

# **PLAN**

## **A - Facteurs de risque infectieux**

## **B - Définition d'une neutropénie**

## **C - Définition d'une neutropénie fébrile**

- La fièvre
- Critères prédictifs de survenue d'un épisode fébrile
- Etiologie de la fièvre au cours des neutropénies fébriles
- Epidémiologie microbiologique

## **D - Prise en charge d'une neutropénie non fébrile**

## **E - Prise en charge d'une neutropénie fébrile**

- 1 – Faut-il hospitaliser tous les patients neutropéniques et fébriles ?
- 2 – Bilan diagnostique et pré-thérapeutique
- 3 – Antibiothérapie

## **Conclusion**

# **PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DES NEUTROPENIES POST-CHIMIOThERAPIE**

La toxicité hématologique et en particulier la neutropénie est le facteur limitant le plus fréquent de la chimiothérapie. C'est une toxicité commune à la majorité des protocoles de chimiothérapie. La neutropénie représente un facteur infectieux important pour ces patients.

## **A - Facteurs de risques infectieux :**

L'infection est une cause importante de mortalité chez les patients cancéreux. En effet ces patients présentent de multiples facteurs de risques infectieux très souvent associés. Ces facteurs sont liés à la pathologie cancéreuse d'une part et à ses traitements d'autre part.

### **• Facteurs liés au cancer :**

- Rupture des barrières anatomiques
- Déficit de l'immunité humorale
- Déficit de l'immunité cellulaire
- Dénutrition
- Dysfonctionnement du foie de la rate
- Obstruction par la prolifération tumorale

### **• Facteurs liés au traitement :**

- **Neutropénie**
- Cathéters centraux
- Atteinte des muqueuses digestives (chimiothérapie, radiothérapie)
- Atteinte de l'immunité cellulaire (corticothérapie)
- Hospitalisations répétées entraînant une colonisation par des germes hospitaliers

Le pronostic de l'infection dépend du type de pathologie sous-jacente mais aussi de son stade.

## **B – Définition d'une « neutropénie » :**

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires circulants < 1500/mm<sup>3</sup>

Le risque infectieux est corrélé à la **profondeur** et à la **durée** de la neutropénie.

- **La profondeur :**

Le risque infectieux est important lorsque le nombre de polynucléaires est < **500/mm<sup>3</sup>**. Cependant les patients ayant un nombre de polynucléaires < 1000/mm<sup>3</sup> et risquant de chuter en dessous de 500, dans les 48 heures suivantes ont un risque identique.

- **La durée :**

La valeur seuil retenue est en général de **7 jours**.

On distingue donc des neutropénies courtes et des neutropénies longues .

Les neutropénies longues sont observées le plus souvent lors du traitement d'induction des leucémies aiguës ou des chimiothérapies intensives suivies de réinjection de cellules souches autologues. Ces éléments justifient une prise en charge spécifique qui s'effectue en hospitalisation. Ces patients ne sont habituellement pas gérés en ambulatoire, bien que cela puisse être envisagé dans un petit nombre de cas.

**Le reste de ce cet exposé ne concernera donc que la prise en charge des neutropénies courtes. Celles-ci sont attendues lors du traitement des tumeurs solides et des lymphomes.**

La neutropénie survient le plus souvent **entre 8 et 12** jours après le début de la chimiothérapie. Le risque de neutropénie dépend du type de cytostatiques utilisés, de l'association ou pas de plusieurs produits, des doses et parfois du mode d'administration (bolus ou perfusion prolongée). L'association d'une radiothérapie sur un champs étendu majore le risque.

## C – Définition d'une neutropénie « fébrile »

- **La fièvre :**

Elle a une définition précise dans ce contexte :

- $T^{\circ} > \text{ou} = 38^{\circ}3$  une seule fois
- $T^{\circ} > \text{ou} = 38^{\circ}$  deux déterminations en 12 heures
- $T^{\circ} < 36^{\circ}$
- Signes de mauvaise tolérance

Il faut interdire la prise rectale de la température en raison du risque d'ulcération anale et donc de surinfection.

Il faut recommander la prise axillaire corrigée (+0,5°) ou la prise buccale.

- **Critères prédictifs de survenue d'un épisode fébrile au cours d'une neutropénie :**

Les 2 principaux facteurs sont **la durée et la profondeur**. Le risque d'infection est d'environ 12% si le nombre de polynucléaires est  $< \text{à } 1000/\text{mm}^3$  ; 28% s'il est  $< \text{à } 100/\text{mm}^3$  et de 100% si la durée est  $> 1$  semaine.

