

# Neutropénie chimio-induite : profil bactériologique

Kassah-Laouar A.<sup>(1,2)</sup> ; Messala A.<sup>(1)</sup> ; Saidi M.<sup>(2,3)</sup>

1) Laboratoire central de biologie médicale-CAC-Batna

2) Faculté de médecine, Université Batna23-Service onco-hématologie CAC-Batna

## Résumé

Un des principaux effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse est la toxicité hématologique. Cette toxicité chez le neutropénique fébrile porte essentiellement sur la lignée granulocytaire et aboutit à une neutropénie dont la sévérité et la durée conditionnent la gravité potentielle des infections. Au cours de ces dernières décennies, l'étiologie bactérienne chez ces patients est passée des Gram négatif au Gram positif. Les manœuvres instrumentales invasives locales tels que les cathéters et les chambres implantables demeurent un des facteurs requis d'introduction de ces germes dans l'organisme. L'utilisation abusive et non contrôlée de nouvelles molécules d'antibiotiques tels que les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération, les carbapénèmes et les glycopeptides ont beaucoup contribué à la sélection de bactéries multirésistantes, voire hautement résistantes.

**Mots clés :** neutropénie fébrile – chimiothérapie anticancéreuse – multirésistance

## Abstract

### Chemotherapy-induced febrile neutropenia : Bacteriological profile

One of the main side effects of cancer chemotherapy is the haematological toxicity. This toxicity in the febrile neutropenic focuses primarily on the lineage and leads to neutropenia whose severity and duration determine the potential severity of infections. During these last decades the etiology bacteremia in these patients increased of Gram negative to the Gram positive. The instrumental maneuvers local invasive such as catheters and the implantable chambers remain one of the factors required for the introduction of these germs in the body. The misuse and non-controlled in new molecules of antibiotics such as cephalosporins of 4<sup>th</sup> generation, the carbapenems and glycopeptides have contributed

*much to the selection of multiresistant bacteria or even highly resistant.*

**Key words :** febrile neutropenia – anticancerous chemotherapy – multirésistance

## Introduction

La neutropénie fébrile (NF) est une complication sévère des traitements anti-cancéreux, car elle est associée à une augmentation de la morbidité, un retard ou une réduction de la dose du cytotoxique et un surcoût [1-4]. La mortalité de la NF a diminué au cours des dernières années, mais reste significative, entre 2 et 20 % selon les cas [5]. Son pronostic peut être évalué par le score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) [6]. Les facteurs pronostiques péjoratifs à la NF sont principalement les infections à bactéries Gram négatif (BGN), l'âge > 60 ans [1, 2, à 10]. Un agent pathogène est identifié dans 20 à 30 % des cas de NF [11]. Une augmentation des résistances parmi les BGN est observée chez les entérobactéries telles que les bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases (EPC) [12, 13].

La NF est une urgence thérapeutique en raison du risque majeure de morbidité et de mortalité. Le traitement antibiotique est probabiliste, à large spectre et synergique. Il doit être adapté à l'écologie bactérienne propre à chaque centre [14].

### Définition de la neutropénie

L'OMS a distingué plusieurs grades de sévérité d'une neutropénie induite par chimiothérapie (grade 1 < 2 000/mm<sup>3</sup>, grade 2 < 1 500/mm<sup>3</sup>, grade 3 < 1 000/mm<sup>3</sup>, et grade 4 < 500/mm<sup>3</sup>) [1, 2]. Le risque de développer une infection est important en dessous de 500 PNN/mm<sup>3</sup>, il est majeur en dessous de 100/mm<sup>3</sup> [5]. La neutropénie susceptible de devenir inférieure à 500

Tirés à part : Kassah-Laouar A. Laboratoire central de biologie médicale-CAC-Batna, Faculté de médecine, Université Batna23-Service onco-hématologie CAC-Batna. Email : prkassah@yahoo.fr

PNN/mm<sup>3</sup> dans les prochaines 24 heures a la même signification. Le caractère fébrile de la neutropénie est défini par une température supérieure ou égale à 38,3 °C en une seule prise ou supérieure ou égale à 38 °C mesurée à deux reprises dans un intervalle d'une heure [2, 6]. Les patients porteurs de leucémies aiguës ou hyperleucocytaires présentent de véritables neutropénies fonctionnelles et doivent être considérés comme neutropéniques. Enfin, la neutropénie est considérée comme prolongée lorsque sa durée attendue est supposée être supérieure à 7 jours [2, 15].

## Pathogénicité

### Hôte

L'importance et la durée de la neutropénie influencent le risque d'acquérir des infections graves. Plus la neutropénie est profonde (PNN < 0,5 g/L) et/ou plus sa durée est longue (> 7 jours), plus le risque d'infection est important. Les lésions des muqueuses (peau, appareil digestif...), la présence d'une voie veineuse centrale apparaissent comme des facteurs de risque supplémentaires.

