

## Prise en charge des neutropénies fébriles aux urgences

### Définition

La neutropénie est définie par un nombre absolu de neutrophiles circulants inférieur à 1000/mm<sup>3</sup>. Le risque infectieux augmente significativement en dessous d'un compte de 500 cellules/mm<sup>3</sup>; il est très haut lorsque les neutrophiles sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>. Le risque d'infection est significativement plus élevé si la neutropénie dure plus de 7 à 10 jours.

L'état fébrile chez le patient neutropénique est défini par une température axillaire ou orale supérieure à 38,3 °C une seule fois, ou à 38 °C à 2 reprises dans un intervalle d'au moins 1 heure. Une hypothermie < à 36,5°C à la même signification.

**Neutropénies courtes < 7j** : Agranulocytoses médicamenteuses, Tumeurs solides/chimio, Lymphomes non agressifs, myélomes...

**Neutropénies longues > 7j**, Leucémies aiguës: induction, consolidation, Lymphomes agressifs, Greffes de cellules souches hématopoïétiques, *Mais d'autres risques peuvent s'ajouter....*

### Rechercher les sites d'infection

L'absence de globules blancs altère la réponse inflammatoire de l'organisme en atténuant les signes classiques (érythème, chaleur locale, sécrétions ou formation de pus) et par conséquent les manifestations cliniques et radiologiques d'infection. Les sites d'infection les plus fréquemment identifiés sont la bouche, le pharynx, le tractus gastro-intestinal, les poumons, les plis cutanés (aisselle, plis inguinaux) et l'anus. Les points d'entrée de cathéters et les points de ponction doivent être examinés soigneusement.

### Examens complémentaires

- Hémocultures : 2 paires de flacons (1 paire = 1 flacon aérobie + 1 flacon anaérobie).
- ECBU
- Radiographie thoracique
- Examens du suivi :
  - FNS quotidienne
  - Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, Ur,
  - ionogramme (recherche toxicité médicamenteuse)

### Isolement du patient

- But : diminuer le risque de transmission d'infections nosocomiales.
- Désinfection des mains des personnes en contact systématique.
- Isolement dans une chambre équipée d'un système de ventilation sophistiqué recommandé si patient neutropénique à haut risque avec une neutropénie de longue durée son but est de prévenir les infections à champignons filamenteux.

### Germes pathogènes les plus fréquemment retrouvés

- staphylocoques à coagulase négative
- streptocoques *viridans*
- *Escherichia coli*.
- Plus rarement, on documente :
  - staphylocoques dorés
  - *Klebsiella sp*
  - *Enterobacter sp*
  - *Pseudomonas aeruginosa*

**Fongus** : *Candida et Aspergillus* infection fongique dont l'incidence est proportionnelle à la durée de la neutropénie (20% si < 21jours, 41% si 21-40jours), et si corticothérapie et administration prolongée antibiotique.

**Parasites** : *Pneumocystis carinii* : pneumonie si pas prévention par BACTRIM®.

**Virus** : groupe herpes : *HSV-1, HSV2, virus varicelle-Zona, cytomégalovirus*

**N'importe quel agent infectieux même réputé non pathogène peut être responsable d'infection**

### Facteurs de croissance hématopoïétiques

**recombinants** : effet non démontré à titre curatif sauf si infection fongique et infection tissulaire bactérienne  
NEUPOGEN® 30 : Filgrastim 300 µg (30 M.U.)  
NEUPOGEN® 48 : Filgrastim 480 µg (48M.U.) : SC ou IV perf.de 30 mns dans G5% : Un demi million d'unités (cinq microgrammes) par kilo /j.  
GRANOCYTE® I FLUCOMAX®

### Facteurs permettant l'estimation du risque de complications sévères lors de neutropénie fébrile (score du MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Neutropénie fébrile : absence de symptômes ou symptômes légers	5
symptômes modérés	3
Absence d'hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg)	5
Absence de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide, ou hémopathie maligne sans antécédent d'infection fongique	4
Absence de déshydratation (nécessitant une réhydratation intraveineuse)	3
Patient en ambulatoire avant épisode fébrile	3
Âge inférieur à 60 ans	2

Le score est obtenu par l'addition de la valeur attribuée à chaque facteur de risque lors de l'évaluation initiale. Un score supérieur à 21 est associé à un faible risque de complications sévères.

### Traitement : Patient à haut risque et/ou neutropénie > 7 jours : voie intraveineuse

**Monothérapie ++++** : céphalosporine de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération active sur *P. aeruginosa* :

- ceftazidime : FORTUM® 2 g x 3/jour

- céfépime : AXEPIM® 2 g x 3/jour

- carbapénème : imipénème/cilastatine : TIENAM® 0,5 g x 4/jour

- pénicilline active sur *P. aeruginosa* associée à un inhibiteur de β-lactamase : pipéracilline/ tazobactam : TAZOCILLINE® 4 g/0,5 g x 4/jour

Monothérapie aussi efficace que les combinaisons et moins toxique.

**Bithérapie** : C3G ou C4G ou TAZOCILLINE® + Aminoside AMIKACINE® 15mg/kg/j.

L'association empirique d'un glycopeptide (VANCOMYCINE® 30 mg/kg/j) au traitement antibiotique initial n'est pas recommandée. Adjonction d'un glycopeptide nécessaire si sepsis sévère ou choc septique, ou suspicion clinique d'infection de cathéter intravasculaire, ou d'infection documentée avec une bactérie résistante aux β-lactamines comme les staphylocoques dorés ou à coagulase négative résistants à la méticilline.

Il est possible de substituer une quinolone aux aminosides en cas d'insuffisance rénale ou si chimio néphrotoxique.

En cas d'allergie aux β-lactamines l'association quinolone-aminoside est possible.

Antifongique systématique si fièvre persiste au delà de 4 à 7 jours malgré antibiothérapie à large spectre : Amphotéricine B 1mg/kg/j actif sur *Aspergillus et Candida*. TRIFLUCAN® si infection documentée à *Candida* sensible.

### Traitement : Patients à bas risque : voie orale

Si le patient ne souffre ni d'une condition compromettant une prise orale des antibiotiques, ni d'une infection nécessitant un traitement parentéral (par exemple, sepsis sévère ou choc septique, infection de cathéter intravasculaire ou du système nerveux central) :

CIFLOX® + AUGMENTIN®

Uniquement voie orale si absence de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de mucite sévère, de troubles neurologiques ou du comportement altérant l'observance du traitement.