

Aplasia fébrile

J.L. BLACHE¹, P. BERGER²

La chimiothérapie reste le traitement de référence dans de nombreux types de cancer, avec un bénéfice certain sur la survie sans récurrence et la survie globale. La survenue d'une neutropénie représente la toxicité la plus fréquente rencontrée chez les patients traités pour cancer. L'apparition d'une fièvre chez un patient neutropénique à la suite d'une chimiothérapie signe le risque de complications infectieuses potentiellement léthales. Elle a pour conséquences des réhospitalisations pour administration de traitements anti-infectieux et altère la qualité de vie des patients. Des travaux récents permettent de proposer une stratification du niveau de risque pour mettre en place des prises en charge différenciées (1). Nous traiterons dans cet exposé des principes du traitement et de la conduite à tenir dans le cadre des neutropénies de courte durée qui représentent la population de patients pris en charge sur un mode ambulatoire et susceptibles de se présenter aux urgences. Les neutropénies de longue durée en hématologie lourde et les greffes de moelle osseuse ne seront pas envisagées, car ces patients restent hospitalisés durant toute leur période de neutropénie dans des secteurs spécialisés.

1. Généralités

1.1. Neutropénie

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants < 1,5 giga/l. L'OMS a défini cinq grades, de 0 à 4, pour évaluer la

1. Département anesthésie-réanimation.

2. Unité de pathologies infectieuses et d'infectiologie, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 09, France.

Correspondance : Tél. : 04 91 22 35 21. Fax : 04 91 22 35 56. E-mail : blachejl@marseille.fnclcc.fr

Tableau 1 – Critères d'évaluation OMS des toxicités

Évaluation de la neutropénie					
Grades OMS	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nombre des PNN (giga/l)	≥ 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	< 0,5
Évaluation de la mucite					
Signes cliniques	Aucun signe	Douleur	Érythème, desquamation	Ulcération, dysphagie	Alimentation impossible

profondeur de la neutropénie (**tableau 1**). La neutropénie sévère ou aplasie est déterminée par un nombre de PNN inférieur à 0,5 giga/l et correspond au grade 4 du score de toxicité de l'OMS. Cependant, les patients fébriles ayant un nombre de PNN inférieur à 1 giga/l (grade 3 de l'OMS), et dont le chiffre risque de baisser à moins de 0,5 dans les 48 heures suivantes, ont un risque identique. Les patients ayant moins de 0,1 giga/l de PNN ont un risque infectieux encore plus grand (2).

La neutropénie (profondeur et durée) est le principal facteur de risque de la survenue d'une infection. On distingue les neutropénies de courte durée et les neutropénies de longue durée. Le chiffre de sept jours peut être retenu comme la valeur-seuil. Dans le cadre du traitement des tumeurs solides et des lymphomes, la neutropénie induite répond le plus souvent à la définition des neutropénies courtes. Dans ce contexte, la durée médiane de neutropénie est de quatre jours à moins de 0,5 giga/l de PNN, et de cinq jours à moins de 1 giga/l de PNN. Le risque d'infection est d'environ 12 % lorsque le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 giga/l durant une semaine, il atteint 28 % si le nombre de PNN est inférieur à 0,1 giga/l et 100 % si cette neutropénie persiste plus de quatre semaines (3).

1.2. Facteurs de risque de complications des neutropénies fébriles

Les patients en neutropénie fébrile représentent un groupe hétérogène. Le plus souvent, sous traitement antibiotique les patients restent stables et deviennent rapidement apyrétiques jusqu'à la sortie d'aplasie. Mais, dans certains cas, des complications peuvent survenir. Ces complications peuvent nécessiter une admission en réanimation : sepsis sévère, choc septique, insuffisance respiratoire aiguë. Plus souvent, il s'agira de décompensation de comorbidités préexistantes : cardiorespiratoire, métabolique, rénale ou hépatique. Plus rarement, la neutropénie fébrile pourra être associée à d'autres toxicités de la chimiothérapie : hémorragie par thrombopénie, insuffisance rénale, cardiaque ou hépato-toxicité.

