

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

Masmoudi Safia¹, Afef Khanfir¹, Smida Maalej-Mezghani², Adnen Hammami², Mounir Frikha¹

1- Service d'oncologie médicale CHU Habib Bourguiba - Sfax Tunisie

2- Laboratoire de Microbiologie - CHU Habib Bourguiba - Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

Prérequis : Un des principaux effets secondaires des thérapeutiques antiprolifératives est leur toxicité médullaire. Cette toxicité est particulièrement importante sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie. La fièvre au cours de ces épisodes de neutropénie est une complication fréquente mais reste d'origine indéterminée dans 60% des cas. C'est une urgence médicale en raison des risques évolutifs rapides et d'une augmentation significative de la mortalité pouvant atteindre 10%. C'est pour cela que ces épisodes doivent être prévenus et traités en priorité par une antibiothérapie empirique et large en tenant compte de l'écologie bactérienne de chaque hôpital.

But : Rapporter les particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de la neutropénie fébrile (NF) chimio-induite.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 186 épisodes de NF chimio-induites chez 136 patients qui ont été suivis au service de carcinologie médicale de Sfax pour des tumeurs solides et des lymphomes durant la période du 1er janvier 2006 jusqu'au 31 décembre 2010. Nous avons inclus dans notre étude uniquement les épisodes traités en hospitalisation.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 40 ans avec un sexe ratio de 0,97. La pathologie néoplasique sous-jacente était dominée par les tumeurs solides dans 86,02%. Le délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile était de 11 jours. La durée moyenne de la neutropénie était de 5 jours. 24,2% avaient un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) <100/mm³. La fièvre était cliniquement documentée dans 33,87%. Les foyers ORL étaient prédominants (38,46%) avec essentiellement une mucite (50%). Dans 17,2% des cas, la fièvre était microbiologiquement documentée avec isolement des germes dans 76,46% des cas dans les hémocultures. Les bacilles à Gram négatif (BGN) ont représenté la majorité des germes isolés dans les différents prélèvements dans 66,66% des cas. Les entérobactéries étaient les plus fréquents dominées par *Klebsiella* spp, suivies par *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* occupait le 2ème rang après les entérobactéries (21,21%). Les cocci à Gram positif (CGP) étaient retrouvés dans 24,24% des cas avec au premier lieu *Staphylococcus aureus*. L'antibiothérapie empirique de 1ère ligne avait associé dans 88,7% des cas la ceftazidime et l'amikacine ou une fluoroquinolone qui a permis d'avoir une efficacité de 72,12%. Le taux du décès imputable à l'infection dans notre série était de 9,14%.

Conclusion : Nos résultats concordent avec les données de la littérature concernant la durée courte de la neutropénie, l'origine de la fièvre et la mortalité mais notre épidémiologie bactérienne est différente de celle de la littérature où actuellement il y a prédominance de CGP contrairement à notre service où prédominent les BGN. Ainsi la prescription d'une antibiothérapie empirique doit tenir compte des particularités épidémiologiques et écologiques propres à chaque pays, à chaque hôpital voire à chaque service.

Mots-clés

Fièvre, neutropénie, chimiothérapie, infection, antibiotique, bactériologie

SUMMARY

Background: One of the major side effects of anti-proliferative treatment is their medullary toxicity. This toxicity is particularly important in neutrophils and leads to a neutropenia. Fever during these episodes of neutropenia is a frequent complication but remains of indeterminate origin in 60% of cases. It's a medical emergency because of rapid evolution and a significant increase in mortality up to 10%. Thus, these episodes should be prevented and treated in priority with an empiric and large spectrum antibiotherapy, taking into account the bacterial ecology of each hospital.

Aim: The aim of this study was to determinate the clinical, therapeutic and evolutive characteristics of febrile neutropenia (FN).

Methods: This retrospective study concerned 186 episodes of FN in 136 patients treated for solid tumors and lymphoma in the department of medical oncology of Sfax from January 2006 to December 2010.