Les autres facteurs favorisant sont :

- Nombre de lymphocytes  $< 700/\text{mm}^3$  à J5
- Présence d'un cathéter
- Hospitalisation
- Mucite
- Colonisation du patient
- Age du patient
- Comorbidités
- Performans status

- **Etiologies de la fièvre au cours des neutropénies :**

- Fièvre d'origine indéterminée : 40%  
Définie par une fièvre récente et isolée sans foyer clinique ni documentation microbiologique
- Infections microbiologiquement documentées : 30%  
(Infections bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires)
- Infections cliniquement documentées : 20%  
Foyer infectieux sans documentation microbiologique (poumons, peau et tissu mou, tube digestif)
- Fièvre d'origine non infectieuse : 10%  
(transfusion, néoplasie ...)

- **Epidémiologie microbienne :**

**Prédominance des infections à germes cocci + :** en particulier staphylocoques coagulase négative et streptocoques non groupables

**Diminution des infections à bacille Gram – :** infections potentiellement très graves (risque de choc infectieux)

L'émergence des cocci gram + est liée à plusieurs facteurs :

- Voies veineuses centrales quasi systématiques
- Chimiothérapie de plus en plus agressive avec mucite fréquente
- Antibiothérapie à large spectre sélectionnant les cocci gram +
- Décontamination digestive

Les infections fongiques sont rares dans les neutropénies courtes et surtout les mycoses invasives.

## D - Prise en charge d'une neutropénie non fébrile :

**Le maintien à domicile est recommandé (sauf cas particulier)  
Il n'y a aucune indication d'antibiothérapie prophylactique.**

- Des conseils d'hygiène peuvent être donnés :  
hygiène corporelle stricte (lavage des mains, périnée, plis cutanés)  
hygiène bucco-pharyngée (brossage des dents avec une brosse souple + bains de bouche bicarbonatée +/- antiseptique après chaque repas)  
règles d'aseptie rigoureuses en cas de manipulation d'un cathéter
- Eviter les lieux publics, les piscines  
Eviter les contacts avec les animaux ou les plantes
- Régime alimentaire : alimentation bien cuite, éviter les fromages crus, la charcuterie crue, les légumes crus, les fruits crus sauf fruits à peau épaisse pelable (orange, pamplemousse, banane), les fruits de mer, la pâtisserie industrielle
- **Surveillance biquotidienne de la température ou si frisson.**  
Interdire la prise rectale de la température en raison du risque d'ulcération anales et donc de surinfection ou d'hémorragie. Prise axillaire corrigée (+0,5°) ou prise buccale.
- Rythme de surveillance des numérations : il n'y a pas vraiment de nécessité à faire un suivi régulier. En effet en l'absence de fièvre le taux de neutrophiles n'influence pas la prise en charge. La principale utilité est de surveiller la sortie d'aplasie pour lever les précautions alimentaires et autres. Cette surveillance est nécessaire si des besoins transfusionnels sont prévisibles.

## **E - Prise en charge d'une neutropénie fébrile :**

Je rappelle que je ne traiterai dans ce chapitre que les **aplasie courtes** c'est à dire dont la durée attendue est **inférieure à 7 jours**.

Toute fièvre chez un patient neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse

**La prise en charge initiale repose donc sur l'administration urgente d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre**

### **1 - Faut-il hospitaliser tous les patients neutropéniques et fébriles ?**

Classiquement la réponse est oui. C'est l'attitude validée et recommandée.

Cependant de plus en plus le maintien à domicile est souhaitée en particulier pour des raisons de qualité de vie .

Certaines études ont donc essayé de définir des groupes de patients à faible risque et dont le maintien à domicile est possible.

A partir de ces études, on peut de façon pragmatique définir quels sont les patients dont le maintien à domicile est possible

- **Quand peut-on maintenir le patient à domicile ?**

**Certaines règles doivent être respectées :**

- patient entouré, capable de comprendre les consignes
- possibilité d'hospitalisation si aggravation (trajet < 1 heure)
- Prise orale de médicament possible : pas de mucite, pas de vomissement
- Surveillance clinique possible (examen clinique initial, réévaluation journalière après mise en place de l'antibiothérapie)
- Aucun signe de gravité à l'examen clinique initial
- Pas de foyer infectieux clinique
- Pas de comorbidité majeure

- Pas d'antécédent infectieux récent grave (mycose systémique, infection à pseudomonas ou à un germe résistant)
- Durée d'aplasie prévisible < 7 jours
- Prudence en fonction de l'âge

- **Quand faut-il hospitaliser le patient ?**

- signe de gravité à l'examen clinique initial (signes de choc, foyer clinique)
- Aggravation clinique malgré l'antibiothérapie initiale
- Persistance de la fièvre après 48 heures d'antibiothérapie
- Antécédents infectieux : antibiothérapies récentes multiples, germes potentiellement résistants

## **2 - Bilan diagnostique et pré-thérapeutique**

- **Examen clinique :**

Il doit être rigoureux même s'il est souvent très pauvre. L'interrogatoire et l'examen recherchent un point d'appel infectieux, en particulier au niveau pulmonaire, bucco-dentaire et pharyngé (mucite), digestif (diarrhée), cathéter ou peau, urinaire, périnéal.

