oncology, hence the interest to describe the risk factors and severity criteria of NF, requiring the determination of risk factors and severity criteria in order to initiate emergency curative treatment and prevent the occurrence of other episodes.

Material and method: this is a descriptive retrospective study reports a series of 09 patients with solid tumors in the Ouargla medical oncology department, over a period of 02 years, running from January 2020 to December 2021.

Results: about 1975 cases, among 81 patients with neutropenia, 09 patients presented with FN (11.1%), the average age was 60 years, with a sex ratio of 0, 28; Another of FN present in 04 patients (44.4%), the neoplastic pathology was dominated by breast tumors in 03 patients (33%), colon tumor in 03 patients (33%) and 100% of tumors were advanced stage, chemotherapy protocol based on platinum saddle in 04 patients (44.4%) and Adriamycin and Texans in 05 patients (55,5).fever was present in 08 patients(88,9%), while only one (11,1%) presented hypothermia with state of shock, PNN rate was <0,5G/L in 06 patients (66.7%), the average duration of the FN was 6,5 days, the MASSC score was < 21 in 06 patients (66,6%), the double ATB was prescribed to all of patients (50%) including a Betalactamine, GF s were prescribed in 08 patients (88,8%), 05 patients (55,6%) recovered their neutropenia while 03 patients (33.3%) evolved towards death.

Conclusion: despite the low rate of our population, our results are consistent with writers, but the mortality rate is high, which is probably linked to the COVID19 pandemic, and the geographical particularities of the great south of Algeria, responsible for the delay in consultation which requires us to intensify the average preventive (measures of hygiene and preventive HGF).

Keywords: Febrile neutropenia, chemotherapy, risk factors, severity criteria, growth factor.

ملخص

مقدمة: إن قلة العدلات المصاحبة للحمى الناتجة عن العلاج الكيماوي تعتبر حالة طوارئ تشخيصية وعلاجية في علم الأورام الطبي , من هنا اهمية تحديد عوامل الخطر و معايير الخطورة لقلة العدلات

المادة والطريقة: أبلغت دراستنا الوصفية بالتراجع عن سلسلة من 09 مرضى مصابين بأورام الصلبة في مصلحة علم الأورام في مستشفى محمد بوضياف ورقلة وذلك لمدة عامين بين الفترة الممتدة من 1 يناير 2020 إلى غاية 31 ديسمبر 2021.

النتائج: من بين 1975 ملف , 81 مصاب بقلة العدلات، 09 منهم مصاحبة للحمى (11,1%)، متوسط العمر كان 60 سنة بنسبة جنس المريض 0,28، كان لدى 04 منهم(44%) سابقة لقلة العدلات المصاحبة للحمى، بنسبة (33%) لسرطانات الثدي وسرطانات القولون بنسبة(33%) هي الغالبة، كل الأورام كانت في مراحل متقدمة (100%)، 04 منهم(44.4%) تلقوا العلاج الكيماوي من نوع أملاح البلاتين و 05(55.5%) من نوع الادرياميسين والتاكسان. الحمى كانت حاضرة عند 08 حالات وكان عند مريض واحد حالة صدمة (11,1%)، وكان عمق العدلات $PNN < 0,5G/L$ عند 06 مرضى(66,7%) ومتوسط مدتها 6.5 يوم، وكانت نتيجة score de MASCC < 21 عند 06 من المرضى (66%)، كلهم تلقوا المضادات الحيوية من بينهم بيتالاکتامين، تم وصف عوامل البناء الدموي لدى 08 مرضى (88%)، 05 مرضى(55%) تعافوا في حين 03(33%) توفوا بالحمى.

الخاتمة: رغم قلة العينة التي تمت الدراسة عليها إلا أن أغلب نتائجنا تقارب النظري، لكن نسبة الوفيات كبيرة ويمكن ربط ذلك بجائحة كورونا وخصائص الجنوب الجزائري الكبير المؤول عن تأخر الفحص مما يدفعنا إلى تكثيف الوسائل الوقائية (وسائل النظافة والوقاية بواسطة عوامل النمو).

الكلمات المفتاحية: نقص العدلات المصاحب للحمى، العلاج الكيماوي، عوامل الخطر، معايير الخطورة ,عوامل النمو



INTRODUCTION



INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, l'association des drogues de chimiothérapies (CT) existantes a permis de changer profondément le pronostic de certains cancers. Cependant, bien que ces molécules soient efficaces, elles sont souvent à l'origine de nombreux effets indésirables (EI). En effet, le mode d'action de ces traitements est systémique et va donc viser l'ensemble des cellules, aussi bien les cellules néoplasiques que les cellules saines surtout celle à renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques, les cellules de l'épithélium gastro-intestinal [1].

La survenue d'un évènement aigu chez un patient atteint d'un cancer peut résulter d'une complication liée à la tumeur (compression, troubles métaboliques, défaillance d'organe), mais peut également être lié à la thérapie utilisée (toxicité de chimiothérapie)[2]

La neutropénie fébrile chimio induite (NF) est l'une des situations urgentes qui doit être prise en charge rapidement en oncologie, d'où une connaissance et maîtrise des facteurs de risque et les critères de gravité est indispensable afin de mettre une stratégie thérapeutique adéquate.

L'incidence de la NF est moins important pour les tumeur solide que les hémopathie aussi bien le risque de mortalité[3].

La prise en charge de NF nécessite une recherche étiologique clinique et para clinique minutieuse sans retarder le traitement par l'antibiothérapie probabiliste, puis adapter la prescription selon les résultats biologiques ou l'antibiogramme. On considère que toute fièvre chez un patient en neutropénie est d'origine infectieuse bactérienne jusqu'à preuve du contraire et nécessite donc un recours rapide aux antibiotiques [4].

Plusieurs facteurs de risque (FDR) sont incriminés dans la survenue de la NF : ceux qui sont liés au patient, au traitement ou à la neutropénie fébrile proprement dite, et donc on classe les malades à haut ou faible risque.

La NF impose la mise en route d'une antibiothérapie(ATB), Cette dernière peut être administré soit en ambulatoire chez les patients à faible risque de complications, soit en hospitalisation pour les patients à haut risque [5], et pour ça plusieurs scores ont été proposé afin de déterminer ces FDR.



À côté de l'ATB, les facteurs de croissance trouvent une place importante dans le protocole thérapeutique surtout à titre préventif, néanmoins Les mesures générales d'hygiène restent le moyen le plus efficace pour prévenir la survenue d'une neutropénie fébrile.

- L'objectif principal de notre étude est de décrire les facteurs de risque et les critères de gravité de la NF dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla.
- Les objectifs secondaires sont :
 - Décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique de NF dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla.
 - Évaluer la prise en charge de la NF dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla.



REVUE DE LITTÉRATURE



REVUE DE LITTÉRATURE

I. Rappel

1. Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des cellules nucléées avec un noyau bi ou pluri-segmenté. Ils participent à l'immunité innée, qui joue le rôle de défense de l'organisme contre les infections notamment bactériennes et fongiques. Ils appartiennent à la famille des leucocytes aussi appelée granulocytes, caractérisés par leurs formes de noyaux et également par la présence de nombreuses granulations dans leur cytoplasme. On les distingue des cellules mononuclées comme les monocytes et les lymphocytes [2].


La granulopoïèse est le mécanisme par lequel une cellule progénitrice de la moelle mésoblastique se transforme en polynucléaire neutrophile. La moelle osseuse fabrique ainsi environ 50×10^9 polynucléaires neutrophiles par jour [2]. La granulopoïèse contient deux compartiments :

- Un secteur de différenciation et de multiplication
- Un secteur de maturation et de stockage.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) ont une durée de vie de 24 heures dans le sang. Le nombre réel de polynucléaires neutrophiles dans le sang est égal à la somme du pool circulant et du pool marginé qui adhère à la paroi des vaisseaux. Le pool circulant est celui que l'on retrouve sur l'héogramme. Le pool marginé constitue une réserve qui peut devenir circulante en fonction de divers stimulus comme le stress, digestion, tabac, exercice physique, administration des corticoïdes et les infections. Ces polynucléaires neutrophiles peuvent se « remarginiser » quelques heures plus tard [2].

2. Le rôle de PNN

Les PNN agissent essentiellement via la phagocytose. Par des mécanismes chimiotactiques produits par les bactéries ou les leucocytes déjà présents sur le site infectieux, les polynucléaires s'infiltrent dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (on parle de diapédèse). Une fois sur le site infectieux, ils réalisent une phagocytose intense. Elle est majorée sur les particules polonisées (recouverte d'anticorps). La vacuole de phagocytose va fusionner avec la granulation et détruire la bactérie, on parle de bactéricide. Ensuite, le polynucléaire meurt et libère des facteurs chimiotactiques qui attirent d'autres neutrophiles. Les cellules mortes participent à la

->  <-

formation du « pus ». C'est le liquide plus ou moins épais, formé de granulocytes altérés, de micro-organismes et de débris cellulaires qui se forme suite à l'inflammation.

II. Définition

1. La neutropénie

La neutropénie se définit selon l'OMS [6] par un taux de polynucléaire neutrophile inférieure à 2 G/l, seul le chiffre absolu est important ; le pourcentage est obsolète.

- La neutropénie est profonde ou sévère : PNN<0.5G/L.
- La neutropénie chronique :> 03 mois
- La neutropénie d'intermittente : période de correction
- La neutropénie est centrale : atteinte médullaire
- La neutropénie est périphérique : maturation normale dans la moelle osseuse.
- L'organisation mondiale la santé (OMS) [6] a défini les différents grades de neutropénie (tableau 1) en fonction du nombre de PNN

TABLEAU 1 : LES GRADES DE NEUTROPENIE SELON L'OMS.

Grade	1	2	3	4
Nombre de PNN (G/l)	2-1,5	1,5-1	1-0,5	<0,5

2. La neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile post chimiothérapie : c'est l'association d'une neutropénie avec une fièvre $\geq 38,3$, ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux reprises à une heure d'intervalle ou hypothermie $T < 36^{\circ}\text{C}$ après l'administration d'une cure de chimiothérapie (OMS) [6].

III. Physiopathologie

Le système immunitaire regroupe l'ensemble de mécanisme de défense mis en œuvre par notre organisme pour lutter contre les agressions extérieures, il constitue une réponse immunitaire innée non spécifique caractérisée par la production des cellules phagocytaires comme les granulocytes, monocytes, macrophages, mastocytes et les cellules dendritiques, et une réponse immunitaire retardée dite adaptative qui produit une mémoire immunitaire sous la dépendance d'une variété des globules blancs, les lymphocytes qui vont fabriquer des anticorps destinés pour lutter contre les infections [7].



La chimiothérapie vise en priorité les cellules cancéreuses avec conséquence le syndrome de lyse. Le traitement touche également de façon non ciblée les autres cellules hématopoïétiques, ayant pour effet l'aplasie médullaire ou pan cytopénie [8]. La neutropénie induite par la chimiothérapie prédispose aux infections bactériennes et mycosiques [9].

La chimiothérapie anticancéreuse, prédispose aux infections par diminution de la bactéricide, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires.

La présence de dispositif intraveineux de longue durée constitue une surface auxquelles les bactéries vont pouvoir facilement adhérer, créer un biofilm et former un foyer septique peu accessible aux antibiotiques. La diminution des polynucléaires neutrophiles et les autres cellules comme les monocytes qui constitue la première ligne de défense immunologique qui permet un développement rapide des foyers septiques [2].

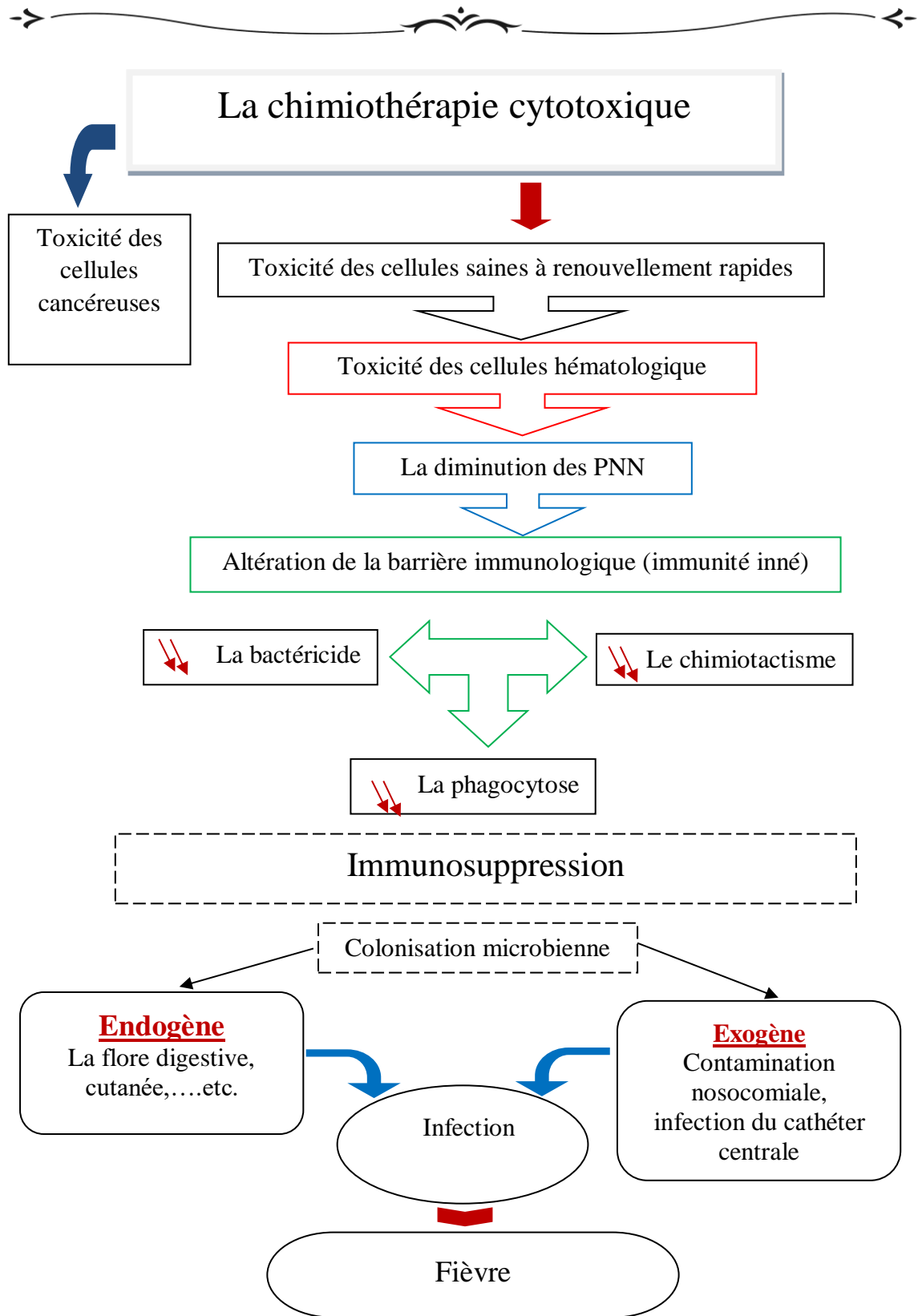


FIGURE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NF



IV. Épidémiologie

La NF est l'une des complications graves de la chimiothérapie anticancéreuse et représente une urgence diagnostique et thérapeutique.

1. L'incidence :

L'incidence de la NF est variée selon les études menées et, le type de tumeurs sous-jacente et les facteurs de risque responsables, elle est de 10 à 50 % chez les malades ayant une tumeur solide et plus de 80% chez les patients ayant une hémopathie maligne [10].

2. La mortalité :

La mortalité liée à la NF est aussi variée selon les études et le type de tumeurs sous-jacent, pour les tumeurs solides ont un taux de mortalités autour de 5% alors que les hémopathies sont de 11% [3].

V. Les facteurs de risque :

Les facteurs de risque de la neutropénie fébrile chimio induite sont nombreux, il y a ceux qui sont liés à la pathologie tumorale, liés au traitement, liés au malade et ceux qui sont liés à la neutropénie proprement dite.

1. Les facteurs de risque liés à la pathologie tumorale :

Le type de tumeur constitue un facteur de risque de la NF, en cas d'hémopathie le risque est plus important par rapport aux tumeurs solides car les complications hématologiques sont liées à la tumeur sous-jacente, le type de traitement utilisé et l'intensité de ce traitement [15].

Dans le cas des tumeurs solides les complications mécaniques tel que l'obstruction tumorale bronchique ou digestif, la perforation tumorale constituent des facteurs de risque par la colonisation de flore commensale puis par la dissémination des infection [5], comme les péritonites par perforation, ou Pyo-pneumothorax par perforation œsophagienne. Les tumeurs solides se compliquent aussi d'infections urinaires ou du site opératoire [4].

Dans les stades avancés des tumeurs, l'envahissement médullaire par les cellules cancéreuses constitué est un facteur de risque péjoratif de la NF [11] [16] [17] [18].

->  <-

TABLEAU 2 : EVALUATION DU RISQUE D'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE NF [26]

Degré de risque	Cancer sous-jacent	NF		Prophylaxie
		PNN	Durée	
Faible	tumeurs solides	≤ 0,5G/L	<7j	Non
Moyenne	Lymphome, myélome multiples	/	7_10 j	Antifongique Antibiothérapie
Sévère	Leucémie aigue	<0,1G/L	>10 j	

2. Les facteurs de risque liés au traitement :

2.1. Le type de protocole

La chimiothérapie prédispose aux infections par différents mécanismes basés sur l'altération des fonctions des PNN par :

- Diminution de la bactéricide
- Diminution de la phagocytose
- Diminution du chimiotactisme de PNN
- Altération des barrières des muqueuses (mucites).

Le risque de survenue d'une NF, au cours d'un traitement par chimiothérapie dépend du type de la chimiothérapie utilisé, nombres de produits (monothérapie, poly-chimiothérapie), type de protocole, la dose et la fréquence à laquelle les produits sont administrés.

En fonction des protocoles de CT utilisés, le risque de NF a été évalué et classé selon 3 niveaux :

- Risque élevé >20%
- Risque intermédiaire 10-20%
- Risque faible <10%

->  <-

TABLEAU 3 : EVALUATION DE RISQUE NF SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE [11]

Type de cancer	Protocoles de CT	Risque de NF	Catégorie de risque de NF
Cancer du sein	FEC100	13% à 17%	10 à 20%
	FEC100-Docétaxel	25 à 46%	10 à 20%
	AT	33 à 48%	>20%
	TAC	22 à 25% 5 à 7%	>20%
Cancer du poumon	Docétaxel-Cisplatine	5 à 11%	10 à 20%
	Vinorelbine-Cisplatine	1 à 10%	10 à 20%
	Gemcitabine-Cisplatine	4%	<10%
	VP16-Cisplatine	10%	10 à 20%
Cancer colorectal	LV5-FU2	1 à 15%	10 à 20%
	FOLFOX	0 à 8%	<10%
	FOLFIRI	3 à 14%	10 à 20%
Cancer ORL	TPF	5%	<10%
Sarcome	AI	49%	>20%

Les sujets ayant reçu plusieurs lignes de chimiothérapie sont susceptibles de présenter un ou plusieurs épisodes de NF.

2.1. Rôle de la radiothérapie

Une radiothérapie (RT) surajoutée à la chimiothérapie est également un facteur de risque de survenue d'une NF. En effet, une RT concomitant à la CT peut majorer la sévérité de la neutropénie et ceci en fonction du champ d'irradiation, la dose utilisée et du débit [5].



2.2. Les traitements prescrits :

- La Corticothérapie :

Les corticoïdes à forte dose et durée prolongée sont à l'origine d'une atteinte de l'immunité cellulaire et humorale et ceci par :

- Diminution de la fonction phagocytaire.
- Inhibition de l'activité des lymphocytes T.
- Diminution de la production des anticorps par les lymphocytes B.

Vu que l'ensemble des mécanismes des défenses sont potentiellement touchés par la corticothérapie, les infections fongiques sont les plus fréquemment observées suite à cette prescription à forte dose et prolongée [9] [24].

- Les Antiacides et Les Anti ulcéreux :

L'utilisation d'antiacide et d'antiulcéreux chez les neutropénies entraîne une diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du pH favorise la pullulation microbienne et fongique au niveau du tube digestif [19] [25]

3. Les facteurs liés au patient :


Il existe une susceptibilité individuelle au risque de neutropénie fébrile, les paramètres conditionnent cette susceptibilité sont moins connue, parmi ces paramètres : l'âge, le sexe, les comorbidités, l'altération de l'état générale (performance statut), la dénutrition, la coexistence d'une infection active, l'immunosuppression, et les antécédents de NF.

