

DOSSIER / CAS CLINIQUE

Neutropénie fébrile aux urgences

M. Merad-Taoufik

Service des urgences, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94800 Villejuif, France

Disponible sur internet le 30 mai 2007

Une patiente de 43 ans consulte aux urgences pour un syndrome fébrile apparu depuis 24 heures associé à un syndrome douloureux pelvien.

Elle est suivie en cancérologie dans le cadre d'un carcinome canalaire infiltrant du sein métastatique au niveau hépatique. Elle est actuellement en cours de chimiothérapie adjuvante par FEC 100 (fluoro-uracile-épirubicine-cyclophosphamide). Elle a réalisé sa première cure de chimiothérapie il y a dix jours.

Depuis hier, elle signale un syndrome fébrile à 38,5°, sans frissons avec apparition de douleurs lombaires et de dysurie. Par ailleurs, elle a comme autres antécédents une HTA essentielle traitée par β -bloquants. Elle ne signale pas d'allergie connue à la pénicilline.

À l'admission, la patiente est en bon état général, sa tension artérielle est à 130/80 mmHg, la fréquence cardiaque à 70 c/min, la température à 38,9 °C, la SpO₂ à 99 %.

L'examen clinique ne retrouve pas de troubles circulatoires (pas de marbrures), pas de troubles de la conscience, pas de signes de déshydratation. L'examen de la bouche retrouve une mucite de grade I, sans dysphagie associée. Les fosses lombaires sont libres avec cependant une douleur à la palpation du flanc droit. L'auscultation pulmonaire est normale. La palpation de l'abdomen ne retrouve pas de défense, pas de douleur de l'hypochondre droit, ni de signes en faveur d'une ascite. Il n'existe pas de signes d'insuffisance cardiaque. L'examen neurologique est normal, pas de céphalées, pas de signes méningés et l'examen du périnée est normal. Enfin, le cathéter central n'est pas douloureux à la palpation, et il n'existe aucun signe cutané en regard du point d'insertion.

I. QUEL DIAGNOSTIC EST À ÉVOQUER D'EMBLÉE ?

Le diagnostic le plus probable est celui d'une neutropénie fébrile (NF) postchimiothérapie. En effet, les symptômes sont apparus pendant la période dite « NADIR » puisque la chimiothérapie a eu lieu il y a une dizaine de jours.

I.1. Commentaires

La fièvre est un motif fréquent de consultation d'urgence en cancérologie. De nombreux facteurs prédisposent les patients cancéreux aux complications infectieuses [1,2]. Ces facteurs sont liés au type de cancer, au terrain du patient, ainsi qu'aux traitements : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, utilisation de cathéter...

En oncohématologie, le facteur de risque majeur prédisposant aux syndromes fébriles est la neutropénie. Cette neutropénie peut être acquise (envahissement médullaire) ou iatrogène, secondaire à la chimiothérapie antitumorale. Sa sévérité varie en fonction de la nature de la maladie néoplasique et des traitements antitumoraux associés. Elle peut être profonde et prolongée chez les patients d'hématologie (7 jours) et généralement de durée plus courte (7 jours) chez les patients présentant une tumeur solide.

La NF se définit par un chiffre de polynucléaires inférieur à 500/mm³ ou un taux de leucocytes inférieur à 1000/mm³, avec une température à 38 °C pendant au moins une heure ou une température supérieure à 38,3 °C. Le chiffre de polynucléaires atteint généralement son NADIR, 8 à 12 jours après l'institution d'une chimiothérapie.

La NF est une urgence thérapeutique en raison du risque important de choc septique. Une bactériémie associée va être retrouvée dans 20 % des cas et chez plus de 50 % des patients, on retrouve une infection associée.

Adresse e-mail : mmerad@gr.fr (M. Merad-Taoufik).

2. QUELLES SONT LES PARTICULARITÉS DE L'ÉVALUATION CLINIQUE FAITE AUX URGENCES D'UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE ?