Results: Mean age was 40 years (1 to 81) and sex ratio at 0.97. They were treated mainly solid tumors in 86.02%. Median time to onset of FN was 11 days and the mean duration of neutropenia was 5 days. 24.2% had a neutrophil count (ANC) <100/mm³. Fever was clinically documented in 33.87%. Patients have mainly ORL clinical manifestations (38.46%) and specially mucositis (50%). Only 17.2% of cases were microbiologically documented and a bacteria was isolated in 76.46% of them in blood cultures, Gram-negative bacilli (GNB) accounted for the majority of organisms isolated in different samples in 66.66% of cases. Enterobacteriaceae were the most frequent dominated by *Klebsiella* spp, followed by *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* ranked second after the Enterobacteriaceae (21.21%). The Gram-positive cocci (GPC) were found in 24.24% mainly *Staphylococcus aureus*. The first line of empirical antibiotic therapy was associated in 88.7% of ceftazidime and amikacin or a fluoroquinolone that has to have an efficiency of 72.12%. The rate of death due to infection in our series was 9.14%.

Conclusion: Our results are consistent with data in the literature concerning the short duration of neutropenia, causing fever and mortality, but our bacterial epidemiology is different from the current literature, where there is a predominance of CGP unlike our predominantly the BGN. And prescribing empiric antibiotic therapy must take into account the epidemiological and ecological particularities of each country, each hospital or each department.

Key-words

Fever, neutropenia, chemotherapy, infection, antibiotic, bacteriology

L'un des facteurs limitants de la chimiothérapie (CT) anti-cancéreuse est la survenue d'une toxicité hématologique. Cette toxicité est particulièrement importante sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie. La fièvre au cours de ces épisodes de neutropénie est une complication fréquente avec une incidence voisine de 6 à 8 % suite à une chimiothérapie conventionnelle et pouvant aller jusqu'à 40% chez les patients recevant une chimiothérapie intensive [1] mettant en jeu le pronostic vital et constitue donc une urgence thérapeutique.

La neutropénie fébrile (NF) est définie communément par un nombre de PNN en valeur absolue inférieur à 500 éléments/mm³ ou inférieur à 1000 éléments/mm³ avec une décroissance attendue à moins de 500 dans les 48 heures (h), et une température supérieure à 38,3°C lors d'une prise unique ou supérieure ou égale à 38°C lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 1h ou encore inférieure ou égale à 36°C [2, 3].

Les épisodes de NF sont classés selon la classification internationale [4]:

Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) : Elles correspondent à la présence d'un ou plusieurs micro-organismes accompagnés ou non de foyers infectieux cliniques. Elles sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies/fongémies, et les foyers infectieux périphériques microbiologiquement documentés. Les fièvres cliniquement documentées (FCD) : Elles sont définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation.

Les fièvres d'origine inexpliquées (FOI) : Elles correspondent à la présence d'une fièvre récente et isolée, en l'absence de foyer clinique après un examen clinique minutieux et en l'absence de germe isolé après des prélèvements réalisés d'une façon systématique.

Le but de notre travail est de rapporter les particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de la NF chimio-induite.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 186 épisodes de NF chimio-induites chez 136 patients qui ont été suivis au service de carcinologie médicale de Sfax pour des tumeurs solides et des lymphomes durant la période du 1^{er} janvier 2006 jusqu'au 31 décembre 2010 (un même patient a pu faire l'objet de plusieurs inclusions du fait d'épisodes distinctes de NF, à l'occasion d'hospitalisations différentes).

Nous avons inclus dans notre étude uniquement les épisodes traités en hospitalisation. Il s'agissait des patients :

Ayant un taux de PNN < 500 éléments /mm³ plus au moins associé à des signes de gravité (une instabilité hémodynamique, saignement, déshydratation, trouble neurologique, infection du cathéter, cellulite). Fragiles (sujet âgé ou des enfants).

