

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Résumé :

Contexte :

La neutropénie fébrile chimio induite est une complication sévère des traitements anti cancéreux. Elle fait l'objet de recommandations visant aussi bien la prise en charge thérapeutique que préventive.

Objectif :

L'objectif de cette étude de cohorte prospective était de déterminer le taux de mortalité et les facteurs pronostiques des neutropénies fébriles chimio induites à l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

Matériel et Méthode :

Le protocole de l'étude a inclus tous les patients admis en réanimation des le diagnostic positif. Les données épidémiologiques, cancéreuses thérapeutiques étaient étudiées. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28. Les variables recueillies ont été comparées entre le groupe des patients survivants et ceux décédés par une analyse univariée puis multivariée.

Résultats :

Quatre vingt dix neuf patients ont été inclus et suivi jusqu'à la sortie de réanimation ou jusqu'au décès. Le taux de mortalité était de 13,1 % (n = 13). En analyse univariée les facteurs pronostiques retrouvés étaient : l'hyperthermie (> 39,4°), un foyer clinique présent, le score de MASCC bas (< 21), le dosage positif de la procalcitonine (> 0,5 ng / ml), la thrombopénie sévère (< 50.000/mm³), l'état de choc, la récurrence de neutropénie fébrile, le recours à l'imipenem et aux aminosides, l'escalade antibiotique, la transfusion, le recours aux amines pressives et la ventilation mécanique. Après ajustement des variables, les facteurs pronostiques à J28 indépendants retenus étaient : la ventilation mécanique [OR : 1.6 IC95% : 1.12-2.01] et un taux de plaquette à l'admission inférieur à 50.000 éléments / mm³ [OR : 1.9 IC 95% : 1.32-2.15].

Conclusion :

La neutropénie fébrile chimio induite est une complication grave des traitements anti cancéreux qui expose à un risque infectieux grave liée à une mortalité importante. Dans notre contexte, les facteurs pronostics indépendants étaient la ventilation mécanique et la thrombopénie sévère.

Mots clés : neutropénie fébrile, chimiothérapie, mortalité, facteurs pronostics.

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Introduction :

La neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente et grave pouvant être induite par la chimiothérapie anti cancéreuse [1]. Elle est responsable d'une morbidité non négligeable et à des interférences avec les protocoles thérapeutiques (retard et réduction de dose) qui peuvent au final avoir un impact sur le pronostic [1].

La prévention est un élément fondamental de la prise en charge thérapeutique en oncologie. En cas d'épisode avéré, le pronostic est lié au risque de développement d'une infection potentiellement mortelle. L'objectif principal de notre étude est de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité à l'admission des patients présentant une neutropénie fébrile chimio induite admis en réanimation à l'Institut National d'Oncologie de Rabat (INO).

Matériel et méthode :

Nous avons réalisé une étude observationnelle de type cohorte prospective ayant recruté les malades hospitalisés, pour neutropénie fébrile post chimiothérapie, au service de réanimation de l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat sur une période de 19 mois (Mai 2017 – Novembre 2018).

Ont été inclus successivement, les patients présentant une neutropénie fébrile selon la définition de l'OMS [2], soit la survenue, au décours d'une chimiothérapie anti cancéreuse, d'une toxicité de grade 4 ou de grade 3 définies respectivement par : un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500 éléments / mm³, ou un taux de PNN compris entre 500 et 1000 éléments / mm³ et décroissant en dessous de 500 éléments / mm³ en 24 heures, ET une température supérieure ou égale à 38,3 °C ou deux fois supérieure ou égale à 38,0 °C dans l'heure.

Les patients exclus de l'étude étaient ceux ayant un taux de PNN supérieur à 500 éléments / mm³ sans critère de gravité clinique, ceux ayant une neutropénie par infiltration et dont les fiches de suivies inexploitable.

Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours.

Les patients étaient transférés en réanimation, soit après un passage aux urgences, soit à partir du service d'oncologie médicale. Après confirmation diagnostic, les patients étaient admis en chambre d'isolement à pression positive en réanimation, avec un monitoring standard (électrocardiogramme, Saturation pulsée en O₂, pression artérielle non invasive, température centrale continue). Des mesures, d'asepsie chirurgicale à l'entrée et à la sortie de la chambre étaient appliquées. Un monitoring complémentaire, notamment de la pression artérielle sanglante, pouvait être mise en place selon l'état clinique du patient. Un bilan infectieux était réalisé systématiquement à l'admission (Radiographie du thorax de face, un examen cytobactériologique des urines (ECBU), une série d'hémocultures aérobies et anaérobies sans recherche de levure, le prélèvement d'échantillon de sang à partir des dispositifs intraveineux de longue durée, des écouvillonnages des plis des membres, des orifices du tube digestif et de toute porte d'entrée cutanée).