2.1. Commentaires

Le motif de consultation est en règle général la température. La fièvre est souvent le seul signe d'infection chez ces patients. Malgré l'urgence, il faut chercher à documenter l'infection, avant de débiter toute antibiothérapie. Cela orientera le traitement empirique, permettra une adaptation thérapeutique secondaire et enfin fournira une évaluation pronostique. Cette documentation sera clinique, microbiologique et iconographique. Cette expertise ne doit pas retarder l'antibiothérapie empirique.

2.2. Interrogatoire

Il doit :

- insister sur la recherche d'antécédents précis tels que les antécédents de furonculose, de fissure anale, de sinusite ou d'herpès cutanéomuqueux... ;
- rechercher des comorbidités : BPCO, diabète, cardiopathie, néphropathie (éléments qui interviennent dans la décision sur les modalités du traitement. Leur présence est en faveur d'une prise en charge hospitalière) ;
- présence d'un point d'appel clinique particulier infectieux ;
- présence d'une antibioprofylaxie en cours [3,4].

2.3. Examen clinique

Il doit être minutieux à la recherche de signes de défaillances hémodynamiques (marbrures, TA < 80 mmHg, fréquence cardiaque supérieure à 120 c/min, fréquence respiratoire supérieure à 24 cycles/min), de troubles de la conscience, de signes de déshydratation.

Deux organes méritent une attention particulière étant donné la neutropénie : l'oropharynx à la recherche de mucite (porte d'entrée de bactériémie et qui peut perturber l'absorption des antibiotiques par voie orale) et le périnée à la recherche d'un abcès anal (point de départ de bactériémie, localisation souvent méconnue).

L'auscultation pulmonaire doit faire rechercher la présence d'un foyer pulmonaire. On recherchera la présence ou non d'une diarrhée, de signes urinaires. L'examen cutané à la recherche d'abcès ou de cellulite.

Il est indispensable et obligatoire d'inspecter le dispositif intravasculaire central à la recherche d'une inflammation locale, d'une suppuration ou d'une thrombose symptomatique.

Il faut garder à l'esprit qu'étant donné la neutropénie les signes cliniques peuvent être diminués du fait de la diminution de la réaction inflammatoire.

3. QUEL BILAN BIOLOGIQUE FAUT-IL RÉALISER AUX URGENCES ? QUELS SONT LES AUTRES EXAMENS À RÉALISER ?

La NFS (numération formule sanguine) confirme la neutropénie à $100/\text{mm}^3$, avec une anémie normocytaire normochrome, l'hémoglobine est à 10 g/100 ml, sans thrombopénie.

Il n'existe pas d'insuffisance rénale, le bilan hépatique objective une petite cholestase à 1,5 N.

La glycémie est normale, il n'existe pas de troubles ioniques, ni d'hypoalbuminémie. La CRP est à 150, témoignant d'un syndrome inflammatoire. L'hémostase est normale.

La bandelette urinaire retrouve des nitrites

Deux couples d'hémocultures (c'est-à-dire en même temps sur le cathéter et en périphérie) sont réalisés en moins d'une heure.

Dans ce contexte clinique deux autres examens doivent être effectués :

- la radiographie pulmonaire qui est normale ;
- l'échographie rénale qui ne montre pas de signes en faveur d'une pyélonéphrite aiguë.

3.2. Commentaires

3.2.1. Examens à réaliser

- Une numération formule sanguine en analysant les trois lignées sanguines, pour confirmer la neutropénie et vérifier l'absence de thrombopénies ou d'anémie associées ;
- un ionogramme sanguin, une glycémie à la recherche de troubles ioniques ou métaboliques ;
- un bilan hépatique afin d'éliminer une aggravation hépatique étant donné la notion de localisations secondaires ;
- un dosage de créatinine pour éliminer une insuffisance rénale puisqu'il existe un point d'appel urinaire.

Les marqueurs de l'inflammation sont d'une utilité discutée. La CRP (protéine C réactive) n'est pas prédictive de l'existence d'une bactériémie ou d'un foyer infectieux clinique. L'intérêt du dosage de la procalcitonine reste à évaluer.