### Pathogènes

Les infections bactériennes restent toujours une préoccupation constante en onco-hématologie, du fait de la gravité potentielle de certaines d'entre elles. Malgré les progrès considérables de la thérapeutique anti-infectieuse, elles restent une cause majeure de mortalité chez ces malades [16, 17]. La survenue d'une complication infectieuse chez un malade immunodéprimé atteint d'une hémopathie maligne pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques complexes, que seule une démarche rigoureuse doit permettre de résoudre [18]. La possibilité d'infections fulminantes à bactéries à Gram négatif, impose une antibiothérapie empirique à large spectre rapidement efficace. L'altération de l'immunité ouvre la porte aux bactéries opportunistes qui acquièrent des caractères de virulence et deviennent potentiellement pathogènes. L'infection est de plus en plus fréquente et l'incidence varie de 6 à 15 % [11, 19]. Les infections peuvent être causées par des cocci à Gram positif (ex. : staphylocoque, pneumocoque, entérocoque), des bacilles à Gram négatif (ex. : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou des champignons (levures comme *Candida albicans* ou moisissures comme *Aspergillus*). Les microorganismes responsables de l'infection colonisent déjà le patient dans la majorité des cas. La chimiothérapie provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses (des gencives jusqu'à l'anus), favorisant l'entrée dans la circulation de bactéries et de levures présentes dans le tube digestif. L'administration d'une chimiothérapie nécessite souvent la mise en place d'une voie centrale en raison d'un accès veineux difficile ou de l'utilisa-

tion d'une perfusion prolongée à domicile. Ce corps étranger peut être colonisé par les microorganismes. À l'examen physique, il faut donc rechercher des signes d'infection le long de l'accès implantable, du cathéter tunnalisé ou du cathéter central à insertion périphérique [13]. Si, à l'arrivée, l'examen physique révèle des signes de tunnelite (inflammation le long du trajet du cathéter tunnalisé), de phlébite septique ou d'abcès au point d'entrée du cathéter, il faut envisager le retrait du cathéter et faire une culture après discussion avec le médecin traitant. Le retrait peut parfois être différé si le cathéter est impossible à remplacer ou si le patient est extrêmement thrombopénique. Toutefois, il est souvent nécessaire si les hémocultures indiquent la présence de *Staphylococcus aureus*, de bacilles à Gram négatif ou de levures. Il y aura une substitution de la flore normale par une flore hospitalière multirésistante aux antibiotiques (BMR voire BHR) dont les germes ont été sélectionnés sous la pression de l'antibiotique. L'agent infectieux est soit d'origine endogène, c'est le phénomène de translocation bactérienne (microbiote intestinal), soit exogène, ce sont les germes de l'environnement, dont les portes d'entrée sont les dispositifs invasifs (cathéters, sondes urinaires...) Par ailleurs, chez l'immunodéprimé, la mucosite buccale peut être due à la flore normale, à *Herpes simplex* ou à des levures (muguet). Actuellement, *Pseudomonas aeruginosa* qui était le germe pathogène le plus redouté en hématologie, ne représente plus guère que 5 % des germes isolés par hémocultures [16, 20–22]. Un patient neutropénique qui contracte une infection peut mourir en quelques heures si la prise en charge n'est pas rapide et adéquate

### Facteurs de risque :

Selon l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le risque infectieux chez le patient neutropénique est défini par la probabilité de développer une complication infectieuse grave après l'apparition d'une fièvre [2]. Pour poser un diagnostic microbiologique précis d'une infection et par conséquent la prise en charge thérapeutique appropriée, il est nécessaire de connaître les mécanismes responsables de la sensibilité particulière aux infections de ces patients. Cette susceptibilité peut être le fait de la maladie sous-jacente, de la spécificité du traitement ou encore de l'exposition de ces patients à divers agents responsables d'infections nosocomiales au cours d'hospitalisations prolongées ou de la conjonction des trois. [23].

– Le premier facteur de risque est la neutropénie, sa durée et sa profondeur (tableau I).

Tableau I. Infection et neutropénie [21, 24]

Taux de PN (10 <sup>9</sup> /l)	Patients développant une infection sévère (%)
> 2	2
1.5 - 2	5
1 - 1.5	10
0.5 - 1	19
< 0.5	28
Durée de la neutropénie (j)	Épisodes infectieux sévères (%)
2	40
4	50
6	70
14	100

L'absence de polynucléaires neutrophiles au site de l'infection chez les patients neutropéniques est une caractéristique clinique qui aura deux conséquences majeures :

- L'aggravation rapide de l'infection.
- Une relative diminution des signes cliniques classiques de l'infection [24].

L'évaluation clinique du risque infectieux peut se faire à l'aide du score MASCC qui permet en attribuant un poids à chacune des situations cliniques sus-décrites d'évaluer l'évolution et la gravité ultérieures du tableau infectieux initial [25]. Ainsi un score MASCC  $\geq$  21 permettrait d'identifier les patients à faible risque infectieux avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 90 % [25].

### Classification des infections :

Comme il est difficile de mettre en évidence le germe, l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [26] classait les infections comme suit :

- Infections microbiologiquement documentées avec bactériémie.
- Infections confirmées cliniquement : signes et symptômes en rapport avec un site identifié, mais sans preuve bactériologique.
- Infections probables, sans confirmation bactériologique.
- Infections douteuses.

Le taux d'infections non documenté est de l'ordre de 60–65 % et les taux d'infections cliniquement et microbiologiquement documentées sont de 25–30 % et 5–10 % respectivement. Parmi les fièvres microbiologiquement documentées, on retrouve deux tiers d'infections à cocci à Gram positif (CGP) pour un tiers d'infections à bacilles à Gram négatifs (BGN) [27, 28].

Les 55 % d'infections microbiologiquement documentées : deux tiers d'infections à BGN et un tiers d'infection à CGP [29, 30].