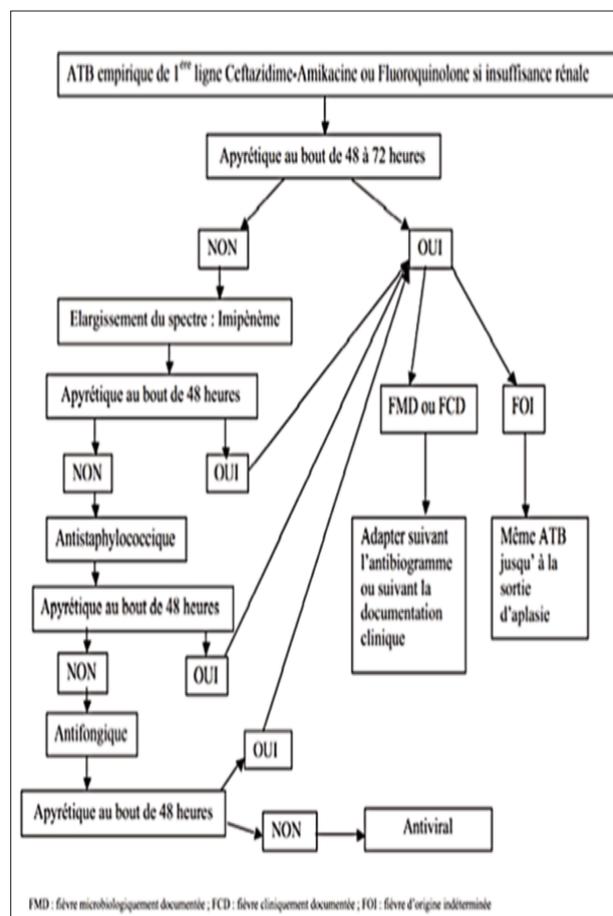
Ayant un taux de PNN entre 500 et 1000 éléments /mm³ avec des conditions socio-économiques et un éloignement géographique ne permettant pas un traitement ambulatoire.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux selon une fiche préalablement établie permettant de préciser les données épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives des épisodes de NF. Tous les patients ont eu au moins une

hémoculture (HC) sur milieu aérobie, un examen cyto bactériologique des urines et d'autres prélèvements périphériques orientés selon la clinique. La radiographie thoracique a été réalisée chaque fois qu'il a été possible.

Les épisodes de NF ont été classés selon la classification internationale [4]. Notre conduite thérapeutique est illustrée par la figure (1). Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) étaient prescrits en curatif chez les enfants, les sujets âgés, ou en cas de signes de gravité ou en cas de neutropénie profonde et prolongée.

Figure 1 : conduite thérapeutique devant une NF en dehors de toute orientation clinique



RÉSULTATS

L'âge moyen des patients était de 40 ans (1 et 81 ans). Soixante seize malades étaient de sexe féminin et 60 étaient de sexe masculin avec un sex ratio de 0,97. Vingt trois patients avaient des antécédents médicaux représentés essentiellement par le diabète et l'hypertension artérielle. La pathologie néoplasique sous jacente était dominée par les tumeurs solides dans 86,02% essentiellement du sein et du cavum. 78,5% des malades avaient un bon état général (OMS=1) avant le début de la chimiothérapie qui était indiquée dans un but palliatif dans 49,46% des cas et curatif dans 50,54% des cas. Neuf malades (4,83%) étaient traités par une radio-chimiothérapie

concomitante et 7 malades avaient un envahissement médullaire avant le début de l'épisode. Un traitement préventif par des FCH et des bains de bouche aux antifongiques étaient prescrits dans respectivement, 10,2% et 100% des cas. Le délai moyen de survenue de la neutropénie fébrile était de 11 jours (extrêmes de 2 et 21 jours). 76,5% des patients avaient présenté un seul épisode et la majorité des épisodes étaient survenues en ambulatoire (82,25%) dont la première cure était la plus pourvoyeuse de NF (41,93%) quelque soit le protocole de CT. 74,73% des épisodes étaient survenus entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour par rapport à J1 de la CT ce qui correspondait au Nadir. Sur le plan clinique, la fièvre avait une moyenne à l'admission de 39°C avec des extrêmes de 38°C à 41°C, associée à des frissons dans 19 épisodes (10,21%) et un ou plusieurs signes cliniques de gravité à l'admission dans 68 épisodes (36,55%). Le foyer ORL était le plus fréquemment observé dans notre étude dans 40 épisodes (38,46) dominé par la mucite dans 50% des cas. Quinze malades (8,06%) avaient un site implantable et 8,6% avaient une sonde (gastrique, vésicale ou autres...) avant la survenue de l'épisode de NF. Sur le plan biologique, dans 91,95% de cas le taux de PNN était inférieur à 500/mm3. La neutropénie était isolée dans 12,38% des cas, alors que dans 55,36% des cas la toxicité hématologique concernait les 3 lignées. Sur le plan microbiologique, il s'agissait d'une FCD dans 33,87% des cas, d'une FOI dans 48,93% des cas et d'une FMD dans 17,2% des cas avec isolement des germes essentiellement dans les HC (76,46%). Tableau (1).