3.2.2. Hémocultures

Elles sont la pierre angulaire du diagnostic microbiologique. Idéalement, si l'état clinique du patient le permet, il faudrait en réaliser deux à trois dans un intervalle relativement court (inférieur à une heure) avant de débiter toute antibiothérapie. Ces hémocultures doivent être couplées sur le cathéter et en périphérie, ce qui permettra d'évaluer la responsabilité d'une infection sur cathéter.

3.2.3. Examen cyto bactériologique des urines

L'examen cyto bactériologique à la recherche d'une pyurie doit être réalisé systématiquement. Une bandelette urinaire négative pour les leucocytes a peu de valeur étant donné la neutropénie. Mais, la présence de nitrites peut orienter vers une infection urinaire potentielle.

3.2.4. Autres examens

Ils ne seront réalisés qu'en cas de signes d'appels : coprocul-ture, antigénurie à légionelles, prélèvement cutané... Les examens virologiques et mycologiques (virémie CMV, antigénémie aspergillaire...) ne seront effectués que si la présomption clinique est élevée. La recherche, cependant d'une colonisation à germes résistants (écouvillonnage rectal, du pharynx, de la peau), peut trouver ici un intérêt, guidant parfois la prise en charge ultérieure en cas de signes de gravité clinique.

3.2.5. Imagerie

- La radiographie pulmonaire doit être systématique ;
- au moindre signe d'appel, il faudra réaliser des investigations plus poussées par échographie ou tomographie.

4. QUELS SONT LES GERMES POTENTIELLEMENT INCRIMINÉS DANS CE TABLEAU CLINIQUE ? QUELLE ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE FAUT-IL ADOPTER ? FAUT-IL HOSPITALISER LA PATIENTE ?

Il s'agit donc d'une neutropénie fébrile postchimiothérapie avec une pyélonéphrite aiguë non compliquée associée à une mucite sans dysphagie.

Les bactéries le plus souvent en cause dans les pyélonéphrites aiguës non compliquées sont : les *Escherichia coli* (85 à 90 % des situations) ou *Proteus sp* (5 à 10 % des cas), plus rarement *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*.

L'antibiorésistance est croissante et préoccupante chez *E. coli*. Elle atteint 40–50 % pour l'amoxicilline, 15 à 30 % pour l'amoxicilline–clavulanique, 15–40 % pour le cotrimoxazole, 5–10 % pour les quinolones et moins de 2–3 % pour les céphalosporines de troisième génération, les aminoglycosides, les furanes et la fosfomycine.

En pratique, le traitement préconisé offre deux possibilités : l'association de l'Augmentin au Ciprofloxacine ou bien une C3G (Rocéphine ou Claforan). Il ne faut pas oublier le traitement de la mucite par un traitement local associant des bains de bouche en associant des antifongiques topiques (fungizone suspension ou triflucan suspension) si une infection candidosique est suspectée, dans ce cas. Il n'y a pas d'indication à un traitement antifongique par voie systémique.

Une prise en charge ambulatoire peut se concevoir. Il s'agit en effet d'une patiente considérée à bas risque de complication. Le calcul de son score du MASCC est à 26, elle est donc éligible pour une stratégie thérapeutique externe. La stratégie externe a été de :

- s'assurer de la présence de l'entourage auprès de la patiente au domicile ;
- du passage du médecin traitant le lendemain avec la possibilité de réaliser une nouvelle NFS ;
- de préciser les effets secondaires possibles avec l'antibiothérapie choisie et de s'assurer de la compréhension claire des informations données ;

- surtout de lui signaler de prendre contact avec son oncologue en cas de persistance de fièvre ou d'aggravation clinique et de se présenter aux urgences le cas échéant.

4.1. Commentaires

Dans la NF, les bactéries sont le plus souvent en cause. Elles sont suivies par les champignons. Trente pour cent des syndromes fébriles sont documentés microbiologiquement, 10 % le sont seulement cliniquement et dans 60 % des cas, il n'existe aucune documentation clinicomicrobiologique.