Actuellement, la majorité des experts [23, 31–33] classe les infections en :

- Infections microbiologiquement documentées (bactériennes, mycosiques, virales ou parasitaires) : elles correspondent à une infection prouvée par l'isolement du germe.
- Infections cliniquement documentées : elles se traduisent par des signes infectieux focaux (pneumopathie, cellulite, angine...) mais sans isolement d'un germe significatif.
- Fièvre d'origine indéterminée ou fièvre inexpliquée ou Fever of Unknown Origin (FUO) dans la littérature anglo-saxonne [33].

Une fièvre d'origine indéterminée est définie par une fièvre isolée, sans foyer clinique et agent pathogène fongique ou bactérien documenté dans les 48 – 72 h suivant le début des prélèvements) [34].

### Fréquence et type d'infections :

- Type d'infection :
- Infections systémiques (tableau II) :

Dans toutes les études, les infections bactériennes occupent la 1<sup>ère</sup> place avec 85 %, suivies des infections fongiques (5 – 6 %), les infections virales viennent en dernier soit qu'elles sont sous diagnostiquées soit qu'elles rares [35].

La fréquence des septicémies varient entre 10–30 % [36, 37].

#### 6.1.2. Infections non systémiques :

Ces infections représentent à peine 12 % [31], devant la mutité des signes d'appel, l'examen clinique doit être soigneux et complet pour dépister le moindre signe associé [17–24], et cela en raison du caractère atténué ou absent des signes habituels d'inflammation chez le sujet neutropénique [20, 22, 34].

Tableau II. Principales portes d'entrée des bactériémies [31]

Porte d'entrée	Fréquence (%)
- Voie veineuse	33.3
- Muqueuse digestive	12.7
- Arbre urinaire	6.4
- Peau (en dehors des voies veineuses)	4.3
- Voies respiratoires basses	3.9
- Absence de porte d'entrée identifiée	32.2

#### 6.1.3. Germes en cause (tableau III) :

Le spectre des agents responsables d'infection chez le patient neutropénique est très large : bactéries, champignons, parasites et virus [24].

Tableau III. Principaux pathogènes chez l'immunodéprimé [24]

CGP	BGN	Champignons	Parasites	Virus
- Staphylocoque (SCN, <i>S. aureus</i> )	- Entérobactéries	- <i>Candida</i>	- <i>Pneumocystis carinii</i>	- Herpes virus
- Streptocoque $\alpha$ hémolytique	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	- <i>Aspergillus</i>	- <i>Toxoplasma gondii</i>	- VRS
- Entérocoques	- Anaérobies	- <i>Phycomycetes</i>	- <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	- Adénovirus
- <i>Corynebactérium</i>		- <i>Cryptococcus</i>	- <i>Cryptosporidia</i>	- Virus Influenza
- <i>Listéria</i>				
- <i>Clostridium</i>				

Table IV. Causes de fièvre persistante chez le patient neutropénique après initiation d'une antibiothérapie empirique [38]

Causes infectieuses de fièvre persistante	Causes non infectieuses de fièvre persistante
- Posologie ou concentration sérique d'antibiotique inadaptée	- Fièvre post-transfusionnelle
- Diarrhée à <i>Clostridium Difficile</i>	- Syndrome d'activation macrophagique
- Pathogène résistant à l'antibiothérapie initiée : BMR, mycobactérie, <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia Pneumoniae</i> , Bartonella	- Thrombose veineuse profonde
- Infection fongique : levures ( <i>candida</i> , cryptocoque), champignons ( <i>aspergillus</i> , <i>zygomycetes</i> )	- Fièvre médicamenteuse
- Infection parasitaire : toxoplasmose	- Maladie du greffon contre l'hôte chez le patient allogreffé
- Infection virale : herpes virus (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV), virus influenza, para-influenza, VRS	- Pancréatite
- Persistance du foyer infectieux : cathéter	- Maladie maligne sous-jacente, rechute
- Infection incontrôlée : endocardite, péritonite	- Sortie d'aplasie

Table V. Options thérapeutiques concernant la prise en charge des infections à BMR à Gram négatif et à Gram positif, basées sur les données de l'antibiogramme, et grade de recommandation [39].

Germes en cause	BMR EPC	<i>P. aerug</i> résistant aux BL	<i>Acinetobacter</i> résistant aux BL	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. faecalis</i> VancoR	<i>E. faecium</i> Vanco R	<i>S. aureus</i> Vanco I
Options thérapeutiques	Colistine Tigécycline Aminosides Fosfomycine	Colistine - Fosfomycine	Colistine Tigécycline	SXT fluoroquinolones TCC Combinaison SXT + CAZouTCC	Linezolide Daptomycine Tigécycline	Linézolide Quinupristine (/dalfopristine)	Linézolide Tigécycline Quinupristin (/dalfopristine) Daptomycine

BMR : Bactéries Multi Résistantes, BL : Bêtalactamine EPC : Entérobactérie résistante aux carbapénèmes, BL : Beta-lactamines, SXT : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, TCC : Ticarcilline-Clavulanate CAZ : Ceftazidime, *S. maltophilia* : *Stenotrophomonas maltophilia*

Tableau VI. Recommandations concernant l'antibiothérapie empirique chez les patients à haut risque (neutropénie attendue de plus de 7 jours), par indication et approche d'escalade ou désescalade [39].