3.1. L'âge :

L'âge avancé lui seul est considéré comme un facteur de risque de NF notamment s'il est associé à une altération de l'état générale. Un âge supérieur ou égal à 65 ans est communément admis dans les essais cliniques comme âge à partir duquel le risque de toxicité hématologique augmente [11]. Ceci est expliqué par une réduction du taux de filtration glomérulaire conduisant à une diminution de l'élimination des médicaments et leurs métabolites.

3.2. Sexe

Il semble que le sexe féminin est un facteur prédictif d'une toxicité hématologique [11]. Le taux de la glycoprotéine p (protéine porteuse) qui est 2,4 fois inférieur au niveau hépatique chez les femmes par rapport hommes. Ce taux diminue l'excrétion biliaire de

->  <-

certains agents cytotoxiques notamment les vinca-alcaloïdes, la Doxorubicine, Etoposide et le Docetaxel, et augmente leur demi-vie avec un risque plus important de toxicité hématologique [9].

3.3. La dénutrition :

Des études avaient montré que l'altération de l'état générale secondaire à la dénutrition est un facteur de risque significatif de NF, le processus de translocation bactériennes, essentiellement les BGN et les anaérobies, à partir de l'intestin jusqu'aux ganglions mésentériques serait facilité par la dénutrition et le déficit immunitaire [13] [14].

3.4. Les comorbidités :

La présence des tares associée à la maladie cancéreuse est un facteur de risque de NF, et de complications.

3.4.1. Diabète :

L'hyperglycémie diminue l'activité phagocytaire, le chimiotactisme et le pouvoir bactéricide des polynucléaires. Les infections les plus rencontrées sont celles des voies urinaires et les candidoses génitales (vaginites et balanites), ainsi que les infections cutanéomuqueuses : pied diabétique, mal perforant plantaire (bactéries pyogènes, pyocyanique et staphylocoque), ostéites [27].

3.4.2. Alcoolisme et cirrhose :


L'alcool est à l'origine d'une altération du chimiotactisme des leucocytes favorisant les infections notamment à pneumocoque.

les infections responsables d'un quart des décès des patients cirrhotiques sont à pneumonies à pneumocoques associées à des bactériémies et infections du liquide d'ascite à *Escherichia coli* et autres *entérobactéries* [12].

Les insuffisances hépatiques influencent sur la dégradation de certains produits toxiques et leur élimination dans la bile, ce que va augmenter par conséquence l'accumulation de ces produits toxiques, donc augmenter la toxicité et encore plus altérer les PNN [12].

3.4.3. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique entraîne une baisse modérée de l'immunité cellulaire et une altération de la phagocytose et des monocytes. Le risque infectieux est essentiellement lié aux bactériémies à staphylocoques résistants à la méticilline à point

->  <-

de départ cutané (cathéter central, fistule artério-veineuse) ou du péritoine (cathéter de dialyse péritonéale).

L'insuffisance rénale perturbe la dose et l'intensité de la chimiothérapie à cause de la diminution du débit de filtration glomérulaire, et l'augmentation de toxicité médicamenteuse [12].

Les comorbidités comme l'hypertension artérielle (HTA), BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive) augmentent aussi le risque de neutropénie sévère et de ses complications en prolongeant la durée d'hospitalisation et donc par la suite augmentation du risque d'infections nosocomiales [28]–[30].

3.5. Effraction des barrières naturelles [19] [9] [20] :

3.5.1. L'effraction cutanée :

L'intégrité de la peau peut être rompue par des ulcérations tumorales, et des toxicités cutanées des traitements, les cathéters veineux centraux (CVC) et les sites implantables représentent ainsi une porte d'entrée potentielle aux germes commensaux de la peau. Il existe une relation très étroite entre le port de dispositif intraveineux qui représente 8 % et les infections associées aux soins (IAS) [27].

3.5.2. L'altération des muqueuses :

- Altération de la muqueuse oro-pharyngo-œsophagienne :

La mucite constitue la représentation la plus fréquente de ces atteintes qui sont secondaire à la toxicité de la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie. Le traitement anti cancer favorise essentiellement les infections fongiques et herpétiques, et rarement les infections bactériennes causées par le streptocoque et les anaérobies essentiellement. Cette mucite oro-pharyngo-œsophagienne, peut être accompagnée de vomissements et des diarrhées, responsable d'un état de dénutrition qui accentue encore plus le risque infectieux et le tous représentent un cercle vicieux.

-Altération de la muqueuse digestive :

Elle est le plus souvent la conséquence d'une ulcération tumorale ou d'une mucite étendue post CT. Elle n'a pas de traduction clinique, mais elle favorise les infections par BGN surtout en l'absence de décontamination digestive.



3.6. L'hospitalisation et les antécédents d'infections :

Une hospitalisation prolongée du malade en neutropénie facilite la colonisation par la flore hospitalière avec le risque de survenue d'infection nosocomiale. Les malades s'infectent les uns des autres, des visiteurs et du personnel soignant. Le rôle de la décontamination aérienne est évident pour l'aspergillose et probablement pour l'ensemble des bactéries [31].

D'où l'intérêt d'hospitaliser chaque malade en neutropénie dans une chambre isolée avec toute précautions d'asepsie. Certains patients peuvent avoir des foyers infectieux préexistants pouvant être réactivés lors d'une immunodépression importante telle que les périodes de neutropénie profonde. Ainsi les antécédents d'infections bactériennes doivent être pris en considération lors de l'instauration d'antibiothérapie de première ligne, et tout foyer infectieux doit être éradiqué et traité correctement.

4. Facteurs de risque liés à la neutropénie proprement dite :

4.1. La neutropénie

C'est le motif de consultation, elle constitue le facteur essentiel de risque et de gravité. Ce dernier est corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie qui a été démontré pour la première fois par Bodey et al en 1966 [21] et qui constitue un risque ; si le taux de PNN est inférieur à 1G/L), le risque d'infection est d'environ 02% et augmente à 28% si le taux de PNN est inférieur à 100 (éléments/mm³) et atteint 100% si cette neutropénie dure plus d'une semaine.

En outre un tableau qui montre la relation entre le taux et la durée de PNN et le nombre des patients développant une infection sévère, quand le taux des PNN est diminué, le risque infectieux est augmenté, et chaque fois la NF dure plus longtemps le risque infectieux augmente.

TABLEAU 4 : INFECTION ET NEUTROPENIE [22]

Taux de PN ($10^3/l$)	Patients développant une infection sévère (%)
>2	2
1.5 – 2	5
1 – 1.5	10
0.5 – 1	19
< 0.5	28
Durée de la neutropénie (j)	Episode infectieux severe (%)
2	40
4	50
6	70
14	100

4.2. La Monocytopénie

Les monocytes sont des macrophages circulants et leur rôle est de présenter les antigènes aux lymphocytes, elles sont aussi responsables de la phagocytose et de la destruction des agents pathogènes, une diminution de ce processus par la chimiothérapie entraîne une perturbation du système immunitaire et dont PNN.

4.3. La lymphopénie

Plusieurs essais ont montré qu'une lymphopénie $\leq 0,7G/L$ éléments/ mm^3 à J5 de l'administration de la cure de CT est corrélée à un risque élevé de survenue d'une NF qui est estimé à 18% [5].

L'hypothèse est que les lymphocytes jouent un rôle dans le rétablissement de l'hématopoïèse après CT cytotoxique. La diminution du nombre des lymphocytes pourrait interférer avec la restauration normale des polynucléaires neutrophiles en raison d'une réduction de production des cytokines et d'hématopoïétine (interleukine- 3, GM-CSF) [32].

- **Autres anomalies biologiques :**

La toxicité hématologique par les traitements anticancéreux soit l'anémie ou la thrombopénie sont des facteurs de risque, certaines molécules comme les taxanes et L'Anthracycline [23], sont connues pour leur grande toxicité hématologique [25].

Le taux d'hémoglobine <12g/dl avant le début du traitement est un des facteurs prédictifs de la NF [33] [34] [35]. L'anémie présente un facteur important par l'augmentation du risque secondaire à la toxicité par la chimiothérapie [23].

VI. Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose essentiellement sur les deux étapes qui sont : l'interrogatoire, l'examen clinique avec la recherche des signes de gravité s'ils existent ; puis compléter par les examens complémentaires.

1. L'interrogatoire :

Doit rechercher :

- L'âge, le sexe, les antécédents personnels pathologiques : HTA, diabète, pathologie hépatique, rénale ou pulmonaire.
- Type de cancer, stade TNM, le protocole de chimiothérapie, le traitement associé corticothérapie, délai de survenue de NF.
- Un éventuel contagion infectieuse, COVID19.
- Si le patient prend un antipyrétique ou antiacide ou corticoïde.
- Prophylaxie par les FDC (Neupogène).
- Aussi les signes fonctionnels d'un organe, tel que la présence de céphalée, dysphagie, toux, dysurie, arthralgie, douleur périnéale, diarrhée, nouvelles lésions cutanées, etc.
- Les autres toxicités de la chimiothérapie qui peuvent aggraver la situation comme les mucites, diarrhées, et vomissements.
- La date d'apparition de la fièvre et sa durée avant la consultation.

2. L'examen clinique

Selon la classification internationale des épisodes fébriles ; seuls 10% des cas présentent un foyer infectieux cliniquement documenté, car la neutropénie est peu symptomatique



2.1. Inspection :

La recherche de porte d'entrées, ORL, cutanée, périnéale, voie veineuses, sonde urinaire....

2.2. La palpation :

La recherche des douleurs à la palpation, aires ganglionnaires, une masse palpable

2.3. La prise de température

La prise de température doit être effectuée au niveau buccale, frontale, tympanique, axillaire au rectale, cette dernière est déconseillée, car le risque de micro traumatisme peut aggraver encore la situation, et la température buccale est difficile par ce que la bouche peut être fermée par la présence des mucites, donc reste la prise tympanique avec matériels spécifiques de bon qualité, et la prise axillaire qui est de routine avec l'addition 0,5°C.

La fièvre sera alors définie avec une température supérieure ou égale à 38,3°C une fois ou deux mesures supérieures ou égales à 38°C à une heure d'écart(OMS) [6].

2.4. Les foyers cliniques :

Dans la littérature, les foyers cliniques les plus fréquemment retrouvés sont surtout cutanés, digestifs, respiratoires et ORL.

2.4.1. Le foyer ORL :

Ce sont les infections les plus fréquemment rencontrées au cours des NF sous forme essentiellement de mucite et plus rarement angine, pharyngite ou d'abcès dentaire [37].

Les mucites sont secondaires à la toxicité de la CT associée ou non à la radiothérapie [9].

TABLEAU 5 : CLASSIFICATION DES MUCITES [38]

Le grade de la mucite	Type de lésion
1	Érythème, sensation désagréable (douleur)
2	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
5	Décès

2.4.2. Les foyers digestifs

Chez un malade en neutropénie, l'atteinte du tractus digestif peut être le point de départ des bactériémies dues aux BGN et aux anaérobies [20]. La diarrhée est le symptôme le plus fréquent. Lorsque cette dernière est profuse, associée à une distension abdominale et une fièvre, elle évoque une entérocolite nécrosante ou une colite pseudomembraneuse. Celle-ci est de pronostic péjoratif due le plus souvent à un germe anaérobie : *Clostridium difficile* [24].

TABLEAU 6 : CLASSIFICATION DES DIARRHÉE

Les grades de diarrhées	
1	Augmentation de nombre de selles quotidiennement de moins de 4 selles par jour par rapport à l'habitude ; augmentation légère de la production d'une stomie par rapport à l'habitude.
2	Augmentation de nombre de selles quotidiennement de 4 à 6 selles par jour par rapport à l'habitude ; augmentation modérée de la production d'une stomie par rapport à l'habitude. Limitation des activités de la vie courrant.
3	Augmentation de nombre de selles quotidiennement ≥ 7 selles par jour par rapport à l'habitude ; augmentation importante de la production d'une stomie par rapport à l'habitude. Retentissement limitant des activités de la vie courrant. Hospitalisation indiquée, limitant la capacité de prendre soin de soi.
4	Conséquence vitales ; intervention urgente requise
5	Décès


Les nausées et les vomissement associés ou non a une fièvre ; ils peuvent être un signe d'une gastroentérite ou d'intolérance à la chimiothérapie (effet indésirable).

Et même l'anorexie peut aggraver la situation par la dénutrition et donc diminution de la réponse immunitaire qui est déjà diminuer.

Les douleurs abdominales sont aussi fréquentes.

2.4.3. Les foyers respiratoires

Les infections pulmonaires chez les patients en neutropénie peuvent correspondre à une atteinte primitive pulmonaire ou à un foyer secondaire compliquant une bactériémie. Elle est considérée comme une infection gravissime chez les patients en neutropénies et peut compromettre le pronostic vital dans plus de 40 % des cas [39]. Surtout dans le cas d'infection COVID19. Car elles peuvent être exprimées par une fièvre isolée. Par contre les expectorations ou les râles crépitant sont souvent absents [39]. La plupart des études ont insisté sur la nécessité de réaliser une radiographie thoracique pour

->  <-

tout malade en NF malgré son taux faible de contribution au diagnostic [40]. Surtout, dans la période d'aplasie.

2.4.4. Les foyers cutanés

L'examen clinique d'une plaie, d'une cellulite, d'un furoncle, n'importe quelle lésion cutanée nouvelle doit attirer l'œil du clinicien. Elle peut être soit primitive comme plaie opératoire ou ulcération tumorale, ou secondaire aux états septicémiques [40].

2.4.5. Les foyers périnéaux

Devant un patient en neutropénie, on ne doit pas négliger la région périnéale à la recherche des lésions tel que : la fissure anale ou fistule ou des hémorroïdes surinfectées, une anite, une rougeur même lésion minime lors la défécation, à l'origine de bactériémies à BGN ou à germes anaérobies, ou se compliquer localement de cellulite grave. L'abcès anal en tant que tel est peu fréquent du fait de la neutropénie [41].

2.4.6. Les autres foyers

Les brûlures mictionnelles et/ ou la pollakiurie sont des signes d'infections urinaires rares avec une fréquence variant de 2 à 10%. Bien que l'ECBU est systématique en cas de NF, cet examen est peu rentable du fait que la leucocyturie est souvent absente (chez les patients ayant des PNN<0,1G/L), une pyurie est observée dans 11% des cas [42].

D'autres foyers comme l'atteinte du système neuro-méningé sont rares et le diagnostic est difficile en absence de signes inflammatoires. La présence parfois de signes discrets (céphalées, désorientation, crises convulsives.) justifie l'indication d'une ponction lombaire, cette dernière est le plus souvent contre indiquée dans ce contexte vu la thrombopénie profonde et donc un complément par un scanner ou une imagerie par résonance magnétique est parfois indiqué.

VII. Diagnostique para clinique :

Chez tous les patients souffrant d'une NF, Les examens para cliniques : biologique, microbiologique et radiologique sont nécessaire pour confirmer le diagnostic et évaluer la gravité afin d'éviter les complications et de traiter rapidement.



1. FNS :

Il est systématique après un examen clinique pour déterminer le grade de la neutropénie et autre anomalie tel que, lymphopénie, anémie, et thrombopénie

L'OMS a défini 4 grades classés de 1 à 4 comme critère de PNN (tableaux 1).

La durée de la neutropénie est un paramètre important avec une valeur seuil de 7 jours, une durée moins de 7 jours définit donc une neutropénie courte alors qu'au-delà de 7 jours on parle de neutropénie prolongée [21].

Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, il est donc plus important en cas de neutropénie prolongée [22].

2. Hémoculture :

Les hémocultures sont réalisées pour détecter et identifier les germes dans le sang, elles sont systématiques avant toute antibiothérapie et dans le pic thermique ou l'hypothermie.

En cas d'infection de la voie centrale, il faut répéter les hémocultures 48H après l'arrêt de l'antibiothérapie. Si l'infection est récidivante, l'ablation de la voie centrale doit être inévitable. Dans la littérature, on trouve qu'une documentation microbiologique de la fièvre est obtenue dans 80 à 90% à partir de l'hémoculture [43].

3. CRP :

La Protéine C Réactive est une protéine de la phase aiguë de l'infection, sécrétée par les hépatocytes, utilisée pour détecter l'infection ou l'inflammation.

La CRP a un rôle important dans la réponse immunitaire. Elle permet la mobilisation et l'activation des leucocytes, ainsi que la stimulation de la phagocytose.

Elle est sensible mais non spécifique de l'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 [5].

4. ECBU :

L'ECBU est une étude cyto-bactériologique des urines, chez les patients en neutropénie, le prélèvement doit être fait si possible avant de démarrer l'antibiothérapie. Cependant, il ne doit pas retarder le début de celle-ci. Il peut être précédé de bandelette urinaire.



5. Les bilans biochimiques :

Les fonctions rénales, hépatiques et l'ionogramme sont indispensables pour des raisons multiples entre autres le choix des antibiotiques lors de la défaillance viscérales en cas d'état de choc.

6. Le diagnostic radiologique :

Certains auteurs recommandent un Télé thorax comme un bilan radiologique au minimum en cas NF, et d'autres le exigent la présence de signes pulmonaires.

Il peut objectiver des images en faveur d'une pneumonie ou autres signes radiologiques [44]

On peut même aller vers la TDM thoracique si il y'a des signes d'appel. Surtout COVID19.

L'échographie abdomino-pelvien est aussi utile en cas de signes digestives, ainsi que la TDM TAP ou IRM à la recherche de foyers d'infection.

Ces examens ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique.

VIII. Le diagnostic ou signes de gravité :

Toute fièvre aiguë chez un malade en neutropénie est une **urgence diagnostique et thérapeutique** qui impose la recherche des signes de gravité, qui sont les signes de sepsis, sepsis sévère ou de choc septique :

1. Les signes généraux :

- Hyperthermie ou hypothermie.
- Hypotension.
- Tachycardie.
- Une polypnée.
- Sueurs profondes.
- Froideur des extrémités.
- Marbrures cutanées.
- Oligoanurie.

2. Les signes neurologiques

- Confusion,
- Troubles de conscience pouvant parfois conduire à un coma profond.

- 
- Une encéphalopathie septique (agitation).

3. La classification de l'infection :

1.1. Infection :

Réponse inflammatoire liée à la présence de micro-organisme. Invasion de tissus normalement stérile.

1.2. Bactériémie, virémie, fongémie, Parasitémie :

Présence de bactéries, virus, champignons et parasites viables dans le sang.

1.3. Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) à une agression aiguë :

Présence d'au moins deux des signes suivants :

- Température > 38 °C ou < 36 °C ;
- Fréquence cardiaque > 90 battements/min ;
- Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mm Hg ;
- Leucocytes > 12 000/mm³ ou < 4 000/mm³ ou > 10 % de cellules immatures.

1.4. Sepsis :

Syndrome de réponse inflammatoire systémique en relation avec une infection.

1.5. Sepsis sévère :

C'est une hypotension répondant au remplissage vasculaire et/ou hypo perfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe :

- Encéphalopathie septique.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- Oligurie < 1 ml/kg/h.
- Acidose métabolique inexpliquée.
- Hyperlactacidémie.
- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).

1.6. Choc septique :

C'est un sepsis sévère avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d'utilisation de drogues vasoactives associée à une hypo perfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe :



- Hémodynamique avec une pression artérielle systolique < 90 mm Hg (ou diminuée de 40 mm Hg) ou diastolique < 70 mm hg ou un taux de lactates 1-1,5mmol/L ;
- Neurologique avec un score de Glasgow <13 ;
- Rénale avec une créatinémie > 175 µmol/l ou une oligurie < 30 ml/h;
- Respiratoire avec une Pao₂/Fio₂< 250 mm Hg ;
- Hépatique avec une bilirubinémie > 12mg/l.

La particularité dans ce contexte est la diminution des défenses de l'hôte vis-à-vis de l'infection. Cette situation implique une présentation clinique différente et pauci symptomatique du fait de la diminution des phénomènes inflammatoires locaux, le risque de développement rapide et incontrôlable d'infection sévère, un inoculum microbien est plus faible. Il paraît évident que les classifications usuelles permettant de définir une infection, sepsis, sepsis sévère ou un choc septique ne doivent pas s'appliquer à la neutropénie fébrile. Ainsi, l'hypotension et l'hypoxémie restent des signes d'alarme sensiblement liés à la gravité du tableau infectieux.