Les variables étudiées étaient les données démographiques, le diagnostic néoplasique, les signes cliniques d'accompagnement ou de gravité, la présence ou pas de métastases, l'antécédent de neutropénie fébrile, les données de la précédente hospitalisation s'il y a lieu, le délai d'apparition de la fièvre et le délai d'admission par rapport à la chimiothérapie, l'utilisation ou pas de facteurs de croissance lors de la cure de chimiothérapie (en préventif), le produit utilisé, la durée de la neutropénie, les données biologiques (Numération formule sanguine (NFS) de référence puis quotidienne, un dosage de la C-Réactive Protein (CRP) et de la Procalcitonine (PCT), un ionogramme sanguin, l'urée et la créatinine sanguine et une gazométrie artérielle). Les mesures thérapeutiques spécifiques et non spécifiques mises en route (incluant l'antibiothérapie), la cinétique des données cliniques et biologiques, les données bactériologiques étaient notifiées. Le score de MASCC [3] a été calculé à l'admission pour chaque patient.

Les données étaient relevées sur une fiche d'exploitation puis saisies, stockées, vérifiées et analysées par le logiciel SPSS 20.0 (Inc, Chicago, IL).

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr

Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant

Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com

Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com

La distribution des variables quantitatives a été étudiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables quantitatives ont été exprimées par la médiane et les quartiles, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. La comparaison des variables quantitatives a été faite en utilisant le test de Mann-Whitney. La comparaison des variables qualitatives a été faite en utilisant le test de Khi-2 ou le test exact de Fisher si l'un des effectifs théoriques était inférieur à 5. Le risque Alpha était fixé à 5 %. Une analyse multivariée était faite par régression logistique incluant toutes les variables présentant un p-value < 0,1.

Résultats :

Durant la période de l'étude, 612 patients ont été hospitalisés en réanimation dont 286 patients « médicaux » (46,7 %). Parmi eux, 124 patients (43,3 %) ont été hospitalisés pour prise en charge d'une leucopénie ou d'une pancytopenie. Vingt cinq patients ont été exclus de l'étude, les motifs étant : une neutropénie fébrile par infiltration médullaire (6 cas), une leucopénie en dehors des critères d'inclusion (15 cas), des dossiers incomplets (4 cas). Quarante vingt dix neuf patients ont été finalement inclus. Vingt huit jours après l'inclusion, les patients survivants étaient incorporés au Groupe Survivant (n = 86) et les patients décédés au Groupe Décès (n = 13 ; 13,1 %) (Figure 1).

Les patients inclus avait un âge médian de 53 ans [35 ; 62] et étaient à 57,6 % (n = 57) de sexe féminin. Les comorbidités retrouvées étaient 1 cas d'insuffisance rénale chronique et 2 cas de diabète de type 2, 10 cas d'hypertension artérielle. Aucune autre morbidité n'a été relevée.

Les pathologies néoplasiques étaient de type hémopathie maligne dans 52 cas (52,5 %). Les chimiothérapies prescrites étaient palliatives dans 53 cas (53,5 %). Il s'agissait d'un premier épisode de neutropénie fébrile dans 82 cas (82,8 %). Aucun patient n'a été inclus à deux reprises dans l'étude pour deux épisodes différents. L'épisode de NF se déclarait à la première ou à la deuxième séance de chimiothérapie dans 60 cas (60,6 %).

Le délai médian d'apparition de la NF était de 10 jours [7 ; 12]. La fièvre était isolée et d'origine indéterminé dans 49 cas (49,5 %).

Elle était supérieure à 39,5°C dans 50 cas (50,5 %). En cas de fièvre non isolée, les symptômes digestifs étaient le plus fréquent (25,3 %). Vingt cinq patients (25,5 %) présentaient un état de choc à l'admission et 24 patients avaient une mucite. Le score de MASCC était supérieur ou égal à 21 dans 64 cas (64,6 %). Ces données sont présentées dans le tableau 1.

Sur le plan biologique, 50 patients sur 99 avaient un taux de PNN inférieur à 100 éléments / mm³. Quarante patients avaient une anémie associée. Soixante six patients avaient une thrombopénie dont 42 (42,4 %) avec un taux de plaquettes inférieur à 50.000 éléments / mm³. Cinq patients étaient en aplasie fébrile.

Le taux médian de la CRP était de 220 mg/l [55 ; 345]. La procalcitonine était inférieure à 0,5 ng/l chez 29 patients et dans 9 cas elle était supérieure à 50 ng/l à l'admission. La radiographie thoracique était sans particularités dans 83 cas.

Trois cents vingt et un prélèvements bactériologiques ont été réalisés. Ils ont été positifs dans 67 cas (20,8 % des prélèvements) chez 21 patients. Les germes isolés étaient majoritairement l'*E. Coli* dans 26 cas et le Staphylocoque *aureus* *MéthyS* dans 23 cas, dans le sang (47,7 %) et dans les urines (47,7 %).