Approche d'escalade	- Présentation non compliquée - Absence de colonisation connue par une BMR - Absence d'antécédent d'infection à BMR - Infections à BMR peu fréquentes d'après l'épidémiologie locale	Céphalosporine anti- <i>P. aeruginosa</i> (Céfépime, Ceftazidime) - Pipéracilline-tazobactam - Ticarcilline-clavulanate - Céfopérazone-sulbactam - Pipéracilline + Gentamicine
Approche de désescalade	- Présentation compliquée - Colonisation connue à BMR - Antécédent d'infection à BMR - Infections à BMR fréquentes d'après l'épidémiologie locale	- Monothérapie par carbapénème - Association BL anti- <i>P. aeruginosa</i> (carbapénème si signes de gravité) + aminoside ou quinolone - Colistine + BL +/- rifampicine - Glycopeptide ou anti-CGP couvrant les CGP

BMR : bactérie multirésistante, BL : bêtalactamine, CGP : cocci Gram positifs

## Matériel et méthodes

### 1- Description du service d'onco-hématologie

Le service d'onco-hématologie du centre anti-cancer (CAC) de Batna est un nouveau service qui a ouvert ses portes récemment en 2014, accueille les patients de tout âge avant la création de l'unité d'oncologie pédiatrique, il draine principalement les malades de la région des Aurès et de la région Sud-Est du pays atteints d'hémopathies malignes. Il compte 15 lits d'hospitalisation conventionnelle, et un hôpital du jour ne faisant pas partie de l'étude. L'activité de greffe de moelle n'a pas encore débuté.

Le recrutement moyen est 327 nouveaux cas par an. Les malades atteints de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) bénéficient de la pose d'un cathéter central, suivis pour leucémies lymphoblastiques (LAL) requièrent la mise en place de site implantables (chambres implantables). Chaque nouvelle admission bénéficie systématiquement de prélèvements de dépistage de colonisation à la recherche de BMR et /ou de BHR, un écouvillonnage rectal à la recherche d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargie (EBLSE) et/ou productrices de carbapénémases (EPC) de même la recherche d'*Enterococcus* résistant aux glycopeptides (ERG), la recherche du portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est réalisée à l'aide d'un écouvillon qu'on introduit dans les narines du malade. Aucun protocole de décontamination n'est préconisé dans le centre.

### 2- Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à visée analytique avec collecte de données de manière prospective étalée sur 12 mois, du 1<sup>er</sup> juin 2016 au 31 octobre 2017. Tous les patients admis en hospitalisation durant cette période étaient éligibles à l'étude. Nous avons retenu comme infection associée aux soins (IAS), toute infection localisée ou systémique survenant ou non à l'hôpital durant la période d'hospitalisation.

La fiche de renseignements cliniques était remplie par le médecin responsable du patient en cours d'hospitalisation. Les données ont été recueillies de façon prospective selon cette fiche préalablement établie permettant de préciser les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des épisodes infectieux.

### 3- Souches bactériennes :

Nombre de prélèvements : 275

Échantillonnage : 142 souches bactériennes cliniques non répétitives

Nature des prélèvements : tous prélèvements confondus

Origine des souches : service d'onco-hématologie

### 4- Méthodes d'étude :

1- isolement et identification des souches bactériennes : techniques conventionnelles de diagnostic bactériologique manuelles (galerie API20E) et semi-automatisée (Vitek2-bioMérieux-France)

2- Sensibilité aux ATB : la sensibilité aux antibiotiques des souches de l'étude a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton selon la technique de Kirby-Bauer avec des disques chargés (Disques Oxoid), Un contrôle de qualité a été effectué avec les souches de référence : *E. coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29812 et l'interprétation des résultats en catégorie Sensible (S), Intermédiaire (I) et Résistant (R) a été faite selon les recommandations du CLSI (OMS).

3- Des techniques semi-automatisées ont été réalisées afin de confirmer le diagnostic en cas de doute, Vitek 2 (carte AST-XN05, version logicielle 04.02).

4- Détermination des CMI-Etest : Imp-ERT/Vitek 2.

5- Des tests complémentaires et/ou phénotypiques pour la mise en évidence soit une BLSE et /ou d'une carbapénémase (test de Hodge modifié) ont été réalisés.

## Résultats

La répartition des souches selon l'origine du prélèvement montre une légère prédominance du service d'onco-hématologie par rapport aux autres services de l'établissement (51,6 vs 48,6) (tableau VII)

Tableau VII. Fréquence (%) d'isolement des souches chez le neutropénique fébrile

Service onco-hématologie		Autres services du CAC		Effectif total (N)	
142	51.6 %	133	48.4	275	100 %

La distribution selon le sexe montre une légère prédominance du sexe masculin (54 % vs 46 %) avec un sex-ratio de 1,18

Sur les 142 malades inclus dans notre étude, l'âge adulte est prédominant, soit 77 % adultes et 23 % enfants

Les bactériémies sont plus fréquentes chez les neutropéniques fébriles, les hémocultures représentant 28 % du total des prélèvements (tableau VIII).

Tableau VIII. Distribution des prélèvements positifs selon le site

Nature du prélèvement	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Hémocultures	40	28 %
Urines	20	14 %
Pus	18	13 %
Anal	14	10 %
Buccal	13	9 %
Cathéter	11	8 %
LCR	11	8 %
Gorge	10	7 %
Autres	5	3 %
Total	142	100 %

Les entérobactéries sont majoritaires avec 44 %, suivies de cocci à Gram positif avec 40 % et des bacilles non fermentaires avec 16 % (figure 1).