Selon la définition, un sepsis est la présence d'un agent infectieux dans un tissu normalement stérile, accompagné de signes cliniques et para cliniques au premier rang une hyperleucocytose ou une leucopénie. La définition n'est donc pas opérationnelle pour les patients en neutropénie , de plus, il a été démontré que les patients en aplasie fébrile présentant un sepsis sévère n'étaient détectés qu'une fois sur deux par les cliniciens [45].

Par ailleurs, le sepsis sévère peut être défini par la présence d'une thrombopénie, dont il est difficile de déterminer si elle revient à la sévérité d'une infection ou à la myélotoxicité d'une chimiothérapie. Dans ce contexte, le dosage de lactate artériel permet de reclasser certains patients, mais seule 25% des neutropénies fébriles développent une forme grave d'infection dans les premiers dix heures, qui ont une concentration élevée de lactate [46].

1.7. Le score de SOFA [47] (ANNEX A)

Le score de SOFA est utilisé en soins intensifs pour déterminer et suivre l'état d'un patient en défaillance d'organe¹. Le score s'appuie sur six sous-score, un pour chaque système : respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, rénal et la coagulation.

Le score SOFA est utilisé pour définir le sepsis depuis 2016. Un score supérieur ou égal à deux est associé à un risque de mortalité de 10 % chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.



IX. Origine infectieuse de la NF

La fièvre est microbiologiquement documentée dans 30 % des cas et surtout par l'hémoculture, chose qu'on doit faire systématiquement [5].

Les infections bactérienne occupent la 1^{ère} place avec 85%, suivies par les infections fongiques 5_6%, puis les infections virales qui sont rares, la fréquence de septicémie est de 10- 30% [19].

TABLEAU 7 : PRINCIPAUX PORTES D'ENTREES DES BACTERIES [19]

Porte entrée	La fréquence (%)
Voie veineuse	33,3
Digestive	12,7
Arbre urinaire	6,4
Pea(hors de catheter)	4,3
Respirator	3,9
Absence de Porte entrée	32,2

1. Les infections bactériennes

Dans la majorité des cas, les bactériémies à BGN surviennent chez des patients porteurs de cathéters veineux centraux. Ces bactéries sont le plus souvent responsables de colonisation, mais plus rarement d'authentique infections (urinaires, cutanées, septicémiques). Les infections à germes gram + (BGP), auparavant rares, sont de plus en plus fréquentes. Ceci est dû d'une part à l'utilisation des chimiothérapies agressives responsables de lésions de la muqueuse buccale offrant une porte d'entrée aux streptocoques, et d'autre part aux dispositifs intraveineux qui rompent la barrière cutanée, favorisant les infections à *staphylocoques aureus* [43] Ces micro-organismes sont responsables d'infections dont le mauvais pronostic est lié au terrain sous-jacent. Ils doivent donc impérativement être identifiés car ils nécessitent une antibiothérapie adaptée.



2. Les infections fongiques :

La neutropénie fébrile est une situation à haut risque d'infection fongique. Les facteurs de risque associés sont ; l'utilisation d'antibiotique à large spectre, la corticothérapie, un âge avancé, l'intensité de la chimiothérapie, la présence d'une voie centrale et le stade de la maladie [48].

Les infections fongiques sont essentiellement représentées par les candidoses et les aspergilloses. Les espèces du genre *Candida* sont fréquemment retrouvées dans les voies digestives, ORL (mucites) et le tractus urogénital. Elle semble être souvent l'étape initiale du développement des infections candidosiques, notamment pour *Candida albicans* et *Candida tropicalis* dont le pouvoir d'adhérence est élevé [41].

3. Les infections virales :

Les atteintes virales chez les patients en neutropénie sont liées soit à des infections primaires (virus respiratoire syncytial VRS, parvovirus, COVID19) ou à des réactivations virales (virus herpès-simplex HSV, virus varicelle-zona VZV) [9]

La corticothérapie prolongée, la neutropénie prolongée ainsi que les lésions oro-pharyngées constituent des facteurs de risque de ces infections [37].

Les infections à HSV et VZV se voient surtout dans les hémopathies malignes et les lymphomes, mais ce n'est pas rare en cas de tumeurs solides, en particulier en cas d'utilisation d'une CT à dose intensifiée [49].

Les infections à cytomégalovirus (CMV) sont plutôt rencontrées en cas d'une immunosuppression cellulaire T et concernent plutôt les patients infectés par le VIH et les greffés d'organe [9].

Le diagnostic repose sur la pratique de sérologie virale. En cas de positivité de cette dernière, la prescription systématique d'acyclovir en prophylaxie paraît nécessaire pour certain virus [26].

L'infection par le COVID19 est fréquente puisque on est en pleine pandémie, et qui est suspecter devant tout syndrome grippale.

4. Les infections parasitaires

Les infections parasitaires, telles que la toxoplasmose ou l'anguillulose, sont rarement en cause dans le contexte des NF. Elles surviennent plus volontairement, comme les infections à CMV, dans un contexte d'immunodépression cellulaire T associé [9].



TABLEAU 8 : PRINCIPAUX AGENTS PATHOGENES CHEZ LE PATIENT EN NEUTROPENIE

Type de germe		Le germe
Bactéries	Gram+	<i>Staphylocoque Coagulase negatif</i> <i>Staphylocoque Aureus</i> <i>Streptocoque Viridans</i> <i>Streptocoque Pneumoniae</i> <i>Entérocoque</i>
	Gram -	<i>Escherieshireia Coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas Aeroginosa</i>
Fongique		<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Mucormycosis</i>
Virale		<i>HSV, VSR, HIV, Adénovirus</i> <i>Infeluenza virus</i> <i>Corona virus COVID 19</i>
Parasitaire		<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloïdes stercoralis</i> <i>Pneumocystis carinii</i>

X. Score de MASSC

Le score de MASCC est un score pronostic qui permet de déterminer lors d'un épisode de neutropénie fébrile, s'il s'agit d'un patient à bas ou à haut risque de complication et de mortalité. Il comprend 8 paramètres, tous sont indépendants. Ils permettent d'établir un score sur 26. Le score de 21 est le score déterminant. Si le score est supérieur ou égal à 21, le patient est à bas risque de complication. Si le score est inférieur à 21, le patient est à haut risque de complication. Il aura plus de risque de présenter une septicémie, un choc septique ou des infections opportunistes.

TABLEAU 9 : SCORE DE MASCC [28]

Caractéristiques	Points
Age < 60 ans	2
Pas de PBCO	3
Tumeur solide ou hémopathie maligne et absence d'infection fongique	4
Retentissement de la NF :	
Symptôme modeste ou absent	5
Symptôme modéré	3
Patient en ambulatoire lors du début de la fièvre	3
Pas de déshydratation	3
Pas d'hypotension	5

Le Score de MASCC a été validé après une étude prospective internationale en 2000 sur 756 patients [28]. Dans cette étude, il a été prouvé que pour un score supérieur ou égal à 21, on peut parler d'un patient à faible risque de complication. La valeur prédictive positive de ce test était de 91%.

XI. La prise en charge

Après l'évaluation des patients et ces facteurs de risque selon le score de MASCC, et l'élimination des signes de gravité, on classe les malades en patient à haut risque : score de MASCC < 21 et patient à faible risque : score de MASCC \geq 21. Car ces conditions peuvent changer la prise en charge (soit à domicile ou en hospitalisation), se rajoute aussi plusieurs conditions sociales :

- Non coopération du patient et de ses proches.
- Éloignement de l'hôpital.
- Absence d'assistance médicale à domicile.
- La difficulté d'avoir un contact téléphonique le patient.

En ce qui concerne l'antibiothérapie elle doit :

- Etre à large spectre.
- Avoir une activité bactéricide sur les principaux germes rencontrés.
- Avoir un pouvoir de sélection des mutants résistants aussi faible que possible.

TABLEAU 10 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LEUR RISQUE DE COMPLICATION [28]

Caractéristiques des patients associés à un faible risque	Caractéristiques des patients associés à un risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer sous-jacent en rémission • Durée de neutropénie prévue inférieure à sept jours • Absence de leucémie aiguë ou de défaillance d'organe • Absence de sonde ou de cathéter à demeure • Stabilité hémodynamique • Absence de pneumonie, d'infections des tissus mous graves ou de mucosite • Absence de comorbidités • Absence d'antibioprophylaxie 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie prévue supérieure à sept jours • Instabilité hémodynamique • Résultat sur l'échelle de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) inférieur à 21 • Présence de comorbidités • Présence de pneumonie, d'infection des tissus mous graves ou de mucosite. • Antibioprophylaxie reçue par le patient avant l'épisode de neutropénie fébrile

1. Prise en charge en ambulatoire :

- Pour les patients à faible risque et les conditions sociaux favorables avec un score de MASSC ≥ 21 . Une double antibiothérapie est utilisée type : Amoxicilline - acide clavulanique + ciprofloxacine.
- Si persistance de la F° après 48 H → hospitalisations en urgence pour éventuelle traitement en IV.
- La collaboration des malades est indispensable.

2. Prise en charge en intra hospitalière :

- Pour les patients à haut risque et / ou conditions sociaux défavorables, avec un score de MASCC < 21 , en 1^{ère} intention :
- Céphalosporine 3G ou une-bétalactamine avec inhibiteur de b-lactamase + fluoroquinolone qui est efficace sur le pyocyanique.
- Si persistance de la F° à 48h et il y'a pas de documentation → remplacer C3G par une imipénème pour couvrir les anaérobies stricts et pyocyaniques multi résistants.



- Si persistance de la F° à 72-92H → ajouter un glycopeptide+ antifongiques +/- antiviral.

3. Critère d'admission en réanimation :

- État de choc ou défaillance d'organe ou la persistance de la fièvre malgré une antibiothérapie depuis plusieurs jours.

4. Traitement de neutropénie à longue durée :

En cas de :

- Leucémies aiguës.
- Allogreffes.
- Chimiothérapies lourdes.
- Mucite plus fréquente et plus sévère.
- Risque nosocomial augmenté.
- Risque d'acquisition de bactéries résistantes.

A - Monothérapie par β lactamines à pouvoir bactéricide élevé, à dose forte :

- Céfépime
- Ceftazidime
- Imipenème

B-Bithérapie (par aminosides) si :

- Suspicion d'infection à BGN.
- Signe de gravité (choc septique).

C- Glycopeptide :

- Quelques cas de Streptococcus fulminante+ SDRA.
- Streptocoques résistants à la Pénicilline.
- Perte de sensibilité des Streptocoques à la Pénicilline.

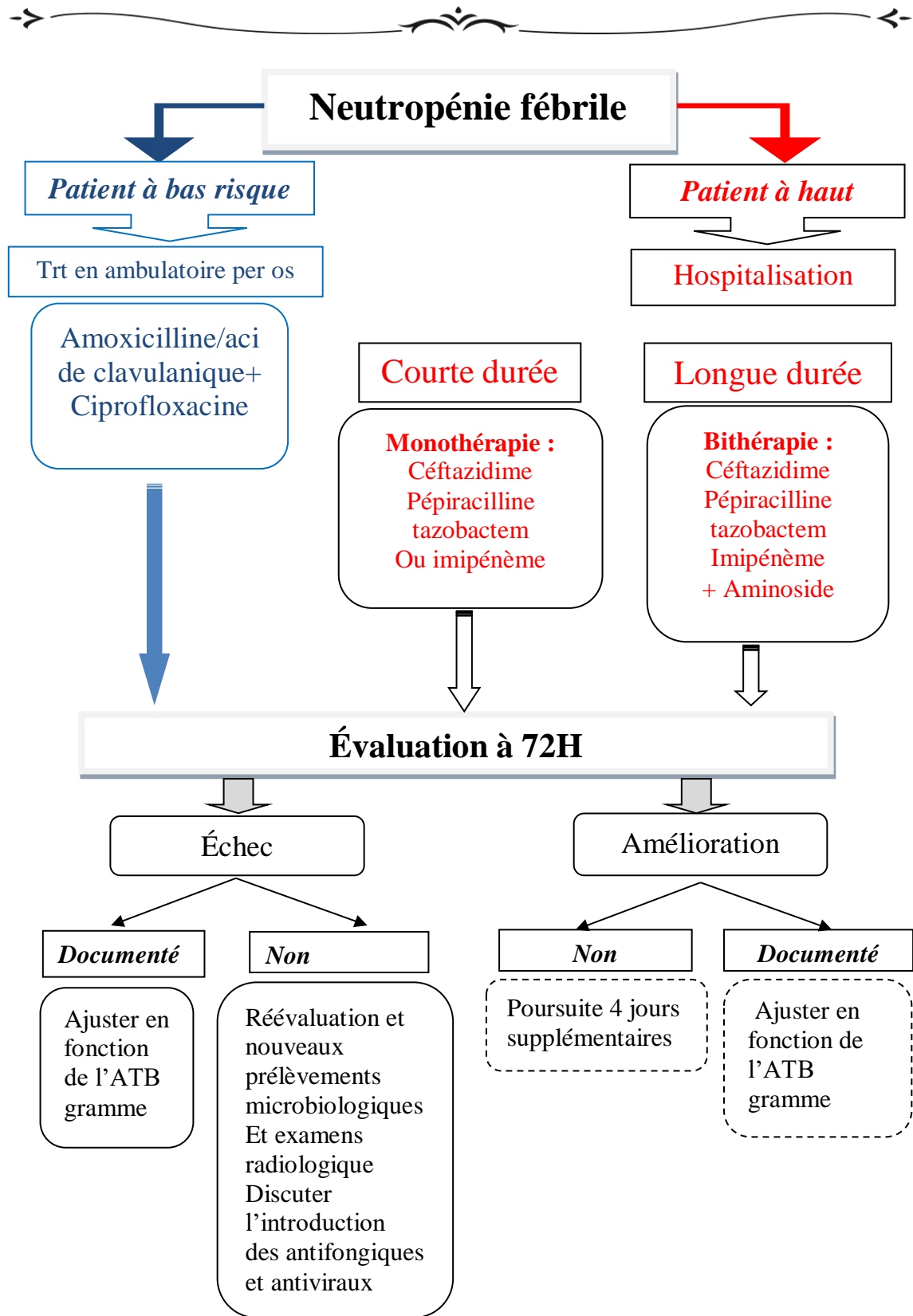


FIGURE 2 : LA PRISE EN CHARGE DE NF



XII. Place des facteurs de croissance

La prophylaxie des neutropénies repose sur les facteurs de croissance hématopoïétique (FDC). Les données disponibles sur l'effet des FDC sont controversées. S'il ont prouvé que leurs utilisation diminue la fréquence, l'intensité et la durée des neutropénies et des neutropénies fébriles, ils n'ont pas apporté de preuve sur la réduction de la mortalité globale ou de la mortalité par infection [50], En Algérie il y a le Filgrastim Facteur methionylérHu G-CSF [51] type Neupogène® et le Granocyte®.

1. FDC pour le traitement curatif des neutropénies

Les FDC utilisés dans un traitement curatif de NF et peuvent être utilisés comme un traitement dans les situations à haut-risque infectieux et/ou en cas de facteurs de mauvais pronostic [50] :

- Neutropénie attendue comme prolongée (>10 jours)
- Neutropénie profonde (<0.1xG/L) ;
- Age > 65ans ;
- Maladie néoplasique non contrôlée ;
- Pneumopathie ;
- Sepsis sévère, choc septique ;
- Infection fongique invasive ;
- Hospitalisation lors de la survenue de la neutropénie fébrile ;
- Antécédent de neutropénie fébrile

2. FDC en prophylaxie primaire

Les FDC sont recommandés en prophylaxie primaire en cas de risque de neutropénie fébrile supérieure à 20% et s'il n'existe pas d'autre alternative de la chimiothérapie aussi efficace mais moins risqué. Ils ne sont pas recommandés en dessous d'un risque de 10%. Dans les situations intermédiaires, il est recommandé de tenir compte des risques individuels liés au patient, à la maladie et à son traitement [50].

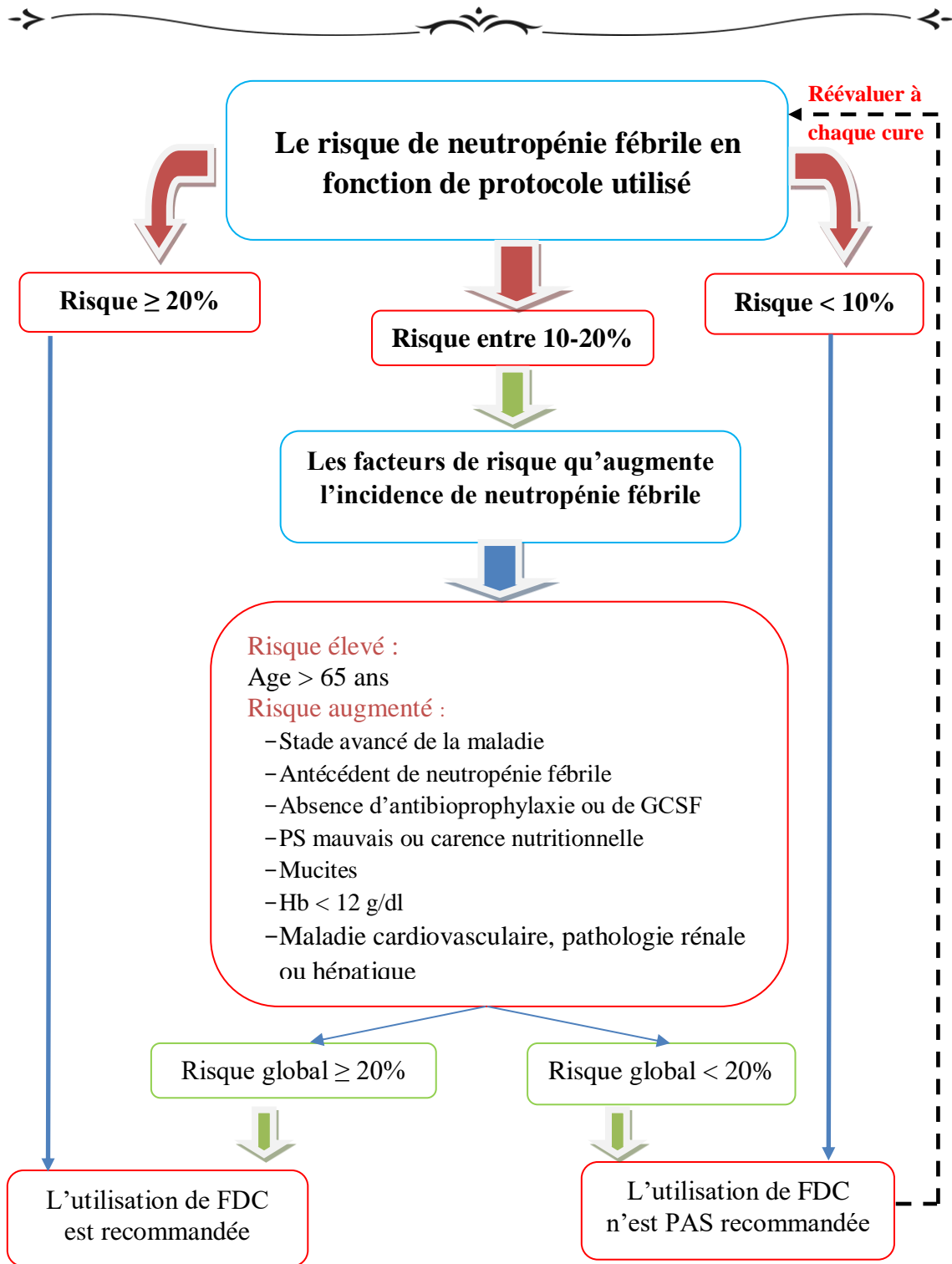


FIGURE 3 : ARBRE DECISIONNEL POUR L\'UTILISATION DE FDC EN PREVENTION DES NEUTROPENIES FEBRILES INDUITES PAR LA CHIMIOTHERAPIE, D\'APRES LES RECOMMANDATIONS DE L\'EORTC, DU MASCC/ESMO, ET DU NCCN

3. Prophylaxie secondaire par FDC

La prophylaxie secondaire (après une première neutropénie fébrile) est possible, mais n'a jamais démontré son intérêt par rapport à une diminution des doses de CT. Dans les situations palliatives, cette dernière solution doit donc être préférée [50]

Les recommandations ASCO et MASCC/ESMO recommandent une prophylaxie secondaire par FDC dans les cas où une réduction de dose de chimiothérapie pourrait compromettre la survie, tout en rappelant que dans de nombreuses situations, la réduction de dose ou l'espacement des cures sont des alternatives raisonnables [50].