Tableau 1 : Répartition des FMD en fonction du site d'isolement des germes

Site de prélèvement	Nombre	Pourcentage (%)
Sang	26	76,46
Urine	5	14,70
Cutanéo-muqueux	2	5,90
Selles	1	2,94
Total	34	100

FMD : fièvre microbiologiquement documentée

Les BGN ont représenté la majorité des germes isolés dans les différents prélèvements (HC, ECBU ou autres...) dans 66,66% des cas (Tableau 2). Les entérobactéries étaient les plus fréquents dominées par *Klebsiella spp*, suivies par *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) occupait le deuxième rang après les entérobactéries. Quatre souches d'entérobactéries étaient résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Les sept *P. aeruginosa* étaient sensibles aux fluoroquinolones (FQ), à la ceftazidime et à la pipéracilline-tazobactam. Une seule souche parmi les sept était résistante à l'imipénème. Les CGP étaient retrouvés dans 24,24% des cas avec essentiellement *Staphylococcus aureus* dans 9,1% des cas sensibles tous à la méticilline. Alors qu'une souche de *Staphylococcus hominis* était retrouvée. Elle était résistante à la méticilline. La sensibilité des différents germes est illustrée dans les tableaux (3), (4) et (5).

Sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie de première ligne associant ceftazidime et amikacine ou FQ a été prescrite dans 88,7% des cas. L'antibiothérapie de 1^{ère} ligne était jugée efficace par obtention

de l'apyrexie dans 127 épisodes (68,28%) avec un délai moyen de 36h. Cette apyrexie était obtenue essentiellement avec l'association de ceftazidime + amikacine ou FQ avec un succès de 72,12%. Une antibiothérapie de 2^{ème} ligne a été prescrite dans 24,19% (45 épisodes). Il s'agissait d'une association d'imipénème et d'amikacine ou de FQ dans 91,20% des cas. Cette antibiothérapie de 2^{ème} ligne était jugée efficace par l'obtention de l'apyrexie au bout de 24 à 48h dans 29 épisodes parmi les 45 (64,44%). Quatre épisodes parmi ces 29 étaient microbiologiquement documentés dont les germes isolés étaient sensibles à l'antibiothérapie de 2^{ème} ligne. Dans 3 cas (75%), le germe était résistant à l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne. Une antibiothérapie de 3^{ème} ligne était prescrite dans 15 épisodes (8,06% des cas). Il s'agissait d'un anti-staphylococcique prescrit dans la majorité des cas par voie générale et il s'agissait le plus souvent (86,68%) d'un glycopeptide. Cette antibiothérapie de 3^{ème} ligne était jugée efficace par l'obtention de l'apyrexie au bout de 24 à 48 heures dans 9 épisodes parmi les 15 (60%). Quatre parmi ces 9 épisodes étaient microbiologiquement documentés avec isolement de CGP qui étaient tous résistants à l'antibiothérapie de 2^{ème} ligne. Dans quatre parmi les 6 épisodes où l'apyrexie n'a pas été obtenue au bout de 48 heures après une antibiothérapie de 3^{ème} ligne, un antifongique a été prescrit en 4^{ème} ligne. Deux malades étaient décédés avant de débiter cette prescription. L'antifongique prescrit en 4^{ème} ligne était jugé efficace par l'obtention de l'apyrexie au bout de 48 à 72 heures dans 3 parmi les 4 épisodes (75%). Le FCH était prescrits en curatif dans 26,88%.

Sur le plan évolutif, la durée moyenne de la neutropénie était de 5 jours avec des extrêmes entre 2 et 21 jours. Le succès thérapeutique total était obtenu dans 169 épisodes (90,86%) avec ou sans modification du traitement antibiotique de 1^{ère} ligne. Le taux de mortalité imputable à l'infection était de 9,14%.