L'antibiothérapie probabiliste était faite par l'association amoxicilline/clavulanate – ciprofloxacine chez 45 patients, par la Céftriaxime dans 21 cas et par l'imipénème dans 29 cas (23 association avec un aminoside). Deux patients ont eu un traitement antifongique par fluconazole et 7 patients ont reçu de la vancomycine.

25 patients ont reçu des drogues vaso actives et 15 patients ont été mis sous ventilation mécanique invasives. Quarante trois patients ont été transfusés par des concentrés de globules rouges (CGR). Cinq transfusions de concentrés plaquettaires (CP) ont été réalisées sur 22 indications, soit 22,7 % de disponibilité. Le facteur de croissance a été administré chez 66 patients (66,7 %).

La médiane d'apyrexie était de 49 heures [25 ; 118]. La médiane de durée de neutropénie était de 4 jours [3 ; 6]. La médiane de séjour en réanimation était de 6 jours [3 ; 8]. Le taux de décès était de 13,3 % (n = 13). Ces données sont présentées dans le tableau 2.

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Nous avons réalisé une analyse univariée (Tableau 3) en comparant les données relevées entre les patients du Groupe Survivant et ceux du Groupe Décédé. Sur le plan clinique, les patients décédés avaient plus fréquemment une fièvre supérieure à 39,5°C associée à un foyer clinique avec un choc septique à l'admission. Le score de MASCC < 21 était discriminant pour la gravité. La nature récidivante de la neutropénie fébrile était plus fréquemment associée au décès.

Sur le plan biologique, la thrombopénie inférieure à 50.000 éléments / mm³ et un taux de procalcitonine > 0,5 ng/l était plus fréquemment associés au décès.

Sur le plan thérapeutique, ce sont la transfusion, les drogues vaso actives, la ventilation, l'antibiothérapie à large spectre ou de 2^{ème} intention qui étaient plus fréquemment associés de manière statistiquement significative au décès. En analyse multivariée, seuls le recours à la ventilation mécanique [OR : 1.6 IC95% : 1.12-2.01] et un taux de plaquette à l'admission inférieur à 50.000 éléments / mm³ [OR : 1.9 IC 95% : 1.32-2.15] représentent des facteurs indépendants de mortalité à J28.

Discussion :

La neutropénie fébrile est une complication grave de la chimiothérapie. Elle représente le 1^{er} motif d'admission de patients non chirurgicaux et le deuxième motif d'admission dans l'absolu au service de Réanimation de l'Institut National d'Oncologie (INO). Dans cette étude, nous n'avons pas recensé les cas de neutropénie fébrile chimio-induite (NFCI) non admis en réanimation et ne pouvons pas produire un taux d'incidence globale de la pathologie.

Sur le plan oncologique, les résultats révèlent que ces événements indésirables font suites majoritairement à des chimiothérapies pour des hémopathies (52,5 %) alors que la pathologie tumorale solide est dominante à l'INO. Les traitements par chimiothérapie à visée palliative étaient les plus incriminés. Cependant la mortalité était plus élevée chez les patients traités en curatif (24,3 % vs 8,1 % ; p = 0,07). Ces épisodes apparaissaient majoritairement lors des 2 premières séances de traitement. La NFCI précoce (avant la 3^{ème} séance) est reconnus comme un facteur de risque de mortalité [4].

Dans notre série, nous ne retrouvons pas de différence significative de mortalité selon la date d'apparition de la NF par rapport au début du traitement. La récurrence d'épisode de NFCI est également un facteur de risque [4] de mortalité. En effet, en comparant les patients n'ayant fait qu'un seul épisode par rapport à ceux ayant fait au moins deux épisodes, la mortalité est plus élevée en cas de récurrence (35,3 vs 8,5 % ; p = 0,001 en analyse univariée).

L'étude clinique de la population étudiée a montré que les proportions des 3 catégories de NF (Fièvre d'origine indéterminée, fièvre cliniquement documentée, fièvre bactériologiquement documentée) sont respectivement de 49,5 %, 29,5 % et 21,0 % par rapport aux données de la littérature, respectivement 60 %, 10 % et 30 % [5]. Cette proportion plus élevée de formes de fièvre cliniquement documentée est retrouvée en matière de mortalité associée. Le taux de décès dans cette catégorie était plus élevé que dans les fièvres d'origine indéterminée ou bactériologiquement documentées, respectivement 20,0 % vs 6,1 % vs 5,1 % (p = 0,045). Le score de MASCC était performant pour prédire la mortalité lorsque sa cotation était inférieure strictement à 21 (31,1 % vs 3,1 % ; p < 0,001). Ce score est recommandée par l'European Society for Medical Oncology [6] pour définir le risque et décider de la stratégie thérapeutique initiale.