XIII. Prévention [52]

La prévention est une étape fondamentale en cas de NF.

1. Mesures de prévention des infections durant une neutropénie fébrile au milieu hospitalier

- Isolement protecteur du malade
- Se laver les mains fréquemment.
- Déconseiller fortement les visites susceptibles de transmettre des germes.
- Respecter les règles d'hygiène définies.
- Appliquer très strictement les protocoles d'hygiènes.
- Nettoyer la chambre en premier.
- Utilisation des matériaux lisses, lavables et désinfectables
- Diminution des actes invasifs
- Utilisation prudente des cathéters .

2. Mesures d'hygiène renforcée de NF en ambulatoire:

- Hygiène Bucco pharyngée (bain de bouche après chaque repas),
- Lavage fréquent des mains,
- Rasage au rasoir électrique.
- Éviter Les lieux publics,
- Éviter les personnes infectées : porte des masques (grippe, maladies infantiles),
- Éviter le contact avec les animaux.
- Éviter la charcuterie, les légumes et fruits crus et les fruits de mer.
- Privilégier les aliments bien cuits.



- Surveillance locale d'une éventuelle irritation (cutanée, voie veineuse centrales ...)



PARTIE PRATIQUE

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des facteurs de risque et critères de gravité de neutropénie fébrile chimio induite chez 09 patients ayant des tumeurs solides pris en charge au niveau du service d'oncologie médicale Ouargla, sur une période de 02 ans, allant de Janvier 2020 au Décembre 2021.

II. Cadre de l'étude :

Ce travail a été réalisé dans le Centre Anti Cancer Ouargla (CAC) à partir de **1975** dossiers de malades ayant eu un traitement et un suivi au niveau du CAC. et cela au niveau des unités qui sont :

- Service d'hospitalisation de jour de chimiothérapie (service d'oncologie médicale)
- Service d'hospitalisation (oncologie – radiothérapie – chirurgie oncologique).

III. Population d'étude

1. Critères d'inclusion

Dans notre étude, nous incluons tous les patients ayant un cancer solide et pris en charge au niveau de CAC Ouargla pour une neutropénie fébrile post chimiothérapie, et répondant aux critères suivants :

- Age >à 16 ans.
- Neutropénie post chimiothérapie biologiquement documentée.
- Fièvre cliniquement documentée (signes cliniques).
- Fièvre biologiquement documentée.
- Traité par antibiothérapie.
- Un état de choc septique.

2. Critères d'exclusion

Dans notre étude, nous incluons tous les patients ayant :

- Un cancer hématologique.
- Une neutropénie seule.
- Un dossier inexploitable.



IV. Recueil des données

La collecte des données a été faite de manière rétrospective à partir des dossiers et les fiches de protocole des traitements des malades hospitalisés ou suivis pour un cancer solide au sein du service CAC Ouargla à EPH Mohammed Boudiaf Ouargla et ayant présenté une neutropénie fébrile post chimiothérapie à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe B).

V. Les variables étudiées

1. Les paramètres anamnestiques :

- Age.
- Sexe.
- Antécédents (HTA, diabète, hypothyroïdie, pathologie rénale, hépatique ...).
- Antécédent de NF ou premier épisode.
- Les données sur la pathologie tumorale sous-jacente :
 - Type de la tumeur.
 - Stade de la tumeur.
 - Localisation secondaire.
 - type de chimiothérapie Adjuvante, Néo adjuvante ou métastatique.
 - type de protocole.
 - cycle de traitement.
 - Radiothérapie.
 - Chirurgie.

2. Les données cliniques :

- Délai de survenu de NF (délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la date de prise en charge).
- La durée de la neutropénie (délai entre la date de la prise en charge et la date de premier bilan correcte).
- grade de NF selon l'OMS.
- Les signes fonctionnels.



- Les signes physiques.
- Les signes de gravités.

3. Les données biologiques :

- FNS.
- Hémoculture.
- CRP.
- ECBU.
- Test COVID19.
- PCR COVID19.

4. Les bilans radiologiques :

- Télé thorax
- TDM
- IRM
- Échographie

5. La prise en charge :

- L'antibiothérapie administrée
- Les traitements adjuvants.
- Les facteurs de croissance

6. L'évolution des patients

- Rémission.
- Complication.
- Décès.

VI. Analyse statistique :

Les données ont été analysées par le logiciel IBM SPSS 26, cependant les graphes ont été réalisés par logiciel Excel 2007.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif) pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives.



VII. Aspects éthiques :

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées et les données ont été rendues accessible sauf pour le personnel de l'étude.



RÉSULTATS

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique

1. L'incidence :

Parmi les 81 malades qui ont présenté une neutropénie post chimiothérapie, seule 09 malades ont présenté une NF. Avec une incidence de 11 % qui concorde avec la littérature.

2. L'année :

07 malades 77,8% avaient présenté une NF en 2021 alors que 02 malades (22,2%) avaient présenté une NF en 2020.

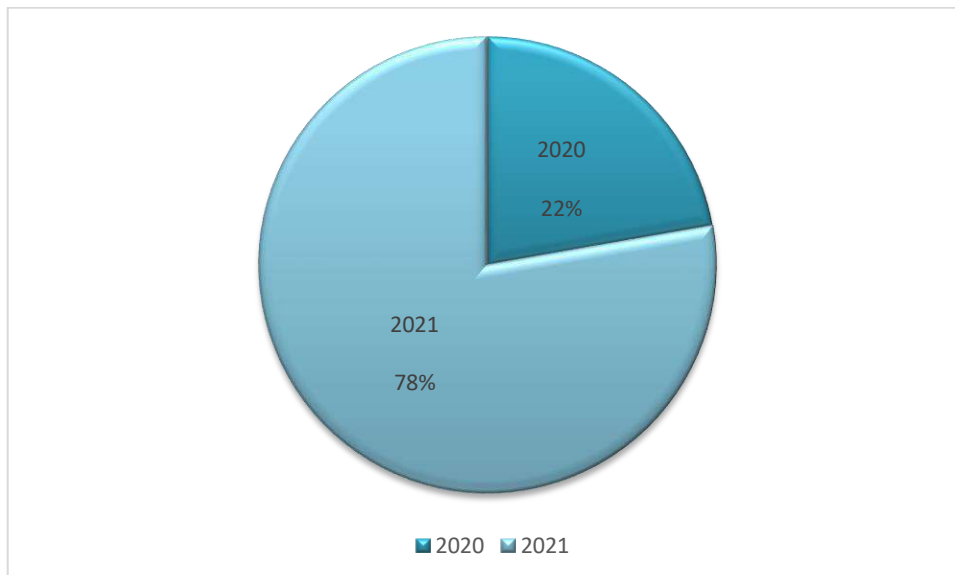


FIGURE 4 : REPARTITION DES MALADES DURANT LES ANNEE2020-2021

3. Neutropénie par année :

Parmi 81 malades, 45 malades (56%) en neutropénie étaient dans l'année 2021, alors que 36 malades (44%) étaient en 2020.

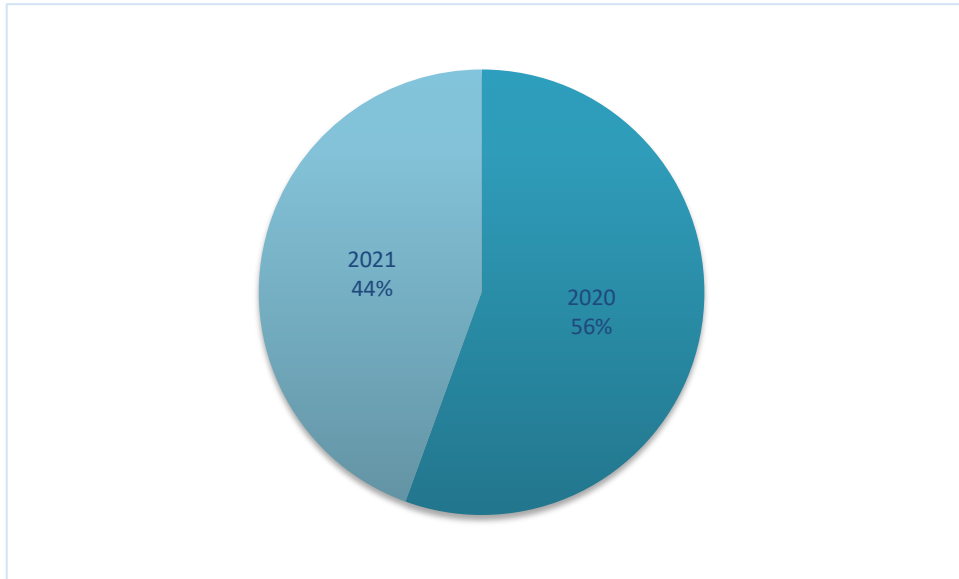


FIGURE 5 : REPARTITION DES MALADES EN NEUTROPENIE EN FONCTION DE L'ANNEE

II. Les facteurs de risque

1. L'âge :

Age moyenne des patients était : 60 ans, on note que la tranche d'âge la plus concernée est entre 55 et 65 ans, avec un maximum de 78 ans et un minimum de 43 ans.

Figure 6 : répartition des malades en fonction de l'âge

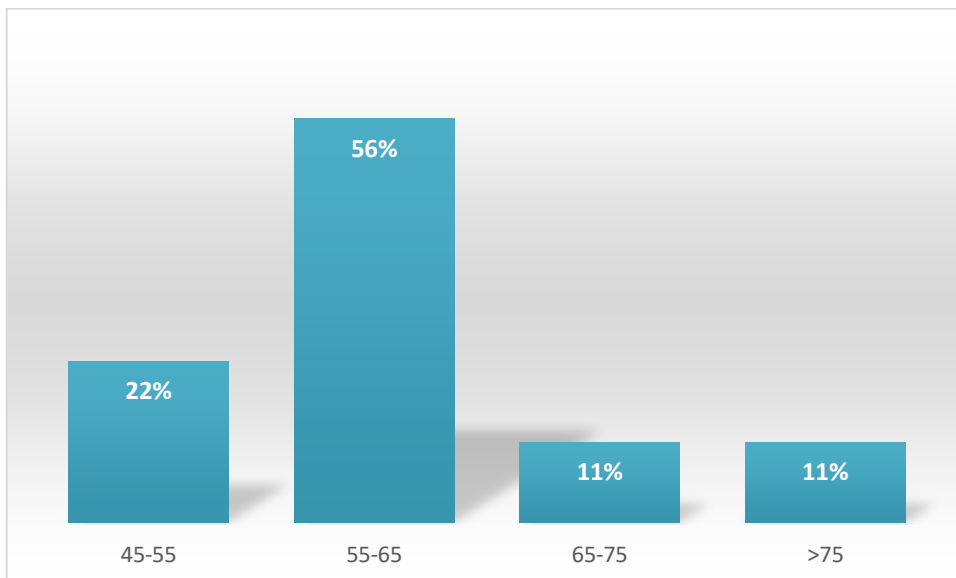


FIGURE 7 : REPARTITION DES MALADES SELON LES TRANCHES D'AGE

2. Le sexe

Le sexe prédominant était le sexe féminin chez 07 malades (78%), et 02 malades 22% étaient du sexe masculin.

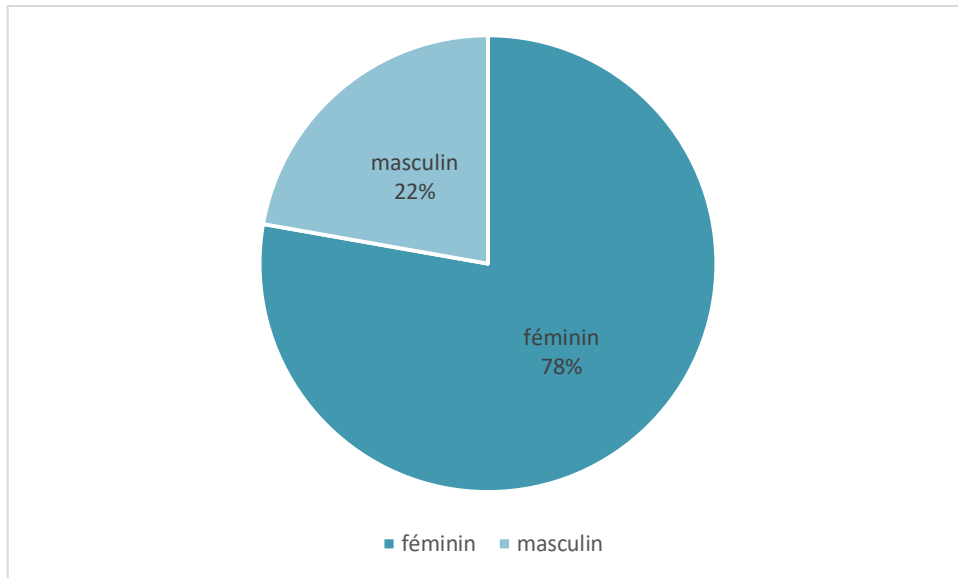


FIGURE 8 : REPARTITION DES MALADES SELON LE SEXE

3. Les antécédents (comorbidités)

05 malades avaient des antécédents médicaux d'HTA associées ou non à d'autres comorbidités : 01 malade (11,1%) diabétique, 02 malades (22,2%) hypothyroïdie, 01 malade (11,1%) insuffisance rénale, et 01 malade (11,1%) tuberculose ganglionnaire.

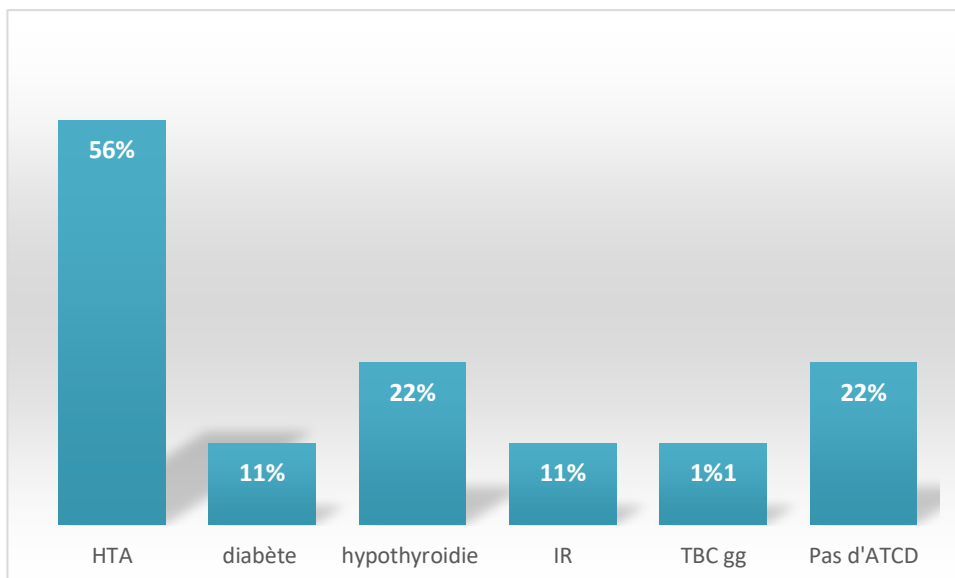


FIGURE 9 : REPARTITION DES MALADES SELON LES ANTECEDANTS

4. L'antécédents de la NF

Un antécédent de la NF était présenté chez 04 malades (44,4%), alors 05 malades (55,6%) avaient présenté le premier épisode de NF.

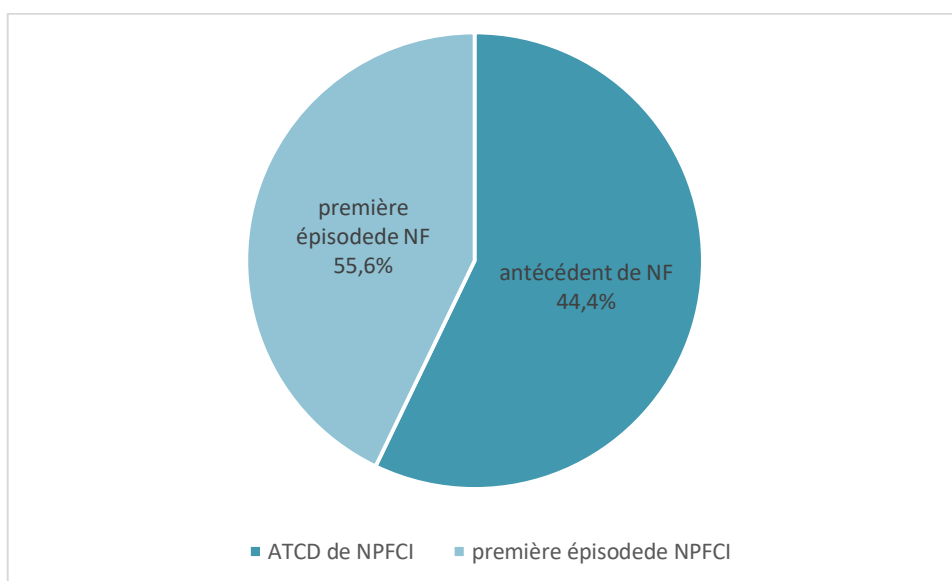


FIGURE 10 : REPARTITION DES MALADES SELON L'ÉPISODE DE NF

5. Type de la tumeur

03 malades (33,33%) avaient des tumeurs de sein, 03 malades (33,33%) avaient des tumeurs coliques, 01 malade (11,1%) avait un cancer de prostate, 01 malade (11,1%) avait un cancer de la langue et 01 malade (11,1%) avait un Ampullome Vaterin.

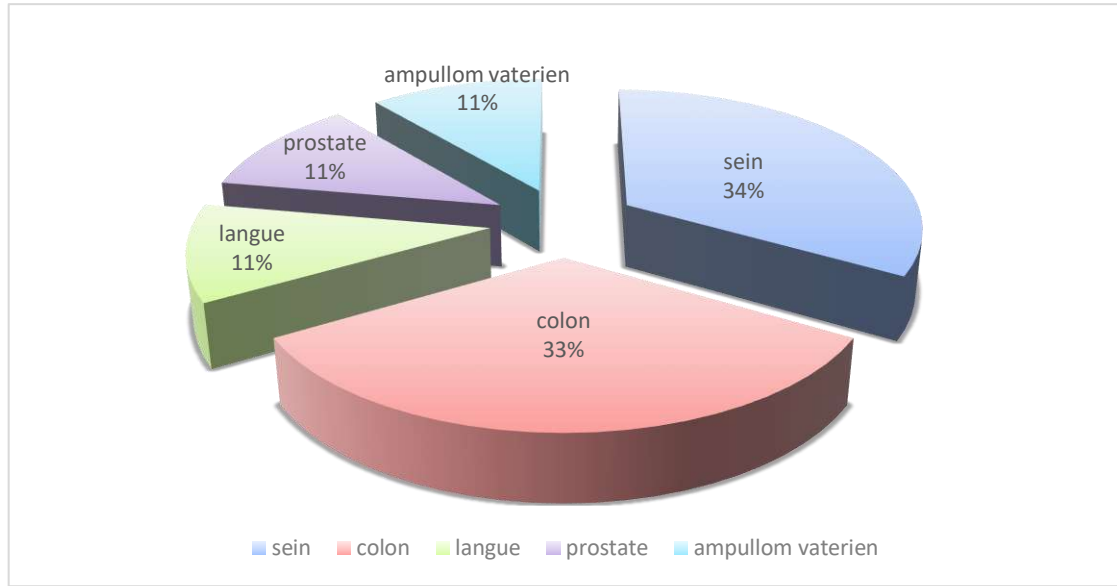


FIGURE 11 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE TYPE DE TUMEUR

6. Stade de la tumeur

Tous les malades étaient en stade avancé ou localement avancé, 07 malades (77,8%) étaient en stade IV métastatique alors que 02 malades (22,2%) étaient en stade III.