Un groupe international (MASCC) a développé depuis quelques années un score prédictif de faible risque de complications des neutropénies fébriles (**tableau 2**). Ce score a été prospectivement validé pour identifier les patients à faible risque

Tableau 2 – Score MASCC

Âge < 60 ans	2
Patient ambulatoire	3
Symptômes associés à l'admission	
<ul style="list-style-type: none"> • aucun ou modérés • pas d'hypotension (PAS > 90 mmHg) • pas de déshydratation 	5 ou 3 5 3
Comorbidité	
<ul style="list-style-type: none"> • pas de BPCO • tumeur solide ou hémopathie sans antécédent d'infection fongique 	4 4
Total	26

Patient à faible risque si score > 20

(risque de survenue de complications < 10 %) avec une bonne sensibilité à 71 %, une spécificité à 68 % pour une VPP à 91 % et une VPN à 36 % (4). Deux études récentes monocentriques ont étudié la valeur prédictive du MASCC. Le taux de réhospitalisations dans ces deux études est comparable, respectivement 4 et 9 %. Il manque à ce jour une grande étude multicentrique pour valider le score MASCC chez les patients ambulatoires.

1.3. Épidémiologie bactérienne des neutropénies fébriles

Ces 25 dernières années, des bouleversements importants ont été observés quant à l'écologie microbienne des agents pathogènes responsables de bactériémies chez les patients cancéreux. Les premières études de l'IATG-EORTC objectivaient une prédominance de bacilles Gram-moins. Puis, dans le courant des années 1990, la situation épidémiologique s'est inversée avec une part plus importante de bactéries Gram-plus, souvent mise en relation avec le développement des cathéters centraux. L'utilisation extensive des fluoroquinolones en tant que prophylaxie a également été incriminée. Plus récemment, on observe à nouveau une **recrudescence de la proportion de bacilles Gram-moins**. Différentes hypothèses sont avancées pouvant expliquer ces nouvelles modifications : diminution de la prophylaxie par fluoroquinolones, augmentation de la résistance aux fluoroquinolones, association des deux (5).

2. Principes de l'antibiothérapie des neutropénies fébriles

La mortalité chez les patients en neutropénie sévère lors d'une septicémie à Gram-moins peut atteindre 40 %, si l'on tarde à instaurer un traitement empirique.

Cette information est le rationnel sur lequel l'administration d'antibiotiques à large spectre, dès l'apparition de la fièvre, a été développé. Toutefois, la composition spécifique de ce traitement empirique reste toujours controversée. Les recommandations les plus récentes prennent en compte la séparation des patients à risque faible des autres, pour différencier deux niveaux de traitement (6).

2.1. Antibiothérapie empirique des neutropénies fébriles à risque élevé

La classique association β -lactamine-aminoside a longtemps été considérée comme la meilleure approche thérapeutique de la neutropénie fébrile grâce à son large spectre d'action, sa synergie vis-à-vis des bacilles Gram-moins et de sa potentielle (mais jamais démontrée) habilité à réduire l'émergence de souches résistantes. Les inconvénients d'un tel schéma sont les suivants : faible activité contre les staphylocoques et les streptocoques, possible développement de résistances chez les bacilles Gram-moins, et toxicité liée aux aminosides. Un changement clé a été apporté par la démonstration qu'une **uréidopénicilline combinée à un inhibiteur de β -lactamase** présentait une bonne couverture grâce à leur activité anti-*Pseudomonas* (6). Dans la pratique clinique, aucune association n'a montré de supériorité par rapport aux autres. Les monothérapies ont commencé à être envisageables avec l'apparition des antibiotiques à large spectre tels que les **céphalosporines de 3^e et 4^e génération** ayant une activité anti-*Pseudomonas* (Ceftazidime, Cefepime) et les carbapénèmes. Une importante méta-analyse comparant l'efficacité d'une β -lactamine en monothérapie *versus* l'association β -lactamine-aminoside n'a montré aucune différence, voire même un avantage en faveur de la monothérapie (7). Parmi les avantages, on note un taux plus faible d'effets secondaires mais, surtout, un taux plus faible d'échec et une tendance à une meilleure survie. **En conclusion, ces données suggèrent que la prescription d'aminosides n'apparaît plus nécessaire chez les patients neutropéniques fébriles en l'absence d'une situation particulière** ou d'une documentation microbiologique (6, 7, 8). La question de l'administration précoce d'un glycopeptide a fait l'objet de nombreux débats. Les données récentes n'ont pas démontré d'avantage significatif dans la couverture précoce du risque Gram-plus. De plus, l'apparition de staphylocoques et d'entérocoques résistants aux glycopeptides devrait décourager l'utilisation de ces antibiotiques en tant que base du traitement empirique. En revanche, lorsqu'un patient présente des signes d'infection du cathéter, ou des signes de mucite sévère (**tableau 1**), l'utilisation de glycopeptides reste recommandée dès l'initiation du traitement (6, 8, 9).