Tableau 2 : Répartition des différents agents bactériens isolés dans les différents prélèvements

infections	Type de germe	Nombre	Pourcentage (%)
BGN	<i>Klebsiella spp</i>	6	18,18
	<i>E. coli</i>	5	15,15
	<i>P. aeruginosa</i>	7	21,21
	Autres	4	12,12
CGP	<i>S. aureus</i>	3	9,10
	SNC	1	3,02
	Streptocoques	3	9,10
	Entérocoques	1	3,02
polymicrobiennes		3	9,10

BGN : bacille à Gram négatif, CGP : cocci à Gram positif, E : Escherichia, P : pseudomonas, S : staphylococcus, SNC : staphylocoque à coagulase négative

Tableau 3 : Etude de la sensibilité des BGN isolées dans les HC aux différents antibiotiques (résultat en nombre de souches sensibles)

	<i>Salmonella</i> Kuntucky** (1 souche)	<i>E. coli</i> (dont 1 BLSE*) (4 souches)	<i>K. pneumoniae</i> (5 souches)	<i>K. oxytoca</i> (dont 1 BLSE*) (2 souches)	<i>P. aeruginosa</i> (6 souches)	<i>Alcaligenes</i> <i>xylooxidans</i> (1 souche)	<i>Acinetobacter</i> <i>baumanii</i> (1 souche)
Amox- Ac clav	0	1	3	1	0	0	0
Ticar- Ac clav	0	1	3	1	6	1	0
Pipéra-Tazo	0	3	5	2	6	1	0
Céfotaxime	0	3	5	1	0	0	0
Ceftazidime	0	3	5	1	6	1	0
Imip	1	4	5	2	5	1	0
Amik	1	4	5	1	6	0	1
FQ	0	3	5	2	6	0	1

*Résistance aux céphalosporines de 3ème génération par mécanisme BLSE

** Résistance aux céphalosporines de 3ème génération par un mécanisme autre que BLSE

Amox : amoxicilline, Ac-clav : acide clavulanique, Ticar : ticarcilline, Pipéra : pipéracilline, tazo : tazobactam, Imip : imipénème, Amik : amikacine, FQ : fluoroquinolones, E : Escherichia, K : klebsiella, P : pseudomonas, BLSE : bêta lactamase à spectre étendu

Tableau 4 : Etude de la sensibilité des CGP isolées dans les HC aux différents antibiotiques (résultat en nombre de souches sensibles)

	<i>S. aureus</i> (3 souches)	<i>S. hominis</i> (1 souche)	Strep groupe A (1 souche)	Pneumocoque (2 souches)
Ampicilline	0	0	1	2
Péni G / Amox	0	0	1	2
Oxacilline	3	0	1	2
Amikacine	3	1	1	2
Pristinamycine	3	1	1	2
Rifampicine	3	1	1	2
Céphalosporines	3	0	1	2
FQ	3	1	1	2
Glycopeptides (Vancomycine / teicoplanine)	3	1	1	2

Amox : amoxicilline, FQ : fluoroquinolones, Péni G : pénicilline G, S : staphylococcus, Strep : streptocoque

Tableau 5 : Etude de la sensibilité des bactéries responsables d'infection urinaire aux différents antibiotiques (résultat en nombre de souches sensibles)

	<i>E. coli</i> (3 souches)	<i>Enterobacter cloacae</i> (BLSE)* (1 souche)	<i>Enterococcus faecalis</i> (1 souche)
Ampicilline	1	0	1
Amox-Ac clav	1	0	1
Ticar-Ac clav	2	0	1
Pipéra-Tazo	3	0	1
Céfotaxime / Ceftazidime	3	0	RN
Imip	3	1	1
Amik	3	1	1
FQ	3	0	1
Pristinamycine	RN	RN	0
Glycopeptides (Vancomycine et teicoplanines)	RN	RN	1

DISCUSSION

La NF chimio-induite est une complication fréquente au cours de la prise en charge d'un patient atteint d'un patient cancéreux. Elle constitue une urgence thérapeutique car elle peut compromettre le pronostic vital du patient. Sa prise en charge doit donc être optimale [5]. Cette dernière s'appuiera sur un bilan initial et une évaluation clinique méticuleuse à la recherche de porte d'entrée infectieuse qui sont dominées dans la littérature par les foyers ORL [6, 7] ce qui est concordant avec notre série. La documentation microbiologique dans notre série était présente dans seulement 17,2%. Ce faible taux d'isolement de germe par rapport aux pays occidentaux [6, 8] est expliqué par une insuffisance d'investigations microbiologiques à savoir l'absence de recherche d'infection virale par la non réalisation des sérologies virales systématiques et la non réalisation dans notre pratique de lavage broncho-alvéolaire en cas de pneumopathie. Notre épidémiologie bactérienne est différente de celle de la littérature. En effet, actuellement il existe une prédominance de CGP [9, 10] contrairement à notre service où prédominent les BGN (66,66%) avec un taux encore élevé de *Pseudomonas aeruginosa* (21,21%). Cela est expliqué par l'utilisation limitée des chambres implantables (8,06% seulement de nos malades), l'absence d'une décontamination digestive par les FQ, et l'absence d'un vrai isolement protecteur conçu pour les malades neutropéniques favorisant ainsi les infections nosocomiales à BGN [11].