Les agents infectieux incriminés sont :

- les bactéries : 60–70 % des infections documentées sont liées à des cocci Gram positif. Les staphylocoques et les streptocoques sont fréquemment isolés lors des épisodes fébriles suivis par les infections à entérocoques [1]. Cependant, au cours de ces dix dernières années, nous assistons à une modification progressive du profil des infections bactériennes au profit des bacilles Gram négatifs du groupe des entérobactéries *E. coli*, et *Klebsiella sp*. [5]. Les autres entérobactéries et les infections à *Pseudomonas sp* sont rares et sont associées souvent à une mortalité plus importante. Les infections à bacilles Gram positif ou à bactéries anaérobies sont exceptionnellement retrouvées ;
- les infections fongiques : elles sont dominées par les candidoses et les aspergilloses. Néanmoins, les nouvelles thérapeutiques très immunosuppressives (chimiothérapies, Ac monoclonaux, greffes...) ont entraîné l'émergence d'infections, qui restent fort heureusement rares, *fusarium*, *scedosporium*, *mucor*, *cryptococcus*. L'infection par ces champignons doit être évoquée devant un état clinique grave et fera discuter la mise en route d'un traitement antifongique à large spectre. Cette situation est rarement rencontrée aux urgences ;
- les infections virales : elles sont l'apanage des patients très immunodéprimés qui associent en plus de la neutropénie, un déficit de l'immunité spécifique. Elles concernent principalement les patients d'hématologie. Les infections virales sont surtout le fait des herpès virus (HSV, VZV, CMV) qui colonisent 20 à 30 % des mucites importantes. Ces virus peuvent également entraîner des tableaux d'encéphalites, de pneumopathies ou d'hépatites graves. Plus rarement, d'autres virus tels les adénovirus, le parvovirus B19, les virus influenzae et les VRS sont incriminés chez ces patients.

4.2. Facteurs pronostiques

En cas de suspicion de NF, il est nécessaire de déterminer rapidement la présence de signes de gravité clinique. Leur présence doit conduire à l'hospitalisation du patient et à la mise en route en urgence (sans attendre la réalisation des prélèvements microbiologiques) d'une antibiothérapie à large spectre. Le pronostic vital du patient en dépend.

Ces facteurs de mauvais pronostics sont :

- la présence d'une défaillance hémodynamique ;
- la présence d'un foyer clinique ;

- une infection documentée à *Pseudomonas* ou à *Clostridium* ;
- un retard au traitement antibiotique ou antibiothérapie initiale mal adaptée ;
- une aplasie prolongée et la présence d'une maladie néoplasique en poussée évolutive ou en rechute.

4.3. Connaissance des facteurs de risques

Elle permet de prédire la nature du germe et par conséquent d'évaluer le risque de complication, permettant de mettre en route une antibiothérapie pensée, adaptée et d'améliorer ainsi la prise en charge, et le pronostic des patients. Les facteurs de risques sont :

- pour les infections à CG+ :
 - staphylocoque : la présence d'un cathéter central ;
 - streptocoque : un traitement prophylactique préventif par fluoroquinolone ou bactrim, une mucite, un traitement spécifique par aracytine forte dose, la prescription d'antisécrétoire et/ou d'antiacide ;
 - pneumocoque : atcd de splénectomie ;
 - entérocoque : la présence de lésions muqueuses intestinales ;
 - staphylocoque et streptocoque : décontamination digestive par colimycine ;
- pour les infections à BGN :
 - âge supérieur à 45 ans ;
 - administration récente de β -lactamines ;
 - la présence de frissons ;
 - l'existence de signes urinaires et l'absence de décontamination digestive avec la colimycine ou les aminosides pour les patients d'hématologie ;
- pour les infections fongiques :
 - durée prolongée de la neutropénie ;
 - corticothérapie préalable ;
 - altération de l'immunité cellulaire (lymphome, leucémie, transplanté) ;
 - chimiothérapie altérant plus spécifiquement l'immunité cellulaire (méthotrexate, fludarabine, Ac-monoclonaux) ;
- pour les virus :
 - altération de l'immunité cellulaire ;
 - réactivation virale (HSV++) ;
 - hémopathies malignes (surtout au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques) ;
 - traitement par corticothérapie, immunosuppresseurs, ou fludarabine.