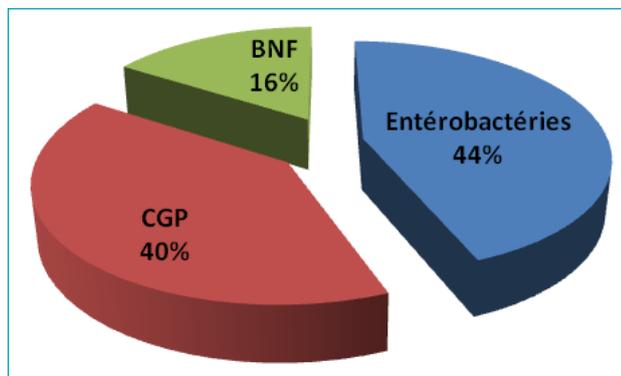


Fig. 1 : Fréquence (%) d'isolement des bactéries chez le NF BNF (Bacilles Non Fermants), CGP (Cocci à Gram Positif)

La distribution des bactéries isolées en fonction des espèces montre une nette prédominance de SCN (28 %), suivi des E. coli (21 %) (figure 2).

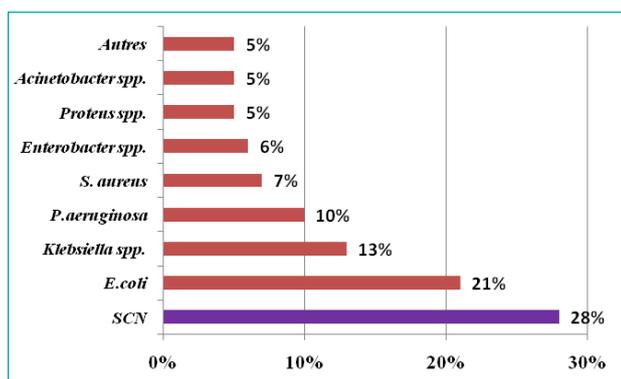


Fig. 2 : Distribution (%) des espèces bactériennes isolées chez le NF

La majorité des espèces d'entérobactéries isolées sont résistantes aux antibiotiques, 45 % hébergent une BLSE et 13 % sont résistantes aux carbapénèmes (figure 3).

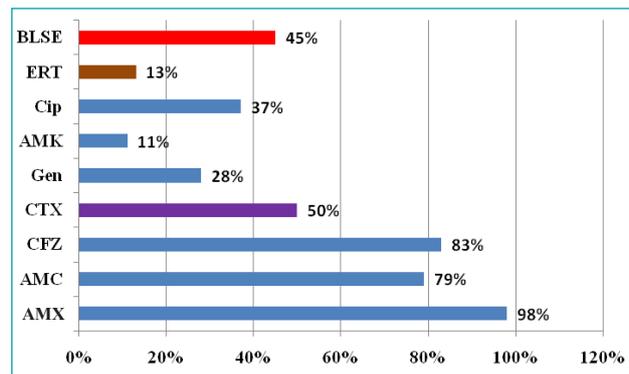


Figure 3. Profil (%) de résistance des espèces d'entérobactéries isolées chez le NF

AMX (amoxicilline), AMC (Amoxicilline + acide clavulanique), CFZ (céfazoline), CTX (céfotaxime, Gen (gentamicine) AMK (amikacine), Cip (Ciprofloxacine), ERT (ertapénémé), BLSE (Bêta-Lactamase à Spectre Étendu)

Concernant les BNF, les souches d'Acinetobacter spp sont multirésistantes en comparaison avec les isolats de P. aeruginosa (figure 4).

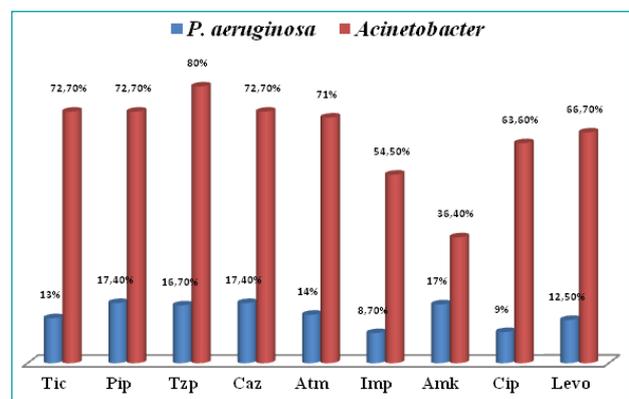


Figure 4. Fréquence (%) de résistance aux antibiotiques des BNF chez le NF

Tic (ticarcilline), Pip (Pipéracilline), Tzp (Pipéracilline + tazobactam), Caz (céftazidime), Atm (aztréonam), Imp (imipénème), Amk (amikacine), Cip (ciprofloxacine), Lévo (lévofloxacine)

Nous notons que 77 % des staphylocoques à coagulase négative sont Meti-R contre 15,4 % pour les S. aureus (figure 5).

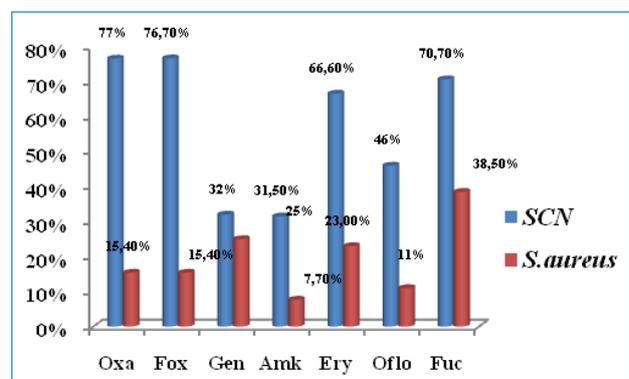


Figure 5. Profil (%) de résistance aux antibiotiques des Staphylocoques chez le NF

Oxa (oxacilline), Fox (céfoxitine), Gen (gentamicine), Amk (amikacine), Ery (erythromycine), Oflo (ofloxacine), Fuc (acide fusidique)

## Discussion

La chimiothérapie anticancéreuse, de façon très générale, prédispose aux infections par diminution de la bactéricidie, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires. La neutropénie fébrile (NF) est une urgence oncologique et sa prise en charge est standardisée selon des guidelines.