L'interrogatoire recherche les épisodes infectieux antérieurs éventuels, les antibiotiques reçus et les résultats de bilan bactériologique antérieur.

- **Bilan biologique :**

Si c'est possible des hémocultures doivent être réalisées. Leur réalisation n'est pas obligatoire. **En aucun cas cela ne doit retarder la mise en route du traitement**

Des prélèvements peuvent être effectués en fonction des points d'appel cliniques : coproculture, ecbu-kass, prélèvement cutané (point d'insertion du cathéter).

## **3 - Antibiothérapie :**

Cette antibiotique doit :

- être à large spectre, en priorité active sur les bacilles Gram négatif
- être rapidement bactéricide
- limiter l'émergence de résistances

- tenir compte de la toxicité cumulée avec certains produits de chimiothérapie (toxicité rénale, auditive)

Remarque : la voie intra musculaire doit être évitée à cause du risque infectieux et surtout de thrombopénie associée.

- **Les options de l'antibiothérapie :**

**Classiquement le traitement de référence** est l'association d'une  $\beta$ -lactamine à large spectre et d'un aminoside. L'association d'une  $\beta$ -lactamine et d'une fluoroquinolone est une alternative reconnue (en particulier en cas de risque de toxicité rénale ou auditive) et plus facilement utilisable en ambulatoire.

Exemples : céphalosporine de 3<sup>o</sup> génération orale + fluoroquinolone ou Amoxicilline-acide clavulanique + fluoroquinolone

**Une monothérapie** est possible. Cependant les études réalisées et publiées ont surtout portées sur des antibiotiques disponibles en injectable : ceftazidime, pénèmes, uréidopénicillines.

Certaines  $\beta$ -lactamines à large spectre sont disponibles en ville et peuvent donc être prescrits dans cette indication.

Exemple : céphalosporine de 3<sup>o</sup> génération orale ou ceftriaxone par voie intraveineuse ou éventuellement sous-cutanée

- **Surveillance de l'antibiothérapie :**

Evaluation clinique quotidienne, il faut vérifier :

- l'absence d'apparition de signes cliniques de gravité
- l'absence d'apparition d'un foyer infectieux
- l'évolution de la fièvre : obtention d'une apyréxie

remarque : très souvent la constitution d'un abcès se fait en sortie d'aplasie, au moment où les polynucléaires neutrophiles apparaissent.

**Une première évaluation doit être faite à 48/72 heures : si persistance de la fièvre l'hospitalisation devient nécessaire, d'autant plus que la neutropénie persiste .**

- **Durée de l'antibiothérapie :**

Il n'existe pas de consensus absolu.

Au minimum l'antibiothérapie doit être poursuivie **jusqu'à l'obtention de deux critères :**

- Taux de polynucléaires neutrophiles  $> 500/\text{mm}^3$
- Apyrexie

En pratique si l'apyrexie a été obtenue rapidement ( $< 48$  heures) et qu'il n'existe pas de documentation clinique ni microbiologique à la fièvre l'antibiothérapie peut être arrêtée dès l'obtention de ces deux critères. Dans la majorité des études la durée moyenne d'antibiothérapie est supérieure d'un jour à la durée médiane de neutropénie.

En cas de documentation clinique ou microbiologique une prolongation de l'antibiothérapie au-delà de la récupération des polynucléaires est généralement nécessaire. La durée de l'antibiothérapie doit être adaptée au cas par cas en fonction de la localisation infectieuse, du germe retrouvé, du terrain sous-jacent.

## CONCLUSION

- La neutropénie sévère est définie par un nombre de neutrophiles inférieur à  $500/\text{mm}^3$
- Les principaux facteurs de risque de survenue d'un épisode fébrile sont la profondeur et la durée de la neutropénie.
- Toute fièvre au cours d'une neutropénie doit être considérée comme d'origine infectieuse et justifie une antibiothérapie à large spectre en urgence.
  - Les patients neutropéniques non fébriles doivent être surveillés à domicile.