4.4. Indications d'hospitalisation

La prise en charge ambulatoire est de plus en plus préconisée. Elle apporte une amélioration indéniable de la qualité de vie du patient, une diminution des risques de colonisation par des bactéries nosocomiales résistantes et un impact économique certain. Cette décision nécessite une évaluation précise des risques encourus et pour cela plusieurs études ont permis d'identifier des facteurs dits de bas risque d'infection grave.

Deux études importantes [2,6] : les travaux de Talcott (Tableau 1) qui ont permis d'identifier des facteurs de bas risque d'infection grave et surtout celle du MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index) qui est applicable plus aisément aux urgences, car basée sur une évaluation clinique initiale et permettant ainsi la décision du mode de prise en charge. Ce score est considéré comme apportant une sensibilité plus élevée que celui de Talcott avec une valeur prédictive positive à 91 %, une spécificité de 68 % et une sensibilité de 71 %. Si ce score est supérieur ou égal à 21, le patient est considéré à bas risque de complication (Tableau 2).

Cette prise en charge ambulatoire n'est envisageable que s'il existe une chaîne de soins organisée impliquant le médecin traitant et l'infirmière à domicile.

Il faut s'assurer également des conditions socioéconomiques et de la capacité de compréhension des patients, et que le trajet du domicile à l'hôpital reste inférieur à deux heures.

Donc, aux urgences après évaluation clinique excluant un point d'appel infectieux, l'absence de troubles métaboliques sévères et si le score du MASCC calculé est supérieur ou égal à 21, la prise en charge ambulatoire doit être envisagée. Pour tous les autres patients une hospitalisation est nécessaire.

Tableau 1
Facteurs de bas risque d'infection grave chez les patients neutropéniques

<i>Facteurs clinico-radiologiques et de terrain</i>	
Cancer en rémission	
Absence de pathologie associée (détresse respiratoire, défaillance hémodynamique, infection profonde...)	
Fièvre < 39°	
Absence de douleur abdominale	
Habitus satisfaisant	
Absence de troubles neuropsychiatrique	
Absence d'argument pour une infection sur cathéter	
Radiographie thoracique normale	
<i>Facteurs biologiques</i>	
Chiffre absolu de neutrophiles 100/mm ³	
Chiffre absolu de monocytes 100/mm ³	
Durée prévisible de neutropénie < 7 jours	
Résolution de la neutropénie attendue dans les dix jours	
Tests hépatiques et fonction rénale subnormaux	

Tableau 2
Score pronostique de la MASCC, applicable chez le patient de plus de 16 ans
Un score 21 suggère un risque bas de complication et de morbidité

<i>Retentissement clinique</i>	
Absent	5
Minime	5
Modéré	3
<i>Absence d'hypotension</i>	
Absence de broncho-pneumopathie chronique obstructive	4
Tumeur solide ou absence d'infection fongique	4
<i>Absence de déshydratation</i>	
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Âge < 60 ans	2

4.5. Quelle antibiothérapie empirique à mettre en route ? Quelles sont les indications d'une biantibiothérapie ? Quand prescrire un glycopeptide, un aminoside ou une quinolone ? Quand associer un antifongique ?

L'antibiothérapie doit être à large spectre, bactéricide, bien tolérée avec une faible toxicité et un faible pouvoir de sélection de résistance. Ce spectre doit couvrir au minimum les entérobactéries communautaires, les staphylocoques sensibles à la méticilline, les streptocoques et le *Pseudomonas aeruginosa*.

Deux stratégies sont possibles selon le mode de prise en charge :

- si la prise en charge est ambulatoire : la seule antibiothérapie orale validée est l'association ciprofloxacine (750 mg 2) et amoxicilline-acide clavulanique (1 g 3/j) [7,8]. Le patient doit être prévenu du risque de tendinite et de la possibilité d'intolérance digestive ainsi que de la nécessité de prendre contact avec son médecin en cas de persistance de la fièvre. L'autre alternative en externe envisageable serait une céphalosporine de troisième génération type céfotaxime ou céftriaxone ;
- si la prise en charge est hospitalière : la règle actuellement est une monothérapie par une β -lactamine à large spectre [9–11,15].