Les neutropénies courtes, < 7–10 j, prédisposent aux infections à bactéries à Gram négatif (BGN), d'origine digestive, à Gram positif, issus de la sphère ORL ou cutanée, et à *Candida spp.* Les neutropénies prolongées, > 7–10 j, prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées. La neutropénie favorise en outre les infections récurrentes à *Herpes virus*. Le risque infectieux est corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie : < 500/mm<sup>3</sup>, risque multiplié par 2,5. < 100/mm<sup>3</sup>, risque multiplié par 10 [40]. Les translocations bactériennes à partir du tube digestif, en particulier à BGN, observées en aplasie sont favorisées par la fragilisation de la muqueuse digestive par certaines chimiothérapies [41].

Il existe une relation très étroite entre le port de dispositifs intraveineux qui représente 8 % des infections associées aux soins (IAS) et les 28 % de bactériémies enregistrées dans notre étude, ces taux sont similaires à ceux rapportés dans une étude marocaine [42]. Cet aspect est l'un des plus fréquents dont le diagnostic et la prévention constituent une priorité dans la prise en charge des IAS. Pour d'autres auteurs, les bactériémies sont beaucoup plus fréquentes et se situent entre 42.7 % et 55.5 % [43–45].

Concernant l'écologie microbienne, une augmentation des infections à bactéries à Gram positif (60 à 70 % des infections) en particulier à *Staphylococcus* à coagulase négative (SCN) et à *Streptococcus viridans* a été notée à la fin des années 80 [46–48]. En revanche, depuis le début du 21<sup>e</sup> siècle, une réascension des infections à bactéries à Gram négatif (BGN) a été observée [49, 50, 51]. Dans la présente étude, les BGN occupent la première place avec 60 % vs 40 % pour les cocci à Gram positif, cela peut s'expliquer par la sous-estimation des prélèvements microbiologiques et/ou l'absence de gé-

néralisation des cathéters dans l'unité d'onco-hématologie, ces résultats sont supérieurs à ceux rapportés par l'équipe marocaine (26 %) [42] et inférieurs à ceux de la littérature (70–83 %) [43–45].

La quantification des germes par espèce isolée montre que le staphylocoque à coagulase négative occupe la première place avec 28 % suivi d'*E. coli* 21 %, les mêmes taux ont été rapportés par Martinez et al. [52] et Bertrand et al. [53]. Cela peut s'expliquer par une utilisation de la voie veineuse centrale qui est associée généralement à l'émergence des staphylocoques, au caractère toxique de la muqueuse des chimiothérapies utilisées et à l'utilisation excessive des quinolones qui exercent une pression de sélection sur certains CGP [60].

Le *P. aeruginosa* occupe la 4<sup>ème</sup> place avec 10 %, les streptocoques ne représentent qu'un faible pourcentage dans notre étude (2 %). Au-delà de la gravité de l'infection, se pose aujourd'hui de façon souvent préoccupante le problème des résistances des micro-organismes aux traitements antimicrobiens. Deux cas de résistances doivent être plus particulièrement surveillés : celle des BGN aux bêtalactamines et celle des CGP aux glycopeptides. Le profil de sensibilité aux antibiotiques des BGN isolés est inquiétant du fait de l'évolution de la résistance allant d'une simple pénicillinase de bas niveau, à une BLSE (45 %), voire une carbapénémase (13 %), signant une impasse thérapeutique.

## BGN

*Escherichia coli* représente le bacille à Gram négatif le plus fréquemment isolé (21 %) chez les patients neutropéniques. Il est naturellement sensible à toutes les bêta-lactamines. La résistance d'*E. coli* aux amino-pénicillines est avant tout liée à la production de pénicillinase de type TEM-1, enzyme présente dans d'autres genres bactériens. La présence et l'évolution de cette pénicillinase confère une résistance croisée à toutes les bêta-lactamines. Les *Klebsiella spp.* moins fréquentes (12 %), mais de profil de résistance aux antibiotiques beaucoup plus complexes avec *Enterobacter spp.* (45 % BLSE vs 13 % Rce aux carba), autres ba-

Tableau IX. Données de la littérature rapportant la répartition des bactéries lors d'épisodes de neutropénies fébriles.