Dans notre série, l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne était jugée efficace par l'obtention de l'apyrexie dans 127 épisodes (68,28%). Ce taux d'efficacité est comparable à ceux retrouvés dans la littérature dont le taux varie entre 40 et 70% [12, 13]. Notre l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne comportait une association de β -lactamine et d'aminoside ou de FQ en cas d'insuffisance rénale comme le recommande l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale) [14]. L'association de la ceftazidime à l'amikacine ou à une FQ était jugée efficace dans notre série dans 72,12%. Ce taux est largement supérieur à celui observé dans la littérature dont le taux varie entre 40 et 55% [15, 16]. Le choix de cette association était fondé sur l'épidémiologie de notre service où il y avait une prédominance des BGN et essentiellement *P. aeruginosa* dans 21,21% des cas qui étaient tous sensibles à la ceftazidime avec une résistance naturelle au céfotaxime.

Alors qu'au service de carcinologie médicale de Sousse [7], l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne comportait une association de céfotaxime et d'aminoside vu l'épidémiologie bactérienne différente de la notre où il y avait une prédominance des BGN sans isolement de *P. aeruginosa*. Ce qui confirme les recommandations américaines [17] sur le choix de l'antibiothérapie empirique qui doit être individualisé à chaque hôpital voire à chaque service en tenant compte des données de la résistance locale.

Dans notre série, *P. aeruginosa* étaient aussi bien sensibles à la ceftazidime qu'à la pipéracilline-tazobactam, ce qui pourrait faire discuter un éventuel changement dans notre conduite par la prescription d'une monothérapie empirique en première intention type pipéracilline-tazobactam et l'aminoside ne sera prescrit d'emblée sauf si choc septique, sepsis sévère, pneumopathie infectieuse ou colonisation ou infection à *P. aeruginosa* comme la recommande l'IDSA en 2010 (Société Américaine des Maladies Infectieuses) [17].

Mais cette monothérapie par pipéracilline-tazobactam reste chère par rapport à l'association ceftazidime-amikacine depuis l'avènement des génériques (48⁰,572 vs 16⁰,751).

Dans notre pratique, ni l'aminoside ni l'anti-staphylococcique étaient arrêtés après l'obtention de l'apyrexie malgré la stabilité clinique. Cette attitude a beaucoup d'inconvénients : sélectionner des BMR et augmenter les toxicités médicamenteuses essentiellement rénales [18]. Ceci nous amène à une autocritique de notre attitude et nous proposons d'arrêter l'aminoside et/ou l'anti-staphylococcique chez les malades stables apyrétiques au bout de 3-5 jours en dehors de toute documentation clinique ou microbiologique. Dans les 59 épisodes restants où l'apyrexie n'a pas été obtenue par une antibiothérapie de première ligne au bout de 48 à 72 heures, une antibiothérapie de deuxième ligne n'a été administrée que dans 45 épisodes (24,19%). Il s'agissait d'une association d'imipénème et d'amikacine ou de FQ dans 91,20% des cas. Quatorze malades étaient décédés avant de débiter cette antibiothérapie de 2^{ème} ligne. Actuellement, il n'y a aucune recommandation concernant le changement de l'antibiothérapie (passage aux carbapénèmes) en cas de persistance de la fièvre avec une stabilité clinique et en dehors de toute orientation clinique ou microbiologique [19]. Mais dans notre série, cette antibiothérapie de 2^{ème} ligne était jugée efficace par l'obtention de l'apyrexie au bout de 24 à 48 heures dans 29 épisodes parmi les 45 soit un taux d'efficacité estimé à 64,44%. Dans quatre épisodes parmi ces 29, la fièvre était microbiologiquement documentée et les germes isolés étaient résistants à l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne dans 3 cas (75%). Ainsi le recours à une antibiothérapie de 2^{ème} ligne en élargissant le spectre (prescription d'imipénème) quelque soit l'état hémodynamique, 48 à 72 heures de persistance de la fièvre après un traitement de 1^{ère} ligne, reste valide dans notre pratique. Actuellement il n'y a aucun avantage prouvé pour l'ajout d'un anti-staphylococcique en cas de persistance de la fièvre après une antibiothérapie de 1^{ère} ligne avec une stabilité clinique et en dehors de toute orientation clinique ou microbiologique [20].