La prescription de glycopeptide ne se justifie que dans certaines situations cliniques [12] : choc septique, suspicion clinique d'infection sur cathéter, présence d'une infection cutanée, mucite sévère, colonisation antérieure connue à pneumocoque résistant à la pénicilline et aux céphalosporines ou staphylocoque méti-R, bactériémie à Gram positif dans l'attente de l'antibiogramme ou l'existence d'une prophylaxie préalable par quinolones.

En milieu hospitalier, la vancomycine est préférée à la teicoplanine en raison de son efficacité supérieure in vitro sur le staphylocoque à coagulase négative avec en plus un moindre coût. Cette prescription de glycopeptides devra être réévaluée 48 heures plus tard en fonction des résultats microbiologiques.

L'association des β -lactamines aux aminosides présente un avantage théorique évident : synergie, bactéricidie, et effet postantibiotique. Mais, aucun essai randomisé comparant cette association à l'utilisation des β -lactamines seules n'a montré de bénéfice en faveur des aminosides. Cette association se justifie dans les situations suivantes : choc septique ou état septique grave, pneumonie nosocomiale, patients à risques de germes particuliers, ou bien infection documentée à *P. aeruginosa*, entérobactéries du groupe 3, *Enterobacter cloacae*, *serratia*, *Citrobacter* [14].

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'utilisation des quinolones en curatif chez le patient neutropénique fébrile en dehors de l'association avec l'amoxicilline-acide clavulanique en ambulatoire. L'utilisation d'une fluoroquinolone efficace sur le *P. aeruginosa* (ciprofloxacine) en association avec un aminoside ou avec la vancomycine peut se concevoir en cas d'allergie grave aux β -lactamines. L'utilisation des

quinolones en association avec les β -lactamines est préconisée en cas d'insuffisance rénale ainsi que chez les patients traités par une chimiothérapie comprenant des sels de platine (chez qui les aminosides peuvent être contre-indiqués).

Aux urgences, la prescription d'un antifongique doit rester exceptionnelle sauf si une mycose systémique est fortement suspectée [13].

Certaines situations clinicomicrobiologiques imposent l'ablation du cathéter :

- la présence d'une inflammation ou d'une suppuration locale ;
- un épisode d'hypotension à la mobilisation du cathéter ;
- la suspicion d'embolies septiques ;
- l'identification de certains germes : staphylocoque coagulase positive, pseudomonas, corynébactérie, Candida.

5. CONCLUSION

La neutropénie fébrile est une urgence thérapeutique et un motif de consultation fréquent aux urgences. La règle d'or doit rester l'administration de β -lactamines en monothérapie, l'utilisation de la vancomycine et des aminosides doit être raisonnée.

La connaissance des facteurs de risques, des facteurs pronostiques et une évaluation clinique rigoureuse permettra de débiter rapidement une antibiothérapie empirique adaptée améliorant ainsi le pronostic de ces patients, et de proposer à ceux considérés à bas risque de complication une prise en charge ambulatoire. C'est cette attitude qui est préconisée et privilégiée actuellement. Elle nécessite obligatoirement une collaboration étroite et active entre le patient, sa famille, l'oncologue référent, le médecin généraliste et l'urgentiste.

Références

- [1] Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000;27:335–46.
- [2] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNLC). Infection et cancer. John Libbey; 1999.
- [3] Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and Risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia. *Clin Infect Dis* 2003;36:149–58.
- [4] Klatersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index; a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–51.
- [5] Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, et al. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from 2 decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:245–59.
- [6] Freifeld A, Marchigiani D, Walsch T, Chanock S, et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotherapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305–11.
- [7] Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231–42.

- [8] Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977–87.
- [9] Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551–73.
- [10] Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin–tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382–9.
- [11] Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988–98.
- [12] Kern WV, Cometta A, De Block R, et al. Oral Versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312–8.
- [13] Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1738–9.
- [14] Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin–tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295–301.
- [15] Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.