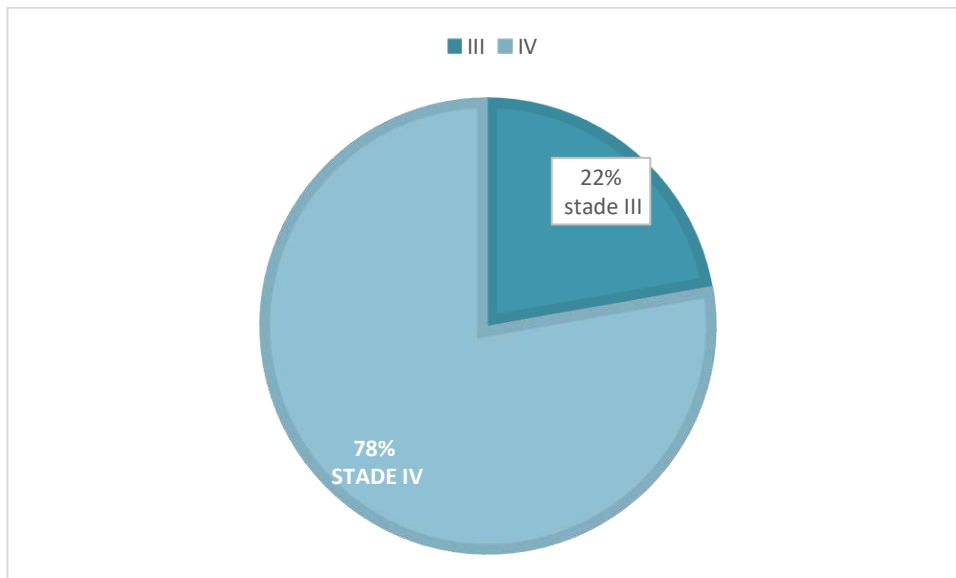


FIGURE 12 : REPARTITION DES MADES SELON LE STADE DE LA TUMEUR

7. Localisation secondaire

Dans notre étude, 07 malades (77,8%) avaient des tumeurs métastatiques, dont 04 malades présentaient une localisation secondaires, 02 (29%) malades avaient une localisation péritonéale, un malade (14%) avait une localisation osseuse et un malade (14%) avait une localisation hépatique et pulmonaire au même temps.

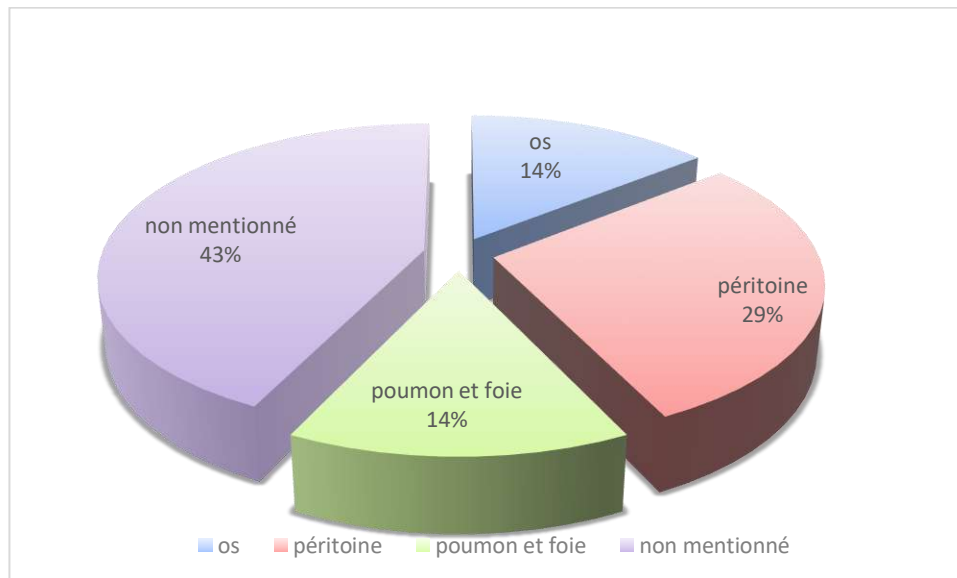


FIGURE 13 : REPARTITION DES MALADES SELON LE TYPE DE LOCALISATION SECONDAIRE

8. Chimiothérapie

07 patients (78%) avaient reçu une chimiothérapie type métastatique alors que 02 patients (22%) avaient reçu une chimiothérapie type adjuvant.

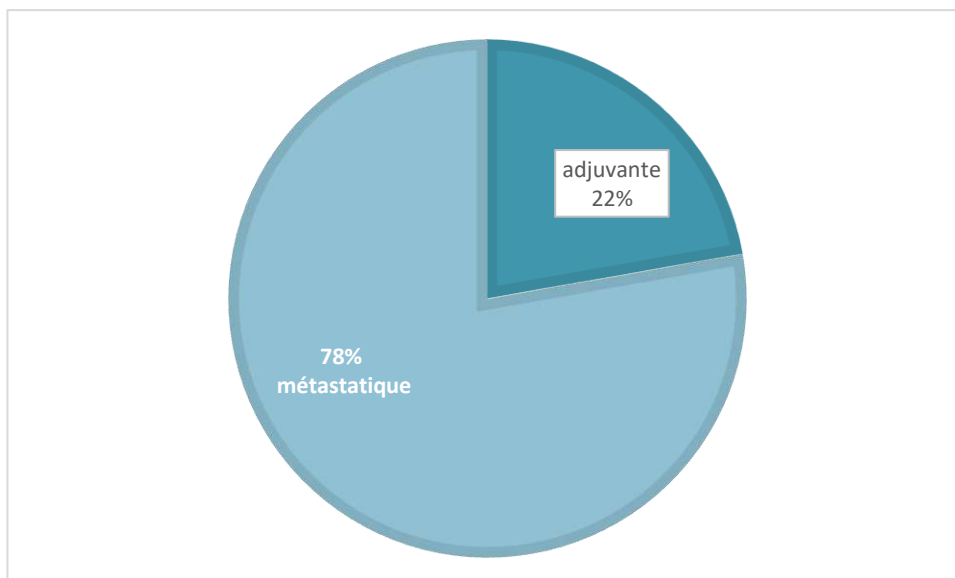


FIGURE 14 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE TYPE DE CHIMIOOTHERAPIE

9. Cycle de chimiothérapie :

06 malades (66,7%) avaient une NF après la 2^{ème} cure de chimiothérapie alors que 03 malades avaient une NF après la première cure.

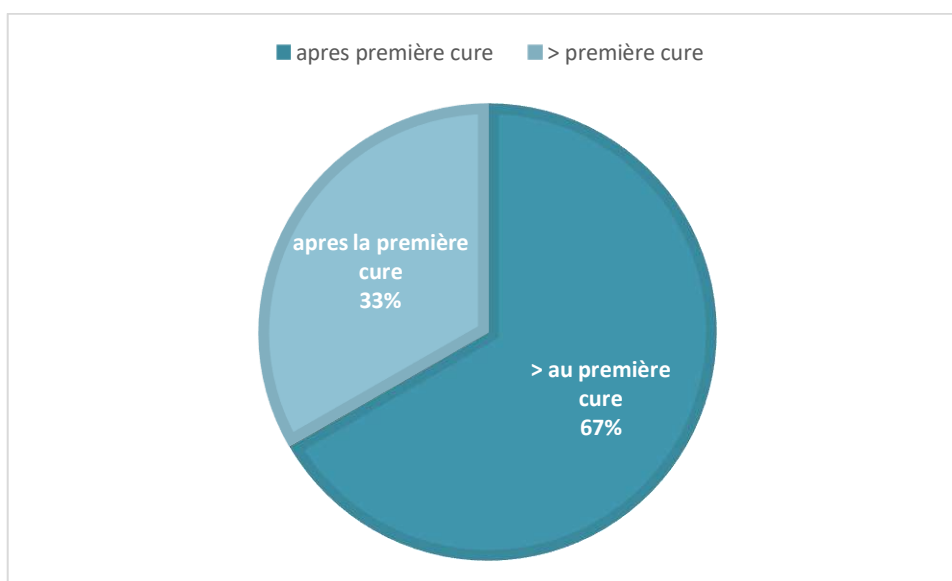


FIGURE 15: REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE CYCLE DE CHIMIOOTHERAPIE

10. Type de protocole

Le protocole FOLFOX était le premier protocole responsable de neutropénie dans la prise en charge des tumeurs digestives chez 03(33,3%) malades , suivies de protocole FOLFIRI chez 01 malade(11,1%) , le protocole AC ou TXT ou AC/TXT pour les tumeurs

de sein chez 01 malade(11,1%) ,le protocole Cabazitaxel pour la prostate chez 01 malade (11,1%) , et le protocole TPF pour la langue chez 01 malade (11,1%).

TABLEAU 11 : REPARTITION DES MALADES SELON LE TYPE DE PROTOCOLE

Type de protocole	Fréquence	Pourcentage
AC	1	11.1%
TXT	1	11.1%
AC/TXT	1	11.1%
FOFOX	3	33,3%
FOLFIRI	1	11.1%
TPF	1	11.1%
Cabazitaxel	1	11.1%
Totale	09	100%

11.La radiothérapie

Uniquement 02 malades (22%) avaient bénéficié de radiothérapie, alors que 07 malades (78%) n'avaient pas bénéficié de radiothérapie.

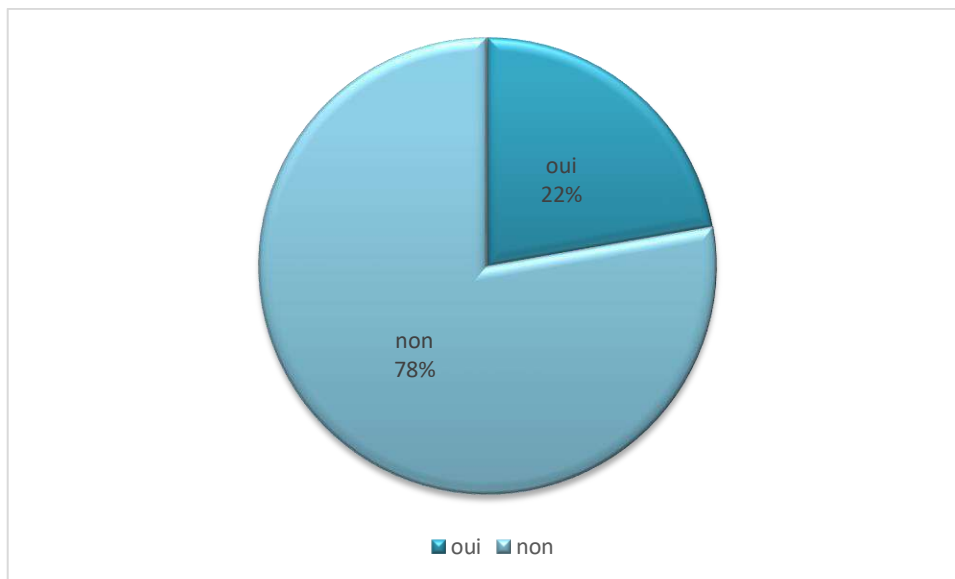


FIGURE 16: REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE RADIOTHERAPIE

12.La chirurgie

Dans notre étude, uniquement 06 patients (66,7%) avaient bénéficié d'une chirurgie au paravent.

TABEAU 12 : REPARTITION DES MALADES SELON LA PRATIQUE DE CHIRURGIE

Chirurgie	Fréquence	Pourcentage
oui	6	66,6%
Non	3	33,4%
Totale	9	100%

III. La clinique

1. Délai de survenue de NF :

Chez 06 malades (66,7%) la NF était apparue entre le 21^{ème} jour et le 28^{ème} jour alors que chez 03 malades (33,3%) la survenue de NF était entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour.

La moyenne de délai était 25 jours, c'est un long délai de survenue de NF, qui est entre le 21^{ème} jour et le 28^{ème} jour.

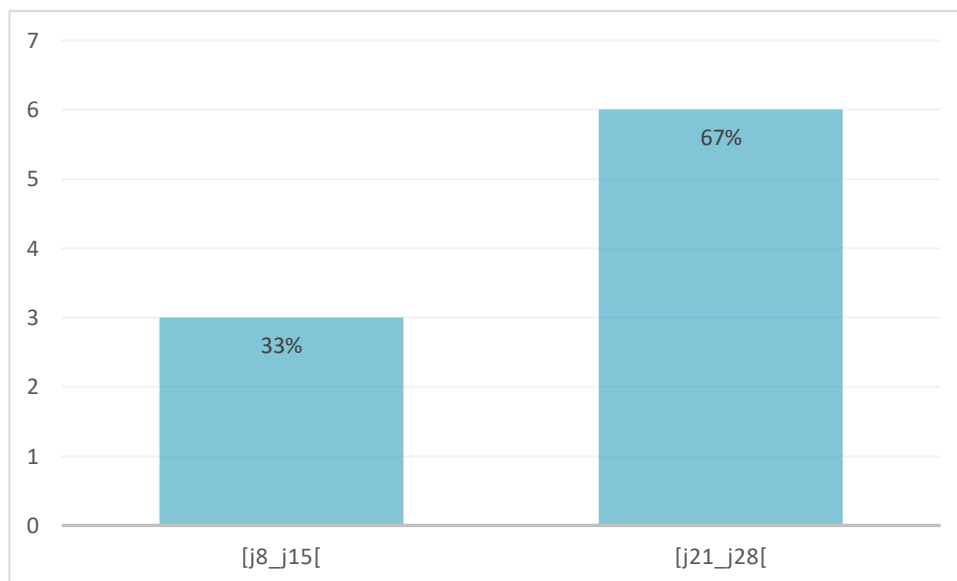


FIGURE 17 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE DELAI DE SURVENUE DE NF

2. Le statut de performance de l’OMS (PS)

À l’admission, 06 malades (66,7%) avaient un PS à 03, un seul malade (11,1%) le PS était à 04 en altération de l’état générale et 02 malades le PS était entre 01 et 02

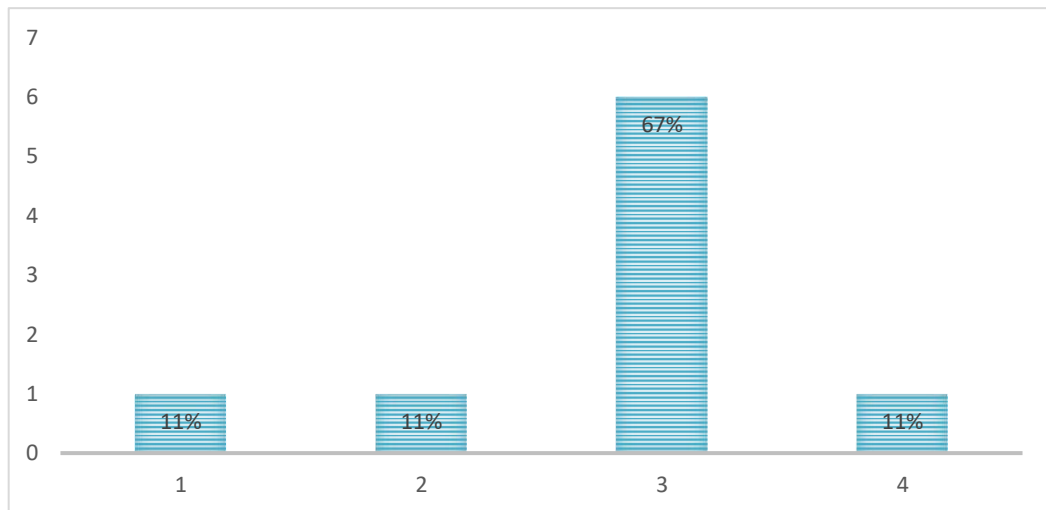


FIGURE 18 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LEUR STATUT DE PERFORMANCE

3. La fièvre

07 malades (77,7%) admis avec une fièvre chiffrée entre 38,3_39,8°C, un seul malade (11,1%) admis en hypothermie T° à 36°C en rapport avec un état de choc , et un malade (11,1%) était à 40°C.

La moyenne de fièvre à l'admission était 39,37°C

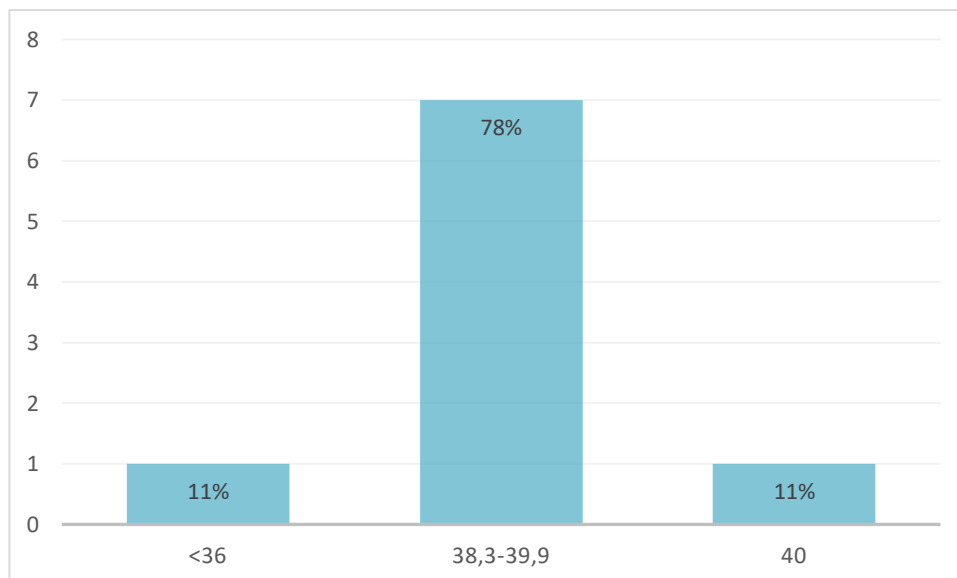


FIGURE 19 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DES CHIFFRES DE LA FIEVRE

4. Les signes cliniques

Les signes cliniques sont dominés par les signes digestifs type diarrhée et vomissement chez 04 malades (44,44%) et cutanée chez 02 malades (22,22%) type cellulite et escarres et un malade (11,11%) était admis en état de choc.

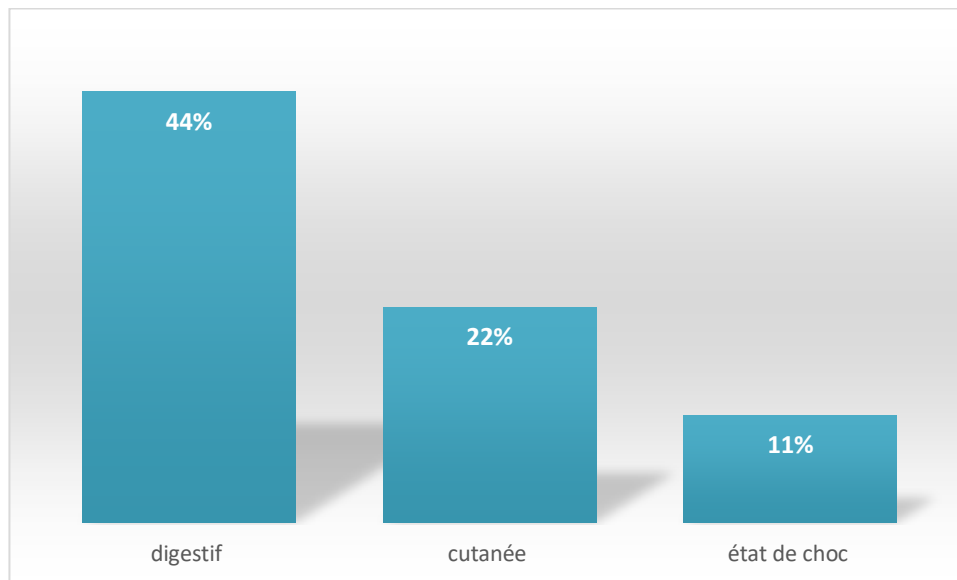


FIGURE 20 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LEURS SIGNES CLINIQUES

IV. La biologie

1. Les PNN

Le taux de PNN était varié entre 1G/L et <0,1G/L. Chez 05 malades 55,6%, le taux de PNN était entre]0,5_0,1], alors que 03 malades (33,3%) avaient un taux de PNN entre]1_0,5], et un seul malade avait un taux de PNN < 0,1G/L .