2.2. Antibiothérapie empirique des neutropénies fébriles à risque faible

La possibilité de définir avec des scores validés un groupe à faible risque permet d'orienter le traitement sous deux aspects : administrer un traitement *per os* et/ou possibilité de traiter le patient sur un mode ambulatoire (10). Plusieurs méta-analyses récentes ont démontré de façon convaincante une efficacité comparable entre l'administration orale ou intraveineuse dans le traitement des neutropénies fébriles à risque faible (1). Dans tous les cas, les patients sous

traitement *per os* avaient une plus grande incidence d'effets secondaires intestinaux, tandis que les autres avaient des problèmes liés à l'utilisation de leur cathéter. L'immense majorité des traitements *per os* comporte une association de quinolones, associée à une β -lactamine, le plus souvent Amoxicilline-acide clavulanique (11). Le deuxième aspect de la prise en charge est la possibilité d'administrer cette antibiothérapie en ambulatoire à domicile, avec plusieurs avantages potentiels : diminuer le risque d'infection nosocomiale, améliorer la qualité de vie. Seuls les patients cliniquement stables peuvent faire l'objet d'une telle prise en charge. En fait, la possibilité d'administrer le traitement antibiotique à domicile est lié non seulement à des facteurs médicaux, mais surtout à des facteurs d'environnement social, de la compliance du patient et de sa parfaite compréhension de la prise en charge, de la collaboration étroite avec le médecin généraliste et de l'absence de l'éloignement de son domicile par rapport à l'hôpital (10). On retrouve, dans ces contraintes, la plupart de celles rencontrées pour l'anesthésie en chirurgie ambulatoire.

3. Conduite à tenir dans le service d'urgence

3.1. Porter le diagnostic de neutropénie fébrile

3.1.1. Interrogatoire

L'interrogatoire retrouve rapidement la notion de cancer en cours de chimiothérapie. Il faut préciser le type de cancer, son histoire clinique récente, le type de chimiothérapie et en particulier la date de la dernière chimiothérapie, l'existence d'un traitement associé de type radiothérapie ou corticothérapie. Cet interrogatoire doit être facilité par l'accès au dossier cancérologique du patient, dans l'avenir et dans l'idéal son dossier médical personnalisé. Dans tous les cas, il est essentiel de prendre rapidement contact avec l'équipe d'oncologie qui a pris le patient en charge.

3.1.2. Fièvre

La fièvre chez le patient neutropénique est définie par une seule détermination supérieure à 38,3 °C (en pratique 38,5 °C) ou deux déterminations au moins supérieures ou égales à 38 °C dans un intervalle de 4 heures. La prise de température rectale doit être proscrite en raison du risque local, à la fois infectieux et hémorragique du fait de la thrombopénie souvent associée. Deux méthodes de prise de température sont recommandées : température buccale, température axillaire corrigée (ajout de 0,5 °C) (2, 6).

3.1.3. Bilan biologique

Une formule numération va permettre de porter le diagnostic de neutropénie, de quantifier sa profondeur selon les grades de l'OMS et de rechercher l'atteinte des autres lignées médullaires, anémie et surtout thrombopénie. Un dosage de la créatininémie et des transaminases ASAT, ALAT est indispensable pour adapter le traitement.

3.2. Rechercher des signes de gravité

3.2.1. Signes de sepsis sévère

L'existence de signes précoces d'insuffisance circulatoire aiguë représente un élément majeur des signes de gravité. Si la présence d'un collapsus franc avec des signes cliniques de bas débit pose peu de problèmes de diagnostic, d'autres situations se présentent de façon beaucoup plus fruste. On peut observer des modifications de téguments, en particulier sur les genoux et les coudes, des sueurs froides avec tachycardie témoignant de la stimulation sympathique ; la chute de la pression artérielle peut être retardée, on observe alors une pression artérielle différentielle pincée s'accompagnant d'un pouls faible et filant. La chute de la diurèse est un signe constant très utile pour la surveillance des patients dans les premières heures. Enfin, les troubles neurologiques peuvent associer agitation, anxiété, agressivité parfois isolée. La reconnaissance de ces signes est fondamentale du fait de l'importance de débiter les premières mesures thérapeutiques le plus tôt possible. Pour certains, un taux de lactates plasmatiques supérieur à 4 mmol/l permet de dépister un groupe de patients à risque. De même, une gazométrie veineuse prélevée sur un cathéter central permet de mesurer une SvO₂ de base, utile pour la surveillance des premières heures.