Auteurs années	G. Martinez et al. (52) 1997	Feld et al. (54) 2000	Del Favero (55) 2001	Winston et al. (56) 2001	Cordonier et al. (47) 2003	Kanamaru et al. (57) 2004	Chen et al. (58) 2004	Sigurdaottie et al. (59) 2005	Bertrand et al. (53) 2005
BGN	43%	44.1%	66.1%	44.4%	67.1%	50.2%	32%	40%	45%
Anaérobies	-	-	-	-	-	1.7%	3%	-	3.3%
Champignons	10%	-	-	-	-	12.7%	7%	7%	1.9+
Autres	-	-	-	-	-	13.8%	1%	12%	0.8%
Principales bactéries isolées	SCN (28%) <i>E. coli</i> (21%)	<i>Streptococcus spp.</i> (28%) <i>E. coli</i> (21.5%)	SCN (43.8%) <i>E. coli</i> (16.3%)	<i>E. coli</i> (22%) SCN (15.4%)	SCN (31.2%) <i>E. coli</i> (16.3%)	<i>Staphylococcus spp.</i> (21.5%) <i>P. aeruginosa</i> (11.6%)	<i>E. coli</i> (25.6%) SCN (13%)	<i>E. coli</i> 25.6%) <i>Streptococcus spp.</i> (15.6%)	<i>E. coli</i> (28%) <i>Staphylococcus spp.</i> (20.4%)

cilles à Gram négatif de type non entérobactéries qui compliquent la situation par leur évolution vers la résistance aux carbapénèmes (10.2 % pour *P. aeruginosa* et 62.2 % pour *Acinetobacter*) laissant moins de choix à l'antibiothérapie.

## CGP

Le problème de la résistance des entérocoques aux glycopeptides se pose avec une gravité infectieuse directement liée à l'absence d'arme thérapeutique efficace. Il faut noter aussi que 76.7 % des SCN et 15.4 % des *S. aureus* étaient résistants à l'oxacilline.

## Conclusion

*La Neutropénie Fébrile est un état potentiellement mortel si elle n'est pas prise en charge correctement.* Le NF est un patient à risque qui demande une attention particulière du fait des difficultés thérapeutiques. Toute bactérie isolée doit être prise en considération car le foyer infectieux est rarement présent, le choix d'une thérapeutique ciblée semble difficile et l'utilisation abusive d'antibiotiques à large spectre doit faire craindre l'émergence de bactéries hautement résistantes. La prise en charge doit être rapide et pluridisciplinaire.

## Conflit d'intérêt :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article

## Références

- 1- OMS, WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979 : 16-7.
- 2- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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(4) : 427-31.
- 3- Freres P, Gonne E, Collignon J, Giot JB, Gennigens C, Jerusalem G. Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux. *Rev Med Liège* 2015 ; 70 : 4 : 195-200.
- 4- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010, 21, 252-256.
- 5- Mokart D. et al. Patient d'onco-hématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. *Réanimation*, 2008. 17 (3) : 213-24.
- 6- Bow E.J. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Seminars in Hematology*, 2009. 46 (3) : 259-68
- 7- Eggiman P. - Particularités de la prise en charge des infections chez le patient neutropénique. *Med. Hyg.* 1995 ; 53 : 1073-81.
- 8- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 2006, 106, 2258-2266.
- 9- 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, 3038-3051.
- 10- Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*, 2003, 1, 18-24.
- 11- Pizzo. A. - Management of fever patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1323-32.
- 12- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21<sup>st</sup> century. *Cancer*, 2005, 103, 1103 - 1113.
- 13- Cancer Help UK. How you have cancer drugs. Site Internet : <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/cancer-drugs/how-you-have-cancer-drugs#central> (Date de consultation : le 14 juin 2012).
- 14- Ait Malk S., Kili A., El Kababri M., Hessissen L., El Khorassani M., Khattab M. Neutropénie fébrile chimio-induite : expérience d'un centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique. *J. Afr. Cancer* (2013) 5 : 68-72.
- 15- Awidi A.S. Infections in adults with cancer in a developing country : a three year prospective study. *Eur. J. Cancer* 1991 ; 27 : 423-6.
- 16- Blot F, Leclercq B, Nitenber G. Infections graves chez l'immuno-déprimé en onco - hématologie. *Encycl. Med. Chir., Anesthésie - Réanimation*, 36-983-F-10 ; *Hématologie* 13057-A-10 ; 2001, 25 p.
- 17- Pelerman R, Durquet -Perlerman CL., Galet J.-P., et al. Infections des immunodéprimés. In : PERELMAN R. - Pédiatrie pratique : Maladies infectieuses, 2<sup>ème</sup> Ed, Maloine, Paris ; 1990 : 1695-1703.
- 18- Rubie H., Assouline C., Dutoura A. et al. Complications infectieuses du traitement des leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant. *Pédiatrie* 1990 ; 45 ; 333-338.
- 19- Cordonnier C. Infections nosocomiales chez le patient neutropénique. *Rev. Prat.* 1989 ; 39 : 1403-1408.
- 20- Herbrecht R. Les neutropénies fébriles. Définitions, aspects cliniques, quelques évidences, règles de prudence et attitudes pratiques. In : HERBRECHT R. et CORDONNIER C. - Épidémiologie et prise en charge thérapeutique des infections bactériennes chez le patient neutropénique. *Hématologie* 2000, 6 : 10-12.
- 21- Milpied N. Fièvre chez le malade neutropénique. *Rev Prat* 2001 ; 51 : 633-7.
- 22- Leclercq B. Infections chez les cancéreux in Yves Mouton. Point actuel sur les infections chez les immunodéprimés. Ed. Pil 1994 ; 19-38.
- 23- Cordonnier C., Dhedin N., Belhadj K. - Infections chez les patients neutropéniques. *Presse Médicale* 1997 ; 26 : 45-50.
- 24- Freifeld A. G., Walsh Th. J. et Pizzo Ph. A. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In : PIZZO Ph. A. - Principles and practice of pediatric oncology, LIPPINCOTT - RAVEN, Philadelphia ; 1997 : 1069-1114.
- 25- Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score : 10 years of use for identify in low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 ; 21 (5) : 1487-95.
- 26- Gaya H., Klastersky J., Schimpff S.C., et al., Protocol for an international prospective trial of initial therapy regimens in neutropenic patients with malignant disease. *Eur. J. Cancer* 1975 ; 11 (Suppl.) : 1-4.
- 27- Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critical ly ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care* 2011 ; 1 (1) : 22.
- 28- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999 ; 341 (5) : 305-11.
- 29- Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012 ; 40 (1) : 43-9.
- 30- Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JB, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis : results from an observational study. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 (1) : 41-9.
- 31- Pottecher B., Herbrecht R. Evolution épidémiologique : aspects bactériologiques. In : HERBRECHT R. et CORDONNIER C. - Épidémiologie et prise en charge thérapeutique des infections bactériennes chez le patient neutropénique. *Hématologie* 2000 ; 6 : 3-6.