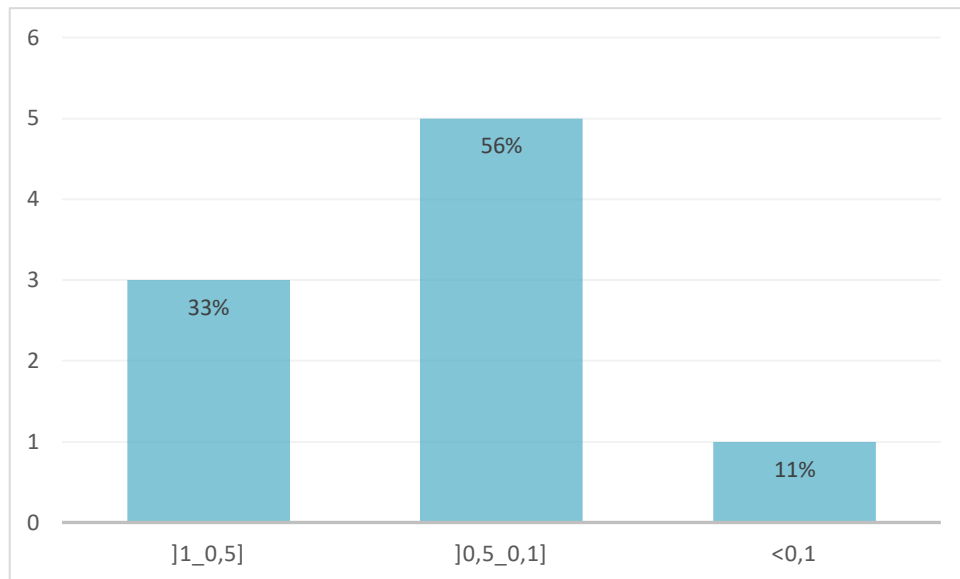


FIGURE 21 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE TAUX DE PNN

2. Grade des PNN

100% de nos patients ont présenté une neutropénie grade III et IV.

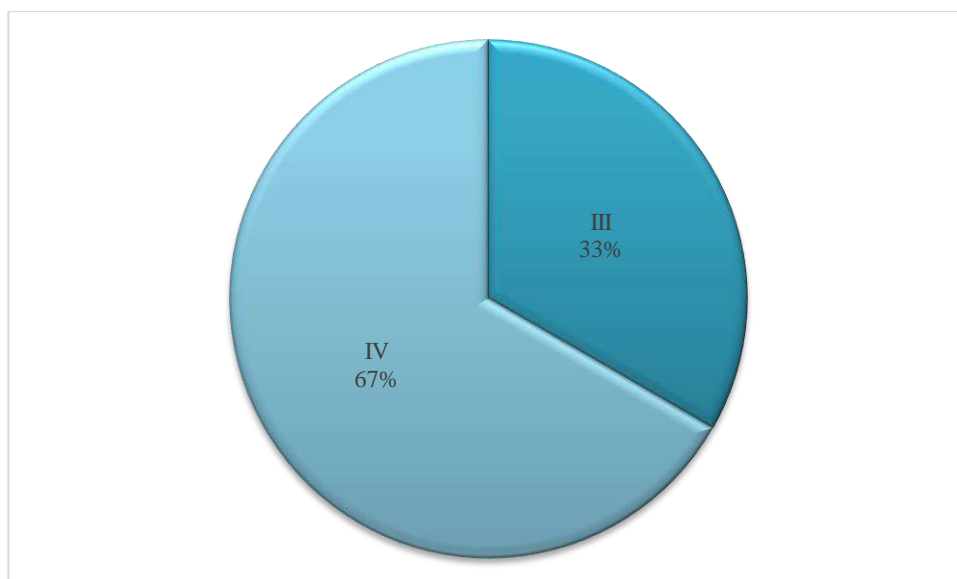


FIGURE 22 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE GRADES DE PNN

3. Le taux d'hémoglobine

05 malades avaient un taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dl alors que 04 malades (44,4%) avaient un taux d'hémoglobine < 8 .

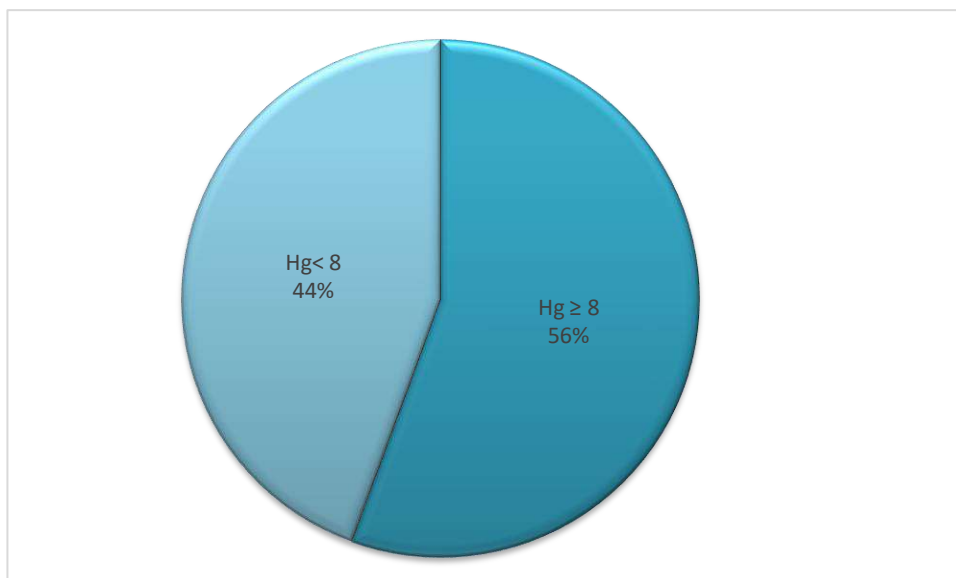


FIGURE 23 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE TAUX D'HEMOGLOBINE

4. Taux des plaquettes

Chez 06 malades (66,7%), le taux de plaquette était >150 M/mm³, un malade (11,1%) avait un taux entre 150_100 M/mm³, alors que 02 malades (22,2%) avaient un taux <50.

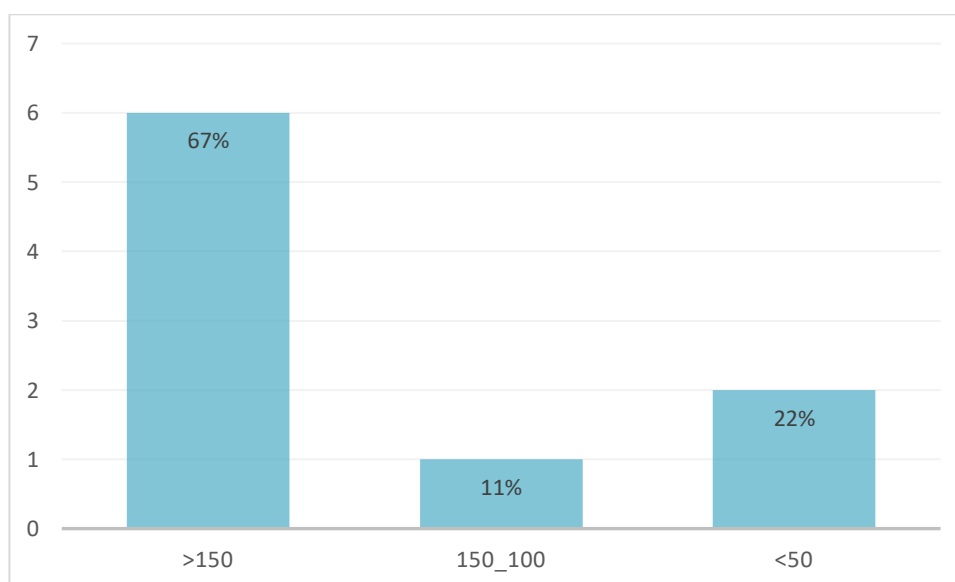


FIGURE 24 : REPARTITION DES MALADES SELON LE TAUX DES PLAQUETTES

5. Les bilans microbiologiques

Un ECBU était demandé chez 02 malades (22,22%), alors que hémoculture était demandée chez un seul malade (11,11%), dont le résultat était négatif, un test covid19 était demandé chez 03 malades (33,33%) :02par PCR et 01 par sérologie, tous revenaient positifs en faveur d'une infection COVID19.

TABLEAU 13 : REPARTITION DES MALADES SELON LEURS TESTE MICROBIOLOGIQUE

Le test e demandé	Résultat	Fréquence	Pourcentage
ECBU	Négatif	2	22,22%
Hémoculture	Négatif	1	11,11%
Test covid19	Positif	3	33,33%

V. **Documentation de la fièvre**

La fièvre était documentée cliniquement chez 05 malades (55,6%) et microbiologiquement chez 03 malades (33,3%) et d'origines indéterminées chez un seul malade (11,11%).

TABLEAU 14 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LA DOCUMENTATION DE LA FIEVRE

La fièvre	FCD	FMD	FOID
Fréquences	5	3	1
Pourcentage	55,6%	33,3%	11,1%

VI. **Bilan radiologique :**

Les bilans radiologiques étaient demandés chez 04 malades (44,44%), dont 02 malades (22,2%) avaient une lésion radiologiquement visible et les 02 bilans (22,2%) étaient négatifs.

TABLEAU 15 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE BILAN RADIOLOGIQUE

Bilan radiologique	Demandé	Lésion trouvé	Fréquence	Pourcentage
Télé thorax	Oui	Non	1	11,11%
Échographie abdomino-pelvien	Oui	Oui	1	11,11%
TDM TAP	Oui	Oui	1	11,11%
IRM Cérébrale	Oui	Non	1	11,11%

VII. Prise en charge

1. Score de MASCC

06 malades (66,6%) avaient un score de MASCC <21 , alors que 03 malades (33,3%) avaient un score de MASCC ≥ 21 .

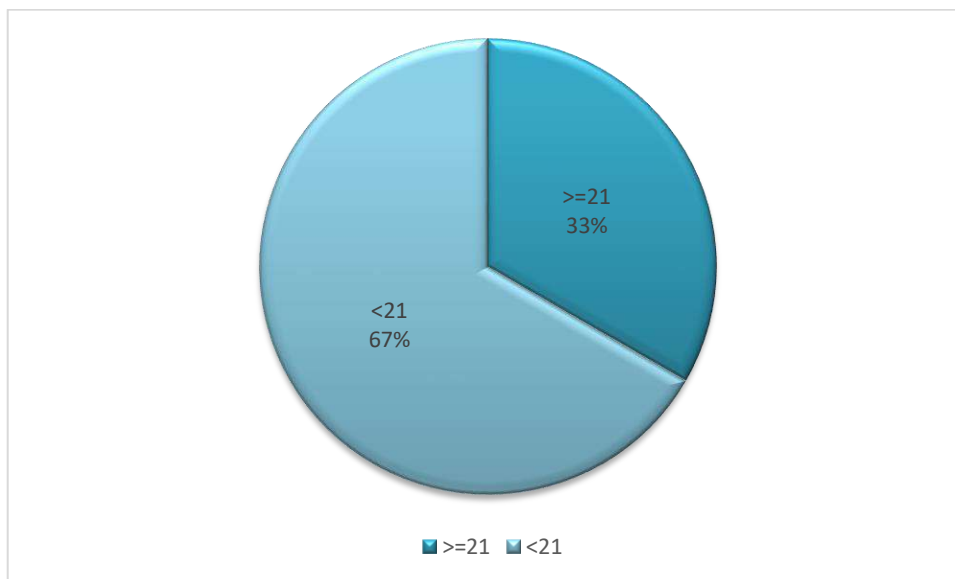


FIGURE 25 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE SCORE DE MASCC

2. L'hospitalisation :

L'hospitalisation des malades a été faite dans le service d'hospitalisation oncologique, 04 malades étaient hospitalisés soit (44,4%), alors que 02 malades (22,2%) avaient refusé l'hospitalisation, et chez 03 malades (33,3%) il y'avait pas d'indication d'hospitalisation.

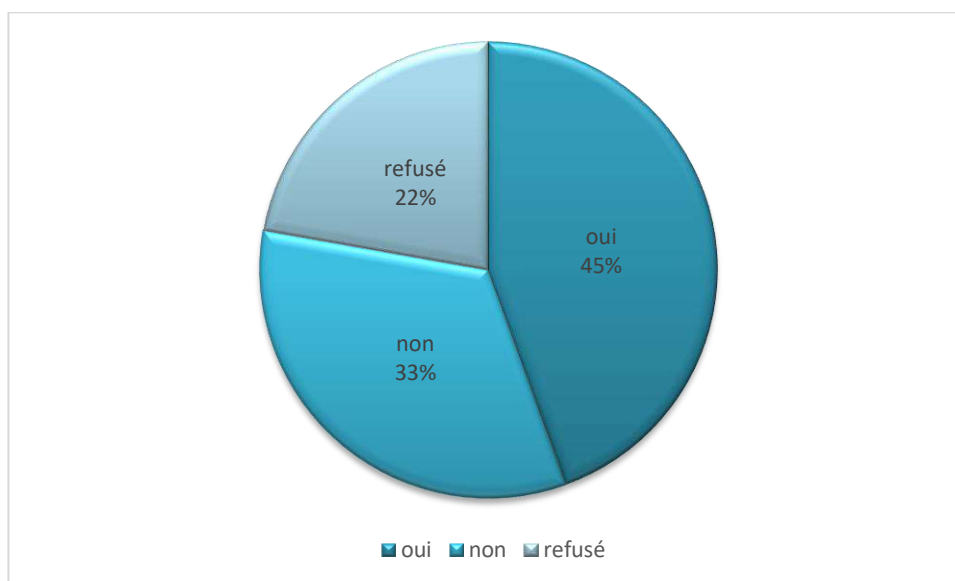


FIGURE 26 : REPARTITION DES MALADES SELON D'HOSPITALISATION

3. L'antibiothérapie

Tous les patients recevaient une double ATB, chez 07 malades (77,8%), l'ATB était de type : Cefotaxime (Claforan) 1g 2x/j et Métronidazole (Flagyle) 500 mg 3x/j, et pour un malade (11,1%) l'ATB était de type : Cefotaxime (Claforan) 1g 2x/j et Gentamycine 120g/j, et un malade(11,1%) l'ATB était de type : Augmentin (amoxicilline +acide Clavulanique) 1g 2x/j et Ciprofloxacine (Ciprodon) 200mg/j.

TABLEAU 16 : LE TYPE DE DOUBLE ANTIBIOTHERAPIE SELON LES PATIENT

Double antibiotique	Dose	Fréquence	Pourcentage
Amoxicilline-clavulanate Ciprofloxacine (Ciprodon)	1g 2x/j 200mg /jour	1	11,1%
Cefotaxime (Claforan) Gentamycine (aminoside)	1g 2x/jour 120 g/jour	1	11,1%
Cefotaxime (Claforan) Métronidazole (Flagyl)	1g2x/jour 500mg 3x/jour	7	77,8%



4. Le traitement non spécifique :

3.1. La corticothérapie

La corticothérapie a été prescrite chez 04 malades soit 44,4%, alors que 05 malades (55,6%) n'ont pas reçu les corticoïdes.

TABLEAU 17 : REPARTITION DES MALADES SELON L'UTILISATION DE CORTICOÏDE

La corticothérapie	Fréquence	Pourcentage
Oui	4	44,4%
Non	5	55,5%

3.2. Antiémétique et IPP:

Les antiémétique et les IPP ont été utilisé chez 06 malades (66,7%), alors que chez 03 malades n'a été pas mentionné.

TABLEAU 18 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE SON UTILISATION D'ANTIEMETIQUE ET IPP

Antiémétique et IPP	Fréquence	Pourcentage
Oui	6	66,7%
Non mentionné	3	33,3%
Total	9	100%

VIII. La prévention

1. Les facteurs de croissance :

08 malades (88,8%) avaient reçu des FDC, chez 06 malades (66,7%) en prévention secondaire seule, chez un seul malade (11,1%) en prévention primaire, alors que chez un autre malade (11,1%) en prévention primaire et secondaire à la fois.

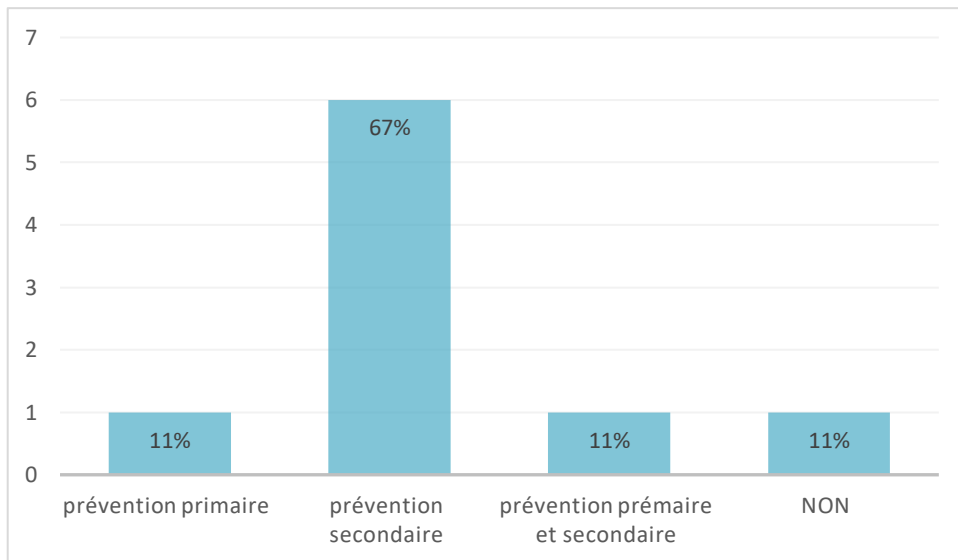


FIGURE 27 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE PREVENTION

IX. Évolution

1. La durée de NF

Chez 03 malades (33,3%) la neutropénie durer entre 04 et 07 jours, suivi par une durée entre 15 et 21 jours chez 02 malades. La durée moyenne de NF était 6,5 jours, avec extrême entre 1 jour et 28 jours.

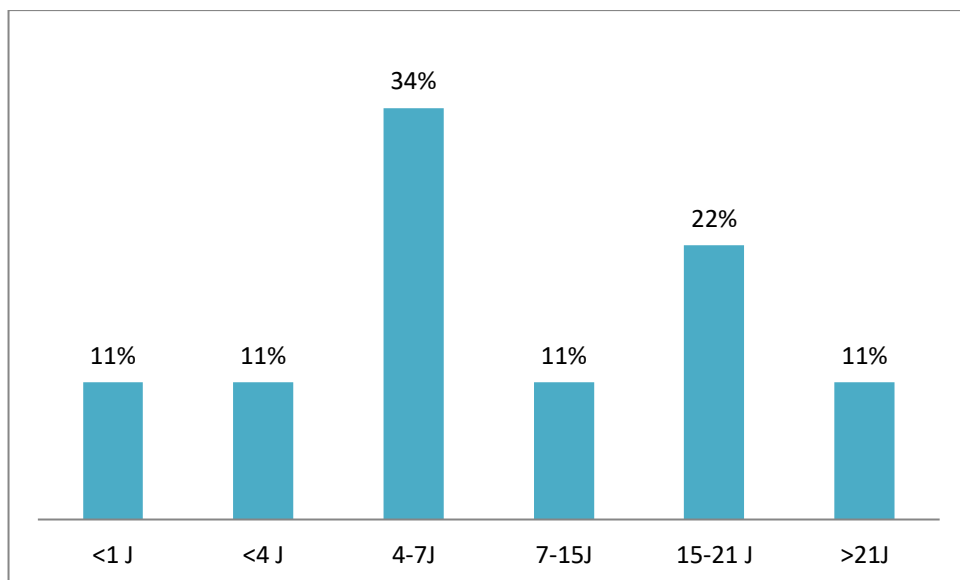


FIGURE 28 : REPARTITION DES MALADES SELON LA DUREE DE LA NF

2. Rémission, complication ou décès :

05 malades (55,5%) ont évolué d'une façon favorable sans séquelle, alors que 03 malades (33,3%) sont décès, et un malade (11,1%) est perdu de vue.