3.2.2. Rechercher un foyer infectieux

D'une façon générale, la recherche d'un foyer infectieux par l'examen clinique du patient en neutropénie fébrile est difficile car, en l'absence d'une réaction inflammatoire adéquate, les signes cliniques classiques en dehors de la fièvre peuvent être minimes ou absents. De ce fait, l'examen doit être méticuleux et doit prendre en compte tous les symptômes, même minimes (6, 9). Il convient de rechercher une atteinte pulmonaire par des signes cliniques comme la polypnée ou la diminution de la SpO₂. Une radiographie du thorax est systématiquement réalisée à l'accueil aux urgences. L'appareil digestif représente un foyer infectieux fréquent. Une mucite sera ainsi recherchée et évaluée de façon précise en utilisant la gradation de l'OMS (tableau 1). La présence d'une diarrhée sera également quantifiée et prise en compte. L'examen attentif de la ligne veineuse centrale à la recherche de signes inflammatoires ou d'exsudat permettra de porter la suspicion sur le cathéter veineux central. L'examen clinique attentif de l'ensemble de la peau, des points de ponction de biopsies éventuelles, des aires génitales et anales doit être également attentivement réalisé.

3.2.3. Autres signes cliniques de gravité

Ils ne sont pas pris en compte dans le score MASCC, mais ont été décrits dans des protocoles d'évaluation des différentes stratégies de prise en charge thérapeutique des patients neutropéniques : aplasie sévère : PNN < 0,1 giga/l depuis plus d'une semaine, patient déjà traité depuis plusieurs jours à son domicile, retard de prise en compte de la fièvre supérieur à 24 h, température > 39 °C avec frissons, diabète insulino-dépendant, corticothérapie associée (4).

Ainsi, à l'issue de cet examen, le patient sera classé en deux catégories, risque faible ou pas, en utilisant le score MASCC et les autres signes de gravité.

3.3. Réaliser un bilan bactériologique

3.3.1. **Hémocultures**

La réalisation correcte d'hémocultures doit être considérée comme un standard permettant d'adapter un traitement efficace en termes d'efficacité et de toxicité (2). Dans l'idéal, et en dehors des contraintes liées au patient lui-même comme un mauvais accès veineux, il convient de réaliser un prélèvement veineux périphérique sur deux flacons aérobie/anaérobie. Ces prélèvements doivent être répétés au moins une deuxième fois dans un délai de 20 minutes. Ces délais peuvent être raccourcis en cas d'urgence et, dans ce cas, les sites périphériques doivent être différents. En cas de suspicion d'infection liée au cathéter, il convient de réaliser un double prélèvement simultané périphérie et cathéter. Là encore, au moins deux séries à 20 minutes d'intervalle sont nécessaires.

3.3.2. *Autres prélèvements*

Il n'y a pas d'indication à réaliser d'autres prélèvements systématiques, en dehors de signe d'appel. En cas de signes digestifs, des prélèvements locaux seront réalisés : écouvillonnage de la gorge et du rectum, en présence d'une mucite, coproculture, en présence d'une diarrhée. Tous les écoulements cutanés seront également prélevés s'ils existent. Un prélèvement d'urine est indiqué en cas de présence d'un sondage urinaire ou de signes cliniques évocateurs (6).

3.4. Traitement et orientation du patient

3.4.1. *L'antibiothérapie est une urgence*

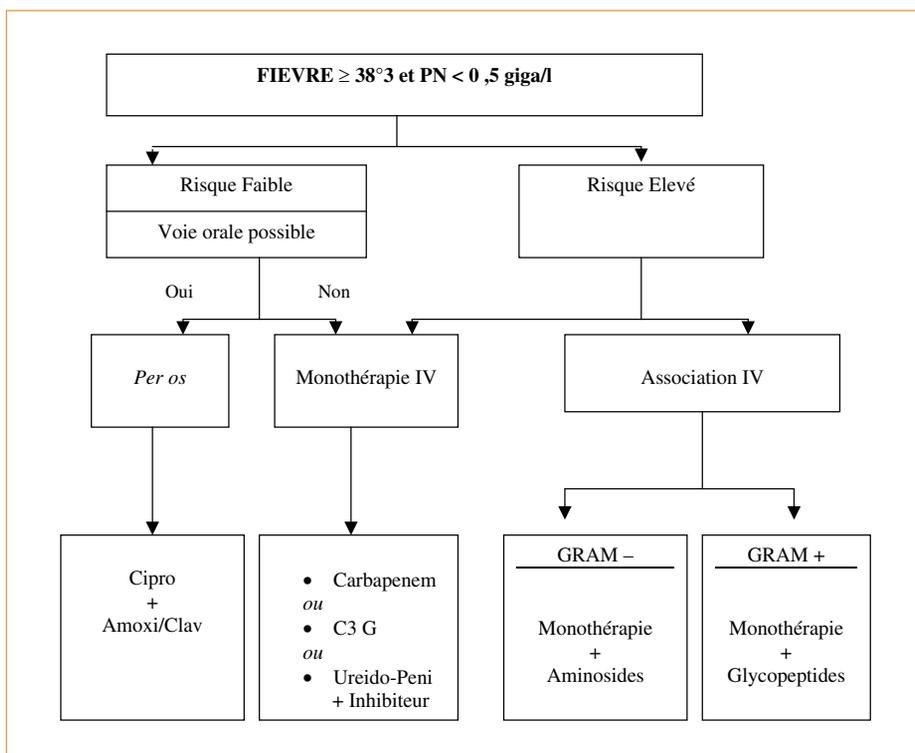
Elle doit être réalisée en prenant en compte les facteurs de risque de complications (tableau 3). Il est difficile de proposer un traitement par voie orale exclusif en l'absence de connaissance exhaustive du dossier cancérologique du patient. Par contre, en l'absence de signes de gravité, une monothérapie intraveineuse est recommandable qui sera rapidement relayée en 24 h – 48 h par un traitement *per os*. Les associations d'antibiotiques seront orientées par la présence de signes associés :