- 32- Biron P, Soumelis V, Devaux Y, et al., Infections bactériennes chez le patient neutropénique : facteurs de risque infectieux. In : HERBRECHT R. et CORDONNIER C. – Epidémiologie et prise en charge thérapeutique des infections bactériennes chez le patient neutropénique. *Hématologie* 2000, 6 : 7-9.
- 33- Hughes W.T., Armstrong, Bodey G.P., et al. – 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients within explained fever. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 551-73.
- 34- Leblond V, Salmon D. Approche diagnostique et thérapeutique de la fièvre en aplasie. Sémiologie clinique des syndromes infectieux en aplasie. In : NITTENBERG G. et CORDONNIER C. – Les infections graves en onco-hématologie, Paris, Masson ; 1991 : 12-24.
- 35- Albano E.A., Pizzo Ph.A. Infectious complications in childhood acute leukemias. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 1988 ; 35 : 873-901.
- 36- Aubertin J, Brottier E., Gin H., et al. Complications infectieuses des cancers. In : HOERNI B. – Surveillance des malades cancéreux, Flammarion, Paris ; 1986 : 195-221.
- 37- Barson W. J., Brady M. T. Management of infections in children with cancer. *Hematol. Oncol. Clin. N. Amer.* 1987 ; 1 : 801-39.
- 38- Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients : guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013 ; 98 (12) : 1836-47.
- 39- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance : summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013 ; 98 (12) : 1826-35.
- 40- Leclercq B, Bussy C, Blot F. Infections nosocomiales en onco-hématologie. In : Avril JL, Carlet J, editors. Les infections nosocomiales et leur prévention. Paris : Ellipses ; 1998. p. 323-45. 914-5.
- 41- Tancrede C, Andremont AO. Bacterial translocation and Gram negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 99-103.
- 42- Cherkaoui S, Lamchahab M, Hassoun S, Zerouali K., Infections associées aux soins dans une unité d'hématologie-oncologie pédiatrique au Maroc. *Santé publique* volume 26/N° 2-mars-avril 2014 p 199-204.
- 43- Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients : a European multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 ; 21 : 260-3.
- 44- Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients : results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control.* 2004 ; 32 : 205-8.
- 45- Al-Tonbary YA, Soliman OE, Sarhan MM, Hegazi MA, El-Ashry RA, El-Sharkawy AA, et al. Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit : a retrospective annual study. *World J Pediatr.* 2011 ; 71 : 60-4.
- 46- Rolston KV, Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, S246-252.
- 47- Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G., Herbrecht R., Hunault M., Leclercq R. et al. Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia : toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 149-158.
- 48- Cohen J, Donnelly JP, Worsley AM, Catovsky D, Goldman JM, Galton DA, Septicaemia caused by viridians streptococci in neutropenic patients with leukaemia. *Lancet*, 1983, 2, 1050-1054.
- 49- Viscoli C., Castagnola E., Treatment of febrile neutropenia : what's new ?, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2002, 15, 377-382.
- 50- Ramphal R., Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S25-31.
- 51- Zinner SH, Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer : emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, 490-494.
- 52- Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E., Sanchez-Cortes E., Gonzales-Llaven J., Casanova-Cardiel LJ, Fuentes Allen JL, Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch. Med. Res.*, 2000, 31, 388-392.
- 53- Bertrand X., Costa Y., Pina P, Surveillance of antimicrobial resistance of bacteria isolated from blood stream infections : data of the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA), 1998-2003. *Med. Mal. Infect.*, 2005, 35, 329-334.
- 54- Feld R, Depauw B, Berman S., Keating A., Ho W., Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia : a randomized, double-blind trial. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3690-3698.
- 55- Delfavero A., Menichetti F, Martino P, Bucaneve G., Micozzi A., Gentile G., et al., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche de l'Adulto (GIMEMA) Infection Program, 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, 1295-1301.
- 56- Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gulcalp R., Amphal R., et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing cinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, 381-390.
- 57- Kanamaru A., Tatsumi Y., Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S7-S10.
- 58- Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, Yao M., Huang SY, Chen et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J. Formos Med. Assoc.*, 2004, 103, 526-532.
- 59- Sigurdardottir K., Digranes A., Harthug S., Nesthus I., Tangen JM, Dybdahl B. et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway : microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, 37, 455-464.
- 60- Escande MC, Herbrecht R et al. Epidemiology of bacteraemia in hematology and oncology french units and comparative in vitro activity of ceftazidime, ceftazidime and ceftazidime against isolated bacterial strains. Second International Symposium on Febrile Neutropenia. Bruxelles, 14-16 décembre 1995. Abstract 47.