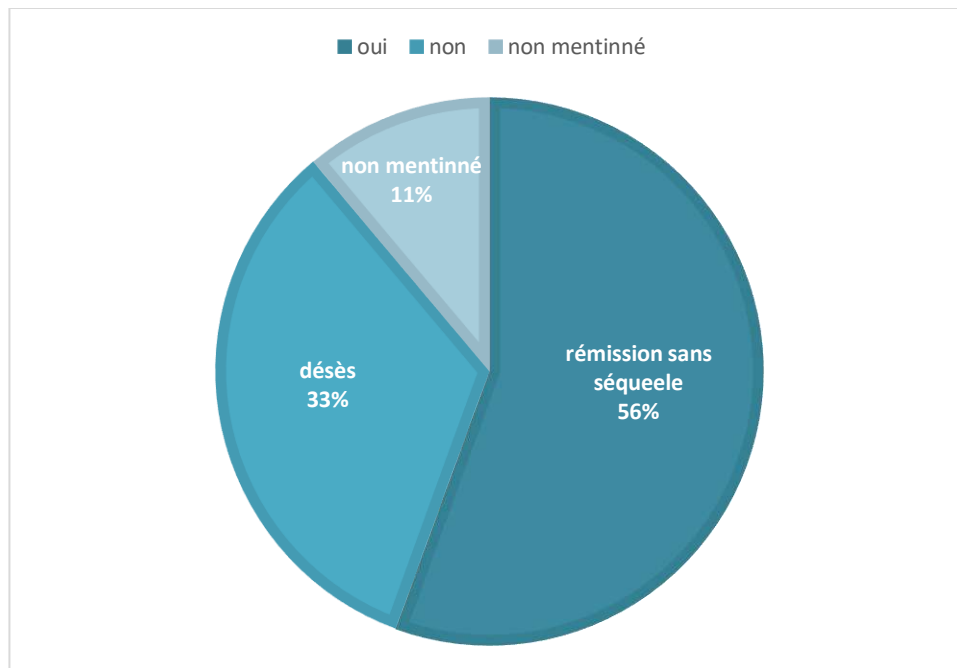


FIGURE 29 : REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LEUR EVOLUTION

3. Mortalité

La cause de décès de notre population était probablement liée à la NF dans 03 malades (33,3%).



DISCUSSION

DISCUSSION

Il s'agit de la première étude qui décrit les facteurs de risque et les critères de gravité de la neutropénie fébrile chimio induite au niveau du service d'oncologie médicale de l'EPH Mohamed Boudiaf Ouargla. La NF est une complication grave en oncologie médicale et représente une urgence diagnostique et thérapeutique qui nécessite une prise en charge adéquate allant de l'interrogatoire et l'examen clinique et biologique sans retarder l'administration de traitement adapté afin de diminuer la morbi- mortalités par la diminution des doses ; changement ou l'arrêt de la chimiothérapie.

I. Le profil épidémiologique

1. L'incidence :

Parmi 1975 malades ont été traités et suivis au CAC Ouargla pendant les deux ans 2020/2021, 81 malades ont présenté une neutropénie post chimiothérapie, seulement 09 malades présentaient une NF, avec une incidence de 11,1 % et qui concorde avec la littérature [3].

07 malades ont consulté pour une neutropénie fébrile durant l'année 2021 soit 77,8% à cause de la pandémie COVID19 et le confinement qu'a été imposé d'où la difficulté de se déplacer en 2020 (pic de pandémie).

2. Age :

Il y a une variabilité dans l'âge selon les études et les critères de sélection pour ces études. Le moyenne d'âge dans l'étude de Blida [53] en 2021 était de 56 ans, alors que dans l'étude de Sfax en Tunisie [54] elle était de 40 ans et dans l'étude Maroc à Rebat [5] elle était de 52 ans.

Dans notre étude la moyenne d'âge est un peu plus que les autres études, elle est de 60 ans, avec deux extrêmes entre 78 et 43 ans ; ce qui fait que l'âge est considéré dans notre étude un vrai facteur de risque important.

→ ————— ←

TABLEAU 19 : COMPARAISON DES ETUDES SELON LA MOYENNE D'AGE

L'étude	Notre étude	Blida [53] (Algérie) 2021	Rebat [5] (Maroc) 2019	Sfax [54] (Tunisie) 2015
Moyenne d'âge (ans)	60	56	52	40

3. Le sexe

TABLEAU 20 : COMPARAISON DES ETUDES SELON LE SEXE RATIO

L'étude	Notre étude	Blida [53] (Algérie) 2021	Rebat [5] (Maroc) 2019	Sfax [54] (Tunisie) 2015
Sexe ratio	0,28	0,46	1,16	0,97

L'étude à Blida [53] a un taux de sexe ratio de 0,46.

L'étude à Sfax [54] le taux de sexe ratio est de 0,97.

L'étude à Rebat [5] a une prédominance masculine avec un taux de sexe ratio à 1,16.

Dans notre étude le taux de sexe ratio était de 0,28, donc notre population est proche par rapport aux autres études. le sexe ratio est < 1 , et ce qui explique la théorie que le sexe féminin est à risque plus important que le sexe masculin en matière de NF [11].

4. Le type de tumeur sous-jacente

Dans l'étude Blida [53] La majorité des tumeurs étaient des néoplasie du sein a 39% , suivi de poumon 15% , puis colorectal 10%.

Dans l'étude Sfax [54] la pathologie néoplasique était dominée par les tumeurs de sein suivi de cavum.

Dans l'étude de Rebat [5] menée exclusivement sur les cancers solides, 40% des malades ayant un cancer de sein et 38% ayant un cancer de colon.

Dans notre étude 33% sont des néoplasies du sein et 33% tumeurs du colon et cela est similaire aux autres études sus cités puisqu'ils sont les tumeurs les plus fréquentes en Algérie et dans le monde.

Les comorbidités

Dans l'étude Blida [53] le diabète était présent dans 14% des patients.

Dans l'étude Sfax [54] le diabète était présent dans 16% et l'HTA dans 14% des patients.

Les antécédents de diabète dans notre étude et les études menées au-dessus sont presque les mêmes, l'HTA étaient plus importante dans notre étude (55,5 %) associée à l'insuffisance rénale et hypothyroïdie, cela est expliqué probablement par :

La particularité de la population du sud algérien et doit faire l'objet de plusieurs études épidémiologiques.

1.1. Antécédent de NF

TABLEAU 21 : LES ANTECEDENTS DE NF SELON LES ETUDES

L'étude	notre étude	Blida [53] (Algérie)	Sousse [55] (Tunisie)	Marrakech [41] (Maroc)
Les antécédents de NFCI	44,4%	16%	72%	33%

L'étude Blida [53], 16% des malades avaient présenté un antécédent de NF, alors que dans l'étude tunisienne à Sousse [55], 72% des malades avait un antécédent de NF, tandis que dans une étude marocaine Marrakech [41] 33% des malades avaient des antécédent de NP.

Dans notre étude, 44,4% des malades avaient présenté un antécédent de NF, ces résultats se rapproche à l'étude marocaine et inférieure à l'étude tunisienne.

1.2. Le type de tumeurs sous-jacent

Dans notre étude; une prédominance des tumeurs digestifs 44% : 33,3% néoplasie de colon et (11,1%) Ampullome valérien, dont y a un risque de perforation ou sténose digestif qui favorise la pullulation microbienne et donc la NF , ces résultats qui rejoint la littérature [5] .

1.3. Le stade de la tumeur

L'étude Blida [53] 55% des malades avaient des tumeur de stade avancé, l'étude tunisienne Sfax [54] presque la moitié des malades avaient des tumeurs de stade avancé 49,46% et l'étude marocaine à Rebat [5] ,77% des tumeurs étaient en stade avancé.



Dans notre étude toutes les tumeurs étaient en stade avancé, 07 malades (77,8%) en stade IV et 02 malades (22,2%) étaient en stade III. Donc notre étude est proche à l'étude marocaine Rebat dans le stade de la tumeur, ces résultats concordent avec la littérature.

1.4. La chimiothérapie

Dans l'étude Sfax [54], la NF était survenue après la première cure de chimiothérapie chez 41,9 %.

Dans notre étude la plupart des NF étaient après la 2^{ème} cure de chimiothérapie 66,7% alors que 33,3% était après la première cure, et cela peut être expliqué par le retard de consultation des malades ce qui aggrave leur état général.

1.5. Le type de protocole

Dans l'étude Blida [53], presque la moitié des patients (40%) ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine avec des Taxanes ou 5Fluorouracil, et un tiers des patients ont reçu une chimiothérapie à base d'Adriamycine et Taxanes.

Dans notre étude (44,4%) des patients sont reçus une chimiothérapie à base de sel de platine FOLFOX, qui ont un risque de 20% de NF, (44,4%) malades ont reçu une chimiothérapie à base d'Adriamycine et Taxanes, ce qui correspond à un risque >20% de NF, ces résultats sont similaires à l'étude algérienne et concorde avec la littérature [11].

1.6. L'association à la radiothérapie

Dans l'étude Sfax [54], 4,83% des malades ont reçu une radio_ chimiothérapie concomitante.


Dans l'étude marocaine Rebat [5] 27% des patients ont reçu une radio_ chimiothérapie concomitante.

Dans notre étude (22,2%) malades ont reçu une radio_ chimiothérapie concomitante, qui se rapproche de l'étude marocaine [5].

II. La clinique

1. Le statut de performance d'OMS :

Dans notre étude 08 malades (88,9%) à l'admission ont été avec un PS \geq 2 qui correspond à un mauvais état général selon l'OMS, peut être expliqué par :

- 
- Retard de consultation.
 - Stades avancé de la maladie.
 - Multi tares.

Ces résultats concordent avec la littérature [13] [14].

2. Le délai du survenu de NF :

Dans l'étude Blida [53], 73 % des patients avaient présenté une NF entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jours après la chimiothérapie, avec une moyenne de 10 jours.

Dans l'étude Sfax [54], dans 74,73% des patients la survenu d'une NF était entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jours par rapport à J1 de la CT.

Dans l'étude marocaine Rebat [5], le délai moyenne de survenue d'une NF était de 06 jours.

Dans notre étude, dans (66,7%) des patient la survenue de NF était entre 21^{ème} et le 28^{ème} jours, avec une moyenne de 25 jours, cela peut être expliqué par le retard de consultation des malades pour leurs NF.

3. La fièvre

Dans l'étude Blida [53], la fièvre moyenne était de 38,8 °C avec des extrêmes de 38 ° C à 39°C.

Dans l'étude tunisienne Sfax [54], la moyenne été de 39°C avec des extrêmes de 38° C à 41°C.

Notre étude, la fièvre moyenne était de 39, 37°C avec des extrêmes d'hypothermie < 36°C et 40°C. Ce qui rejoint aux autres études.

4. Les signes cliniques

Dans l'étude Blida [53], le foyer clinique dominant était ORL dans 43% des patients principalement les mucites, suivi de foyer gastro-intestinale dans 24%, et urinaire dans 15%.

Dans l'étude de Sfax [54], le foyer ORL était le plus fréquemment observé dans (38,46%) des patients dont 50% sont des mucites.

Dans l'étude Rebat [5], les foyers respiratoires étaient les plus fréquemment retrouvés dans (41%), suivi des foyers ORL (28%) ensuite urinaires (19 %).



Dans notre étude, (44,4%) des malades avaient des signes digestifs type diarrhée et vomissement, (22,2%) des patients avaient présenté des signes cutanés type cellulite et escarres, (11,1%) des patients étaient admises dans un état de choc.

Nos résultats ne concordent pas à la littérature, et cela est probablement expliqué par :

- La particularité climatique du sud algérien responsable des rares infections ORL.
- La pandémie COVID19 dans sa forme digestive.

III. Paraclinique

1. Biologique

1.1 Grade de PNN selon l’OMS

Dans l’étude Blida [53], le grade IV était présente dans 92% de cas , alors que dans l’étude Sfax [54], 91,95% des cas étaient en grade IV, tandis que dans l’étude marocaine à Rebat [5] 100% des malades étaient en grade IV.

Dans notre étude (66%) des malades étaient en grade IV, alors que 33,3% était en grade III ; et cela est expliqué toujours par le retard de consultation.

1.2 La toxicité hématologique

Dans l’étude Blida [53], l’aplasie fébrile était présenté chez 32% des cas, alors que dans l’étude Sfax [54], l’aplasie était présente dans 55,36% des cas.

Dans notre étude, le tableau d’aplasie était présenté chez 22,2% des cas, ces résultats sont mieux par rapport à la littérature

2. Microbiologique

Dans l’étude Blida [53] Sept patients parmi 38 patients ont eu des hémocultures et des ECBU mais sans qu’il y’est un isolement du germes. Le diagnostic était principalement basé sur l’histoire clinique et l’examen physique.

Dans l’étude Sfax [54], la fièvre était microbiologiquement documentée dans 17,2 % des cas avec isolement des germes dans l’hémoculture qui était une infection bactérienne : BGN, entérobactérie et CGP.



Dans l'étude Rebat [5], les germes isolés les plus fréquemment retrouvés étaient essentiellement les bacilles Gram négatif (21%) des cas par l'ECBU, l'hémoculture et prélèvement locale.

Dans notre étude, le test COVID19 (PCR ou sérologie) était demandé chez 03 malades (33,3%) et revenait positif. Une hémoculture était demandée chez un seule malade et l'ECBU chez 2 malades mais les résultats étaient négatifs, cette différence microbiologique par rapport aux études peut être expliqué par :

- La pandémie COVID19.
- Défaut d'investigation des tests microbiologiques comme l'hémoculture et l'ECBU, qui sont normalement systématique.

TABLEAU 22 : REPARTITION DE DOCUMENTATION DE FIEVRE

L'étude	Notre étude	Blida [53] (Algérie)	Sfax [54] (Tunisie)	Rebat [5] (Maroc)	La littérature
FCD	55,6%	79%	33,87%.	16%	10%
FMD	33,3%	0%	17,2%	27%	30%
FOI	11,1%	21%	48,93%	57%	60%

3. Le bilan radiologique

Dans l'étude Rebat [5], la radiographie thoracique était réalisée dans seulement 50% des cas et aucun malade n'a bénéficié un scanner thoracique.

Dans notre étude seulement un malade a bénéficié d'un Télé thorax mais sans lésion trouvé, alors que chez 02 malades des lésions trouvées radiologiquement par une TDM sont de type : pneumonie virale COVID19 chez un malade (11,1%), et une échographie pelvienne a objective une collection infectieuse chez un autre malades (11,1%) .

IV. La prise en charge

1. Les critères de gravité

Les signes de gravité sont les signes d'une infection grave, sepsis ou un état de choc septique, comme dans notre étude on a un seul malade qui a présenté un état de choc.



Patiente âgée de 62 ans hypertendus suivis pour néoplasie du colon métastatique, admise pour un état de choc, qui était présenté :

- Hypothermie inférieure à 36°C
- Hypotension 50/20 mm Hg.
- Neutropénie grade IV.
- Bilan hépatique perturbé.

Une hémoculture et ECBU étaient demandés pour identifier le germe, mais le résultat était négatif.

Un Télé thorax était demandée à la recherche d'une pneumonie préalable, il était normal.

Une échographie a été faite qui a objectivé une collection pelvienne probablement infectieuse.

- Score de MASCC était <21.
- Hospitalisation et double antibiothérapie était indiqué e à base de Cefotaxime 2g/8H et aminoside 120mg/J associé au FDC type Neupogène en prévention secondaire
- La malade est décédée.

2. Le score de MASCC

Pour évaluer le risque de complication de NF et déterminer la nécessité d'une hospitalisation dans le service d'oncologie.

Dans l'étude marocaine Marrakech [41] était menée sur des malades hospitalisées en réanimation, le score de MASCC était calculé rétrospectivement et qui était supérieur ou égale \geq à 21 chez 40% des cas, et il était < 21 chez 60% des cas, avec un pronostic péjoratif.

Dans notre étude le score de MASCC était <21 chez (66,7%) patients, dont (44,4%) ont été hospitalisée dans le service d'oncologie et (22,2%) malades ont refusé l'hospitalisation d'où leur complications de NF et progression défavorable vers le décès. Alors que chez (33,3%) des malades le score MASCC était \geq 21 et n'ont pas hospitalisé.

Notre étude est proche de l'étude Marrakech [28].



3. L'antibiothérapie

Dans l'étude Blida [53], les patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste à base bêta-lactamines en monothérapie dans 76 % (Cefotaxime ou ceftriaxone et en bithérapie avec fluoroquinolone dans 34 % des cas.

Dans l'étude tunisienne Sfax [54], une bithérapie à base de Ceftazidime et Amikacine ou Fluoroquinolone a été prescrite dans 88,7% des cas.

Dans l'étude marocaine Rebat [5], tous les patients avaient reçu une antibiothérapie probabiliste à base de : Bêta-lactamines en monothérapie dans 92% des cas et une association de Bêtalactamines + aminoside dans 8% des cas.

Dans notre étude une double antibiothérapie probabiliste a été prescrite chez tous les malades, type : bêtalactamine en association avec et un aminoside chez (11,1%) des cas ou quinolone chez (11,1%) des cas, associé à Flagyl chez (77,8%) des cas. Nos résultats se rapprochent aux autres études, sauf pour le Flagyl qui est spécifique à notre étude à cause de la fréquence de diarrhée présentée par notre population, pour lutter contre les germes anaérobies.

4. Le traitement non spécifique

- **Traitement adjuvant** ; l'utilisation des traitements adjuvants tel que les corticoïdes à forte dose et les IPP augmentent le risque infectieux par le billet d'immunodépression et la diminution de l'acidité gastrique qui favorise la pullulation microbienne respectivement.

Dans notre étude chez 04 malades une corticothérapie a été utilisée et chez 06 malades les IPP ont été utilisées ce qui rejoint avec la littérature

5- Les facteurs de croissance

Dans la littérature les FDC ont un rôle dans la prévention primaire si le risque de chimiothérapie est > 20%, la réduction des doses de chimiothérapie liée à la neutropénie est une pratique courante en cas de NF.

Dans l'étude Blida [53], tous les patients avaient reçu les facteurs de croissance (G-CSF) soit 100% en prévention secondaire.

Dans l'étude Rebat [5], 30% des patients avaient reçu les FDC en prévention secondaire.



Dans l'étude tunisienne Sousse [55], 65% des malades avaient reçu les FDC en prévention secondaire.

Dans notre étude, (88,8%) malades avaient reçu des FDC type Neupogène en prévention secondaire et(11,1%) parmi eux en double prévention primaire et secondaire et (11,1%) uniquement en prévention primaire, et cela selon le type de protocole qui ont utilisé à base de sels de platine et Adriamycine et Taxanes qui ont un risque important pour de NF vu que la poly chimiothérapie qui est à très haut risque.

V. L'évolution

1. La durée de NF

Dans l'étude Blida [53], la durée moyenne de la neutropénie était de 7 jours avec des extrêmes de 2–24 jours.

Dans l'étude Sfax [54], la durée moyenne de NF était à 05 jours qui est une durée courte de NF.

Dans l'étude marocaine rebat [5] la durée moyenne de NF était à 4,5 jours, courte durée.

Dans notre étude, la durée moyenne de la neutropénie était 6,5 jours, avec extrême de 1 jour et 28 jours, donc c'est une NP court et ça concorde aux autres études [5] [53] [54].

2. La rémission, complication ou décès

Dans l'étude Blida [53], 93% des malades avaient récupéré leurs neutropénies

Dans l'étude Sfax [54], 90,89% des malades ; l'évolution était favorable sous traitement.

Dans l'étude Rebat [5] l'évolution était favorable dans 97% et les 03% sont décédés par un état de choc.

Dans notre étude chez (56%) des malades l'évolution était favorable, alors que (33%) malades l'évolution était défavorable vers le décès à cause de leur mauvais états générale à l'admission avec un score de MASCC < 21.

3. La mortalité



TABLEAU 23 : COMPARAISON DE MORTALITE

L'étude	Notre étude	Blida [53] (Algérie) 2021	Rebat [5] (Maroc) 2019	Sfax [54] (Tunisie) 2015
Le taux de mortalité	33,3%	7%	3%	9%

Le taux de mortalité est élevé par rapport aux autres études, il était à 33,3% et cela est peut être expliqué par :

- Le petit échantillon sur lequel on a travaillé.
- L'altération de l'état générale des malades à l'admission.
- La pandémie COVID19 qui a aggravé le pronostic de nos malades.

VI. Les limites de l'étude :

- Le grand nombre des dossiers à vérifier (1975 dossier), dossier par dossier et même vérification des inter-cures pour chaque cure de chimiothérapie.
- Le caractère de l'étude rétrospectif.
- La rareté des études sur la NF.
- Certains dossiers insuffisants des informations cliniques et paracliniques.
- Absence des investigations microbiologiques.
- La plupart des dossiers sont rédigées en espagnole ce que rend la recherche des informations difficile.
- Certains patients ont été traités hors le service oncologie médicale de Ouargla.
- L'absence d'une base des données numérique comprenant les données sur les patients, ce que nous oblige à rechercher par les méthodes classiques dans les archives.
- Le petit nombre de notre population d'étude rend difficile la comparaison avec les autres études.