- en cas de sepsis sévère ou de choc septique, une trithérapie sera prescrite selon les recommandations de la SFAR/SRLF sur les états septiques graves (12) ;
- en cas d'orientation Gram-plus, une association avec un glycopeptide est indiquée. Il s'agit de suspicions d'infection sur cathéter de lésions cutanées ou de mucite sévère ;
- en cas d'orientation Gram-moins, une association avec un aminoside est recommandée, en particulier devant une pneumonie ou une diarrhée.

3.4.2. *Surveillance dans le service d'urgence*

Une surveillance étroite de ces patients sera réalisée pendant toute sa présence dans le service d'urgence. Il s'agit d'une surveillance essentiellement clinique,

Tableau 3 – Algorithme pour l'antibiothérapie des neutropénies fébriles de courte durée, d'après (6)



avec examens répétés dans les premières heures et mesures régulières de la pression artérielle et de la SpO₂. Dans toute la mesure du possible, les patients seront dans un box isolé et le personnel s'attachera à prendre des précautions particulières au niveau de l'hygiène des mains par une utilisation très large de solutions hydro-alcooliques, le port de masque, de gants et de sur-blouse lors des soins. En aucun cas ces mesures d'isolement ne doivent limiter la surveillance clinique répétée de ces patients. L'apparition de signes de sepsis sévère sera traitée par les mesures habituelles, de façon la plus précoce possible.

3.4.3. Orientation du patient

Dans toute la mesure du possible, le patient doit réintégrer son circuit de prise en charge oncologique. Si cela n'est pas possible, il doit être orienté dans un secteur de soins habitué à traiter des patients d'oncologie en neutropénie. Le secteur de réanimation doit être sollicité pour un transfert en cas d'apparition de choc septique ou dans un secteur de surveillance continue si l'état devient instable. Le retour à domicile ne semble pas possible dans ce type de prise en charge, même si le patient est classé à faible risque, dans la mesure où le dossier complet du patient n'est pas à disposition. Cette éventualité pourra être

*Allez
Oncologie
H. Clinique*

envisagée dans le cas de figure où l'équipe d'oncologie qui a pris en charge le patient fait partie des services de l'hôpital du secteur d'urgence où il a été admis, et cette décision sera prise de façon conjointe.

4. Conclusion

La prise en charge de l'aplasie fébrile après chimiothérapie est en constante évolution.

Ces dernières années ont été marquées par la validation d'un score prédictif permettant d'identifier un groupe de patients à faible risque de complications.

Des réponses sont attendues concernant la population des patients ambulatoires à risque faible : résultats de l'utilisation à large échelle du score prédictif de complications, efficacité et sécurité des traitements strictement ambulatoires et développement de l'utilisation de nouvelles molécules par voie orale.

Références bibliographiques

1. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 533-40.
2. SOR de la FNCLCC. Prise en charge des neutropénies courtes. In : *Infection et Cancer*. John Libbey Eurotext ; 1999. p. 135-72.
3. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrobial Agents* 2005 ; 265 : S120-2.
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 Suppl 1 : 1-6.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 730-51.
7. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 ; 326 : 1111.
8. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 Suppl 1 : 32-7.
9. Bodey GP, Rolston KVI. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother* 2001 ; 7 : 1-9.
10. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001 ; 14 : 415-22.
11. Sipsas VV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005 ; 103 : 1103-13.
12. Veber B. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves (Conférence d'experts). Collection de la SFAR. Paris : Elsevier ; 2004.