Dans notre série, la prescription d'un anti-staphylococcique en 3^{ème} ligne chez les malades qui persistent fébriles après une antibiothérapie de 2^{ème} ligne était prescrite dans 15 épisodes parmi les 16 du fait qu'un malade était décédé avant de débiter. Ainsi, le taux d'efficacité de cette antibiothérapie de 2^{ème} ligne était de 60% et donc cette attitude reste raisonnable dans notre pratique malgré les recommandations de la littérature [17].

En cas de persistance de la fièvre au delà du 5^{ème} et 7^{ème} jour et dont la sortie d'aplasie n'est pas imminente, l'adjonction d'un antifongique est recommandée si celui-ci n'a pas été utilisé en première intention ce qui était le cas dans notre série [17]. En effet, dans quatre parmi les 6 épisodes où l'apyrexie n'a pas été obtenue au bout de 48 heures après une antibiothérapie de 3^{ème} ligne, un antifongique a été prescrit en 4^{ème} ligne. Deux malades étaient décédés avant de débiter cette prescription. L'antifongique prescrit en 4^{ème} ligne était jugé efficace par l'obtention de l'apyrexie au bout de 48 à 72 heures dans 3 parmi les 4 épisodes (75%).

Le taux de mortalité imputable à l'infection ne dépasse pas les 10% dans la littérature [1, 3, 17, 21] ce qui est retrouvé dans notre série (9,14%).

CONCLUSION

Nos résultats concordent avec les données de la littérature concernant la durée courte de la neutropénie, l'origine de la fièvre et la mortalité mais notre épidémiologie bactérienne est différente de celle de la littérature où actuellement il y a prédominance de CGP contrairement à notre service où prédominent les BGN. Ainsi le choix de l'antibiothérapie empirique doit être individualisé à chaque hôpital voire à chaque service en tenant compte des données de la résistance

Références

- 1-Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Prognostic factors for febrile neutropenia. *Bull Cancer* 2006 ; 93 :501-6
- 2- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
- 3- Even C, Taillade L, Spano J.P, Vignot S. Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale. *Bull Cancer* 2010 ; 9 :547-57
- 4-Vernant JP, Thibault M, Cordonnier C, et al. Bacterial septicemia in neutropenia patients. *Ann Intern Med* 1983;134:629-35.
- 5- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:555-63.
- 6- Dutronc. H, Billhot. M, Dupon. M, et al. Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. *Med Mal Infect* 2009;39:388-393.
- 7- Gharbi. O, Ben Hadj Hassen. S, Kaabia. K, et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites :à propos de 200 épisodes Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathol Biol* 2008;56:154-157
- 8- Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005;90:1102-9.
- 9- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39:7-10.
- 10- Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78:185-94.
- 11-Mkaouer D, Mahjoubi F, Mezghani S, Znazen A, Ktari S, Hammami A. Resistance to third generation cephalosporins in Sfax hospitals, Tunisia (1999-2005). *Med Mal Infect* 2008;38:293-8.
- 12- Marra F, Reynolds R, Stiver G, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:355-68.
- 13- Böhme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
- 14- De Naurois J, Novitzky-BI, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21:252-6.
- 15- Cometta A, Zinner S, de Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995;39:445-52.
- 16- Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, et al. Piperacillin/tazobactam combination+amikacin versus ceftazidime+amikacin in patients with neutropenia and fever. An open multicenter study. *Presse Med* 1995;24:397-401.
- 17- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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* 2011;52:56-93.
- 18- Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003;53:243-58.
- 19- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
- 20- Cometta A, Kern WV, De Bock. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004;30:119-26.
- 21- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103-13.