VII. Recommandations et perspectives

- Un examen clinique minutieux et paraclinique avant tout administration d'une chimiothérapie.



- Création une fiche d'exploitation aux niveaux des urgences pour aider les prochaines études.
- L'éducation de chaque malade sous chimiothérapie et information sur les signes d'infection,
- La bonne hygiène en ambulatoire et intra hospitalière des patients en neutropénie.
- L'isolement des malades en neutropénie fébrile stade IV.
- La formation du personnel soignant sur les facteurs de risque de complication de NF.
- Création des bases des données numériques pour l'archivage des dossiers.
- Proposer des études plus approfondies pour meilleur compréhension et maîtrises des facteurs de risque de NF.

CONCLUSION





CONCLUSION

La NF est une complication grave chez les patients sous chimiothérapies anticancéreuses. Afin de mieux connaître les facteurs de risque nous avons mené cette étude, dont l'objectif initial est de d'évaluer les facteurs de risque et les critères de gravité de cette neutropénie fébrile.

Notre étude nous a permis de décrire les facteurs de risque présents chez les patients suivis pour tumeur solide et présentent une NF que sont : l'âge peu avancée (60 ans), le sexe féminin, les comorbidités (HTA, diabète, hypothyroïdie, insuffisance rénale), l'antécédent de NF, le protocole de chimiothérapie à base de selles de platine et Adriamycine et Taxanes, l'association à la radiothérapie, le mauvais état général des patients PS \geq 2, l'altération des barrières digestives par les diarrhées et cutanées par l'escarre et la cellulite.

La profondeur et la durée de la neutropénie, l'association à une anémie et thrombopénie, le type de l'infection virale COVID19, la prescription de corticoïde et les IPP, les signes de gravité représentés par l'état de choc sont des critères de gravités qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.


Nos résultats concordent à la littérature dans la majorité des facteurs de risque et critères de gravités, malgré le nombre limité de notre population, mais le taux de mortalité est élevé, ce qui nous oblige à intensifier les moyens de prise en charge curative (ATB et FDC curatif) et préventif (mesures d'hygiène et FDC préventif).





BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Macaire, « Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites », p. 129, 2020.
- [2] J. Valero, « La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire est-elle possible ? Étude de pratique auprès des médecins généralistes de la région Rhône Alpes Auvergne. ».
- [3] D. L. Badertscher, H. Damak, et L. Mercier, « Prise en charge de la neutropénie fébrile », *Rev. MÉDICALE SUISSE*, p. 5, 2016.
- [4] F. Blot, B. Leclercq, et G. Nitenberg, « Infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos en oncohematología », *EMC - Anest.-Reanim.*, vol. 27, n° 2, Art. n° 2, janv. 2001, doi: 10.1016/S1280-4703(01)71809-9.
- [5] M. R. YAHIA, « LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE CHIMIO-INDUITE », *Exp. Serv. Oncol. Médicale À Hopital Molitaire Moulay Ismail Meknès À Rebat Maroc*, vol. 151, p. 10, févr. 2019.
- [6] W. T. Hughes *et al.*, « 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 34, n° 6, p. 730-751, mars 2002, doi: 10.1086/339215.
- [7] « Infection : définition, les différents types, traitements », 10 septembre 2022. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2646159-infection-definition-differents-types-traitement-antibiotiques/> (consulté le 11 septembre 2022).
- [8] J. Sophie, « Parcours de soins du patient en neutropénie fébrile sous chimiothérapie pour hémopathie maligne : rôle du médecin généraliste », p. 106, 2019.
- [9] F. Blot, « Pronostic des infections en oncologie », *Réanimation*, vol. 12, n° 3, Art. n° 3, mai 2003, doi: 10.1016/S1624-0693(03)00048-3.
- [10] C. Hamel, « Le traitement des urgences oncologiques (3e partie) – Neutropénie fébrile, syndrome de lyse tumorale, diarrhée et vomissements réfractaires », *Pharmactuel*, vol. 44, n° 3, Art. n° 3, 2011, Consulté le: 11 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/821>
- [11] M. S. Aapro *et al.*, « 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours », *Eur. J. Cancer*, vol. 47, n° 1, Art. n° 1, janv. 2011, doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013.
- [12] CeMIR - Collège des enseignants de médecine intensive-réanimation, *Référentiel Collège de Médecine intensive, réanimation, urgences et défaillances viscérales aiguës ECNi / R2C*, Elsevier / Masson.
- [13] E. Voog *et al.*, « Factors That Predict Chemotherapy-Induced Myelosuppression in Lymphoma Patients: Role of the Tumor Necrosis Factor Ligand-Receptor System », *J. Clin. Oncol.*, vol. 18, n° 2, Art. n° 2, janv. 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.325.
- [14] A. Aslani, R. C. Smith, B. J. Allen, N. Pavlakakis, et J. A. Levi, « The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity », *Cancer*, vol. 88, n° 4, Art. n° 4, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000215)88:4<796::AID-CNCR10>3.0.CO;2-P.

- 
- [15] G. H. Lyman, C. H. Lyman, O. Agboola, et Anc Study Group, « Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia », *The Oncologist*, vol. 10, n° 6, Art. n° 6, juin 2005, doi: 10.1634/theoncologist.10-6-427.
- [16] J. Goasguen, « Le polynucléaire. », université de Rennes, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://facmed.univ-rennes1.fr/resped/hemato/cc/fr/dossiers/polysf/polysf.htm>
- [17] M. Grange, « Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes », *Journal d'hématologie*, 2009.
- [18] I. Ray-Coquard *et al.*, « [Prognostic factors for febrile neutropenia] », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 93, n° 5, Art. n° 5, mai 2006.
- [19] C. Cordonnier *et al.*, « Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 36, n° 2, Art. n° 2, janv. 2003, doi: 10.1086/345435.
- [20] C. H. Tancrede et A. O. Andremont, « Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies », *J. Infect. Dis.*, vol. 152, n° 1, Art. n° 1, juill. 1985, doi: 10.1093/infdis/152.1.99.
- [21] G. P. Bodey, M. Buckley, Y. S. Sathe, et E. J. Freireich, « Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia », *Ann. Intern. Med.*, vol. 64, n° 2, Art. n° 2, févr. 1966, doi: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
- [22] Milpied N, « Fièvre chez le malade neutropénique ».
- [23] Y. Libert et F. Scotte, « Trouville sur Mer, le 26 mars 2010 », p. 24, 2010.
- [24] M. S. Lionakis et D. P. Kontoyiannis, « Glucocorticoids and invasive fungal infections », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 362, n° 9398, Art. n° 9398, nov. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5.
- [25] D. Mokart, A. Sannini, J.-P. Brun, et J.-L. Blache, « Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique », *Réanimation*, vol. 17, n° 3, Art. n° 3, mai 2008, doi: 10.1016/j.reurg.2008.01.010.
- [26] A. G. Freifeld *et al.*, « Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 52, n° 4, Art. n° 4, févr. 2011, doi: 10.1093/cid/cir073.
- [27] L. A. Kassah, « Neutropénie chimio-induite : profil bactériologique », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/506/26/3/99808>
- [28] J. Klastersky *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 18, n° 16, Art. n° 16, août 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
- [29] G. H. Lyman, D. C. Dale, et J. Crawford, « Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, n° 24, Art. n° 24, déc. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.05.002.
- [30] E. González-Barca *et al.*, « Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 18, n° 8, Art. n° 8, août 1999, doi: 10.1007/s100960050345.

- 
- [31] M. Davis, « Gender differences in p-glycoprotein: drug toxicity and response », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 26, Art. n° 26, sept. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.01.9232.
- [32] D. Metcalf, « Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? », *Blood*, vol. 82, n° 12, Art. n° 12, déc. 1993.
- [33] P. Savvides, N. Terrin, J. Erban, et H. P. Selker, « Development and validation of a patient-specific predictive instrument for the need for dose reduction in chemotherapy for breast cancer: a potential decision aid for the use of myeloid growth factors », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 11, n° 5, Art. n° 5, mai 2003, doi: 10.1007/s00520-003-0442-z.
- [34] J. H. Silber, M. Fridman, R. S. DiPaola, M. H. Erder, M. V. Pauly, et K. R. Fox, « First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 7, Art. n° 7, juill. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.7.2392.
- [35] I. Ray-Coquard *et al.*, « Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elypse 1 Study Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 9, Art. n° 9, sept. 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2840.
- [36] W. V. Kern *et al.*, « Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 24, n° 2, Art. n° 2, févr. 2005, doi: 10.1007/s10096-005-1278-x.
- [37] M. Merad-Taoufik, « Neutropénie fébrile aux urgences », *J. Eur. Urgences*, vol. 20, n° 1, Art. n° 1, mars 2007, doi: 10.1016/j.jeur.2007.04.004.
- [38] Pr. René-Jean, « Mucite bucco pharyngé et traitement anti cancéreux », [En ligne]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?sxsrf=ALiCzsaug6-vlBDicwF3e0TwfGDz5EQOjA:1662889593293&q=Mucite+bucco+pharyng%C3%A9+et+traitement+anticanc%C3%A9reux+\(Centre+de+Haute+%C3%89nergie,+Nice\)+Document+r%C3%A9alis%C3%A9+avec+le+soutien+de+l%27AFSOS&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwjr5Yi8uoz6AhWKPewKHY__AVMQBSgAegQIARA6&biw=1242&bih=597&dpr=1.1](https://www.google.com/search?sxsrf=ALiCzsaug6-vlBDicwF3e0TwfGDz5EQOjA:1662889593293&q=Mucite+bucco+pharyng%C3%A9+et+traitement+anticanc%C3%A9reux+(Centre+de+Haute+%C3%89nergie,+Nice)+Document+r%C3%A9alis%C3%A9+avec+le+soutien+de+l%27AFSOS&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwjr5Yi8uoz6AhWKPewKHY__AVMQBSgAegQIARA6&biw=1242&bih=597&dpr=1.1)
- [39] E. Masson, « Management of the pulmonary complications of haematological malignancy », *EM-Consulte*, 11 septembre 2022. <https://www.em-consulte.com/article/208457/management-of-the-pulmonary-complications-of-haema> (consulté le 11 septembre 2022).
- [40] H. Giamarellou et A. Antoniadou, « Infectious complications of febrile leukopenia », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 15, n° 2, Art. n° 2, juin 2001, doi: 10.1016/s0891-5520(05)70156-2.
- [41] Fatima LAGROUBOU, « Les neutropénies fébriles en réanimation », [En ligne]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2020/these84-20.pdf>
- [42] E. A. Sickles, W. H. Greene, et P. H. Wiernik, « Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients », *Arch. Intern. Med.*, vol. 135, n° 5, Art. n° 5, mai 1975.
- [43] J. Klastersky *et al.*, « Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines † », *Ann. Oncol.*, vol. 27, p. v111-v118, sept. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw325.

- 
- [44] K. Neemann et A. Freifeld, « Clostridium difficile–Associated Diarrhea in the Oncology Patient », *J. Oncol. Pract.*, vol. 13, n° 1, Art. n° 1, janv. 2017, doi: 10.1200/JOP.2016.018614.
- [45] S. André *et al.*, « Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 14, n° 2, Art. n° 2, 2010, doi: 10.1186/cc8972.
- [46] A. R. Mato *et al.*, « Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours », *Cancer Biol. Ther.*, vol. 9, n° 8, Art. n° 8, avr. 2010, doi: 10.4161/cbt.9.8.11270.
- [47] A. Filali, « Du sepsis au choc septique », p. 21, 2016.
- [48] W. V. Kern, A. Cometta, R. De Bock, J. Langenaeken, M. Paesmans, et H. Gaya, « 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.*, vol. 341, n° 5, Art. n° 5, juill. 1999, doi: 10.1056/NEJM199907293410502.
- [49] K. V. I. Rolston, « Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 40 Suppl 4, p. S246-252, avr. 2005, doi: 10.1086/427331.
- [50] Pr. Sébastien Couraud et al, « Soins de support et nutrition Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique », p. 69.
- [51] H. Hakim, P. M. Flynn, K. M. Knapp, D. K. Srivastava, et A. H. Gaur, « Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 31, n° 9, Art. n° 9, sept. 2009, doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6.
- [52] W. BENAHCENE, « APLASIE MEDULLAIRE FEBRILE », Centre EMIR ABDELKADER Service d'Oncologie Médicale, 2012.
- [53] N. Heba, Z. Derbouz, I. Kidri, et A. Bounedjar, « Les neutropénies fébriles chimio-induites : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques », *J. Fac. Médecine Blida*, p. 17-19, 2021.
- [54] M. Safia, A. Khanfir, S. Maalej-Mezghani, A. Hammami, et M. Frikha, « les neutropénies fébriles chimio-induites: a propos de 186 épisodes aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques chemotherapy-induced febrile neutropenia : about 186 episodes clinical, microbiological therapeutic characteristics », *Tunis. Med.*, vol. 93, p. 6, 2015.
- [55] E. Masson, « Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes : Profil clinique, microbiologique et thérapeutique », *EM-Consulte*, 11 septembre 2022. <https://www.em-consulte.com/article/152282/les-neutropenies-febriles-chimio-induites-a-propos> (consulté le 11 septembre 2022).



ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE A

TABLEAU 24 : SCORE DE SOFA

Score de SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg	≥ 400	< 400	<300	< 200 et ventilation mécanique	<100 et ventilation mécanique
Neurologique Score de Glasgow	15	14 - 13	12 – 10	9 – 6	<6
Cardiovasculaire PAM ou nécessité d'administrer les vasopresseurs	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 µg/kg /min Dobutamine Toute dose	Dopamine >5 µg/kg/min ou adrénaline ≤0,1 µg/kg/min ou noradrénaline ≤ 0,1 ug/kg/min	Dopamine > 15 µg/kg/min ou adrénaline > 0,1 µg/kg/min ou noradrénaline > 0,1 ug/kg/min
Hépatique Bilirubine (mg/dl)(µmol/l)	< 0,1 (< 20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (> 204)
Coagulation plaquette x 10 ³ /µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	<20
Rénale Créatinine mg/dl ou (µmol/l) ou diurèse	< 1,2 (< 110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) ou (< 500ml/j)	>5,0 (>440) ou (<200ml/j)

ANNEXE B

Le questionnaire

N° de dossier :

Nom et prénom :

Age :

Sexe: féminin

masculin

Les comorbidités :

Diabète

Cardiopathie

Insuffisance hépatique

Insuffisance rénale

Pneumopathie chronique

Autre :

Les antécédents:

Personnel:

Antécédent de NFCI : oui non

1ère épisode de NF : oui non

Chimiothérapie : Adjuvante neo-adjuvante métastatique

1ère cure >1ère cure

Le type de protocole :

Tumeurs solides	Le type de protocole

Radiothérapie : oui non

Chirurgie : oui non

Stade : 1 2 3 4

Localisation secondaire :

Poumon pleurale os ate

Foie tube digestive cérébrale autre

Délai CHT-admission : j1-j8 j8-j15 j15-j21 j21-j28

La clinique :

T°C : <36 38-39,9 >ou=40

PA mm hg : <140/90 >140/90 hypotension



Score de Glasgow: <8 8-12 >12

Sepsis :

État de choc :

Fièvre isolée: oui non

PS: 1 2 3 4

Signes associées :

Déshydratation :

Digestifs :

Douleur abdominale :

Nausées: grade 1 grade 2 grade 3

Les vomissements: grade 1 grade 2 grade 3

grade 4 grade 5

Diapnée: grade 1 grade 2 grade 3

grade 4 grade 5

Mucite : grade 1 grade 2 grade 3

grade 4 grade 5

Respiratoires:

Détresse respiratoire Taux Dyspnée thoracique

ORL: Gingivostomatite Angine ADP Epitaxis

Otalgie

Cutané muqueuses: Cellulite Infection du cathéter

Furonculose

Urinaires:

Hamaturée

Dysurie

Brulure mictionnel

Hémorragiques: purpura ecchymose

Neuro-méningés:

Céphalée

Syndrome méningée

Signes de localisation

Autre signe :

Autre foyer infectieuse



ECG: oui non

Trouble électrique: oui non

La biologie :

PNN (G/L): 2- 1,5 1,5-1 1-0,5 0,5-0,1 <0,1

Grade 1 2 3 4

Durée de la NF : <4J 4-7J 7-15j 15-21J >21J

Hg:<8g/dl >8g/dl

Taux de plaquettes (10³/mm³):

>150 100 -150 100-50 <50

CRP (mg/l): <6 > 6

Procalcitonine (ng/l): <0,5 0,5-10 10 -50 >50

VS accélérée : oui non

Examens bactériologiques:

Positif : oui non

Hémoculture :

ECBU

PL

Prélèvement locale (cathéter, cutanée)

Troponine : <19 >19

Le germe identifié :

BGN: oui non

CGP : oui non

Anaérobie

Candida albicans

Aspergillose

Germe non déterminé

Bilan rénale perturbé : oui non

Bilan hépatique perturbé : oui non

Sérologie virale:

HBV

HCV

HIV

Covid 19

PCR covid19:

positive

négative

Tableaux : bilan radiologique

Bilan radiologique	Lésion trouvé radiologiquement			
	Oui	Non	Oui	Non
Télé thorax				
Échographie abdomino- pelvien				
TDM thoraco –abdomino- pelvien				
IRM				
Écho- cardiographie				

Tableaux : le traitement prescrire

Le traitement	La dose	La durée	La tolérance
Antibiotique			
Antifongique : Flucunasole			
Autre antifongique			
Antipyrétique			
Antiémétique			
Antidiarrhéique			
Corticoides			
Autre			



Tableaux : facteur de croissance

Le facteur de croissance	Prévention		Dose	Durée	Changer le facteur
	I	II			
Neupogen (filgrastim)(P)					

Score de MASSC: <21 >21

Hospitalisation

Hospitalisation en réanimation

Évolution :

Rémission sans séquelles

Rémission avec séquelles

Décès





DOKKAR Ibtissam



FACTEURS DE RISQUE ET CRITERES DE GRAVITE DES NEUTROPENIES FEBRILE CHIMIO INDUITE DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE L'EPH MOHAMED BOUDIAF Ouargla Pendant 02 Ans 2020-2021

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

RÉSUMÉ

Introduction : La neutropénie fébrile chimio-induite est une urgence diagnostique et thérapeutique en oncologie médicale, nécessitant la détermination des facteurs de risque et les critères de gravité afin de mettre en route un traitement curatif d'urgence et prévenir la survenue d'autres épisodes.

Matériels et méthode : notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive rapportant une série de 09 patients suivis pour des tumeurs solides au sein de service d'oncologie médicale Ouargla, sur une période de 02 ans, allant de Janvier 2020 au Décembre 2021.

Résultats : Parmi 81 patients ayant une neutropénie, 09 patients avaient présentés une NF (11,1%), l'âge moyen était de 60ans, et un sexe ratio de 0,28. Un antécédent de NF été présente chez 04 malades (44,4%) dont la pathologie néoplasique était dominée par les tumeurs de sein chez 03 malades (33%) et tumeurs coliques chez 03 malades (33%), tous ces malades étaient au stade 3 ou 4 de la maladie cancéreuse. Les protocoles de chimiothérapie responsable de NF sont à base de sels de platine chez 04 malades suivis d'Adriamycine et Taxane chez 05 malades. La fièvre était présente chez 08 malades tandis qu'un seul a présenté une hypothermie avec état de choc, le taux de PNN était $<0,5G/L$ chez 06 malades(66,7%), la durée moyenne de la NF était de 6,5 jours, le score de MASSC était < 21 chez 06 malades(66,6%), et la double ATB était prescrite chez tous les patients, les FDC étaient prescrits chez 08 patients (88,8%), chez 05 malades(55,5 %) y'a eu une récupération alors que chez 03 (33,3%) l'évolution était défavorable.

Conclusion : malgré le taux faible de notre population, nos résultats concordent, à la littérature, mais le taux de mortalité était élevé probablement en rapport avec la pandémie COVID19 et les particularités géographiques du grand sud algérien responsable de retard de consultation; d'où l'intérêt d'intensifier les moyennes de diagnostic et prévention.

Mots clés : Neutropénie fébrile, chimiothérapie, facteurs de risque, critères de gravité, facteurs de croissance.

Encadreur : Dr FIZI Hanina

Année universitaire
2021-2022