Le diagnostic de la NF répond aux critères de définition de l'OMS de la toxicité de Grade 3 et 4 [2], correspondant à des diminutions importantes du taux de polynucléaires neutrophiles. Le PNN est une cellule impliquée dans les premiers temps de la réponse immunitaire en intervenant dans la destruction des agents pathogènes et dans leur élimination sous forme de pus [7]. Un faible taux expose à un risque majeur d'infection, d'où l'urgence diagnostic [1]. Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire au déclenchement de la prise en charge thérapeutique.

A ce stade, l'objectif est la classification des patients selon le risque de développer une infection grave. La multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) a développé un score homonyme, validé prospectivement pour identifier les patients à faible risque (taux de complications inférieur à 10 %) avec une bonne sensibilité à 71 %, une spécificité à 68 % pour une valeur prédictive positive à 91 % et une valeur prédictive négative à 36 % [3].

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Le seuil discriminant, définissant un faible risque est un score > 20. Dans notre série le score de MASCC bas (< 21) était associé à un taux de mortalité plus élevé (31,4 vs 3,1 %; $p < 0,001$).

Les autres facteurs pronostiques reconnus sont la profondeur de la neutropénie, la rapidité d'installation après la séance de chimiothérapie et la durée de l'épisode de neutropénie [1]. L'association de certains signes cliniques (foyers infectieux) est également un facteur de mauvais pronostic. Ce sont la pneumopathie, la dermo-hypodermite, l'infection périnéale, l'infection bucco-pharyngée, spécifiquement la mucite [1].

Concernant les marqueurs de l'inflammation (C-Reactive Protein et Procalcitonine), ils ne sont pas contributifs au diagnostic et la question se pose sur le plan pronostic.

En effet, les PNN ne sont pas des cellules prépondérantes dans la sécrétion de la procalcitonine (PCT). L'interprétation du taux de PCT est plus utile pour le diagnostic des bactériémies. En effet, Giamerellos-Bourboulis et al [8] ont démontré que le taux médian de PCT était plus élevé dans les bactériémies que dans les infections microbiologiquement documentées (8,23 ng/ml vs 0,86 ng/ml; $p = 0,017$). La PCT a été proposée dans le suivi des patients traités pour juger de l'efficacité du protocole antibiotique. Jimeno et coll. [9] a étudié la relation entre la valeur de la PCT et la survenue d'un échec. Il a déterminé que la proportion de patients présentant un taux de procalcitonine supérieur à 0,5 ng / ml était plus importante chez les patients en échec de traitement, avec une sensibilité de 70 % au seuil de 0,5 ng / ml et une sensibilité de 90% en cas d'utilisation croisée de la procalcitonine avec le MASCC score index. De son côté, Persson et Coll. [10] considère qu'il n'y a pas de risque d'aggravation si la PCT reste inférieure à 0,4 ng / ml durant 3 jours de suite. Cette étude a également montré des taux de procalcitonine significativement plus élevés chez les patients dont l'épisode de neutropénie fébrile allait se compliquer. Dans notre étude, 70 patients avaient, à l'admission, une PCT > 0,5 ng / ml. Un taux supérieur à 0,5 ng/ml à été corrélé de manière statistiquement significative en analyse univariée avec un taux de mortalité plus élevée (34,0 % vs 0 % ; $p = 0,01$). Cependant le délai entre le début de la fièvre et le prélèvement était inconnu. De plus nous n'avons pas pu réaliser d'étude de la cinétique de la PCT.

Sur le plan thérapeutique, les règles de prise en charge regroupent : les mesures d'isolement, la prise en charge symptomatique des états septiques graves impliquant une admission en réanimation, l'instauration d'une antibiothérapie adaptée. La chronologie des événements dans la prise en charge des neutropénies fébriles est un élément fondamental du pronostic [11, 12, 13]. En effet, le délai entre le moment d'installation de la NF et le moment de prise en charge effective (administration des antibiotiques), influe également le pronostic [11]. Cette donnée n'a pas pu être incluse dans notre cahier d'observation.

Selon Dellinger et Coll et Rolston et coll, [12,13], le traitement antibiotique doit être administré dans un délai maximal de 60 min après le diagnostic de NF, et doit comprendre une bêta lactamine à large spectre couvrant le pseudomonas. Cette recommandation s'adresse aux patients immunocompétents présentant une neutropénie fébrile et non aux patients cancéreux.

Regis et Coll, [14] ont évalué l'impact du délai d'administration de l'antibiothérapie chez des patients cancéreux admis pour une neutropénie fébrile chimio induite. Ils ont montré par régression logistique suivant le modèle de Cox, que ce délai était un facteur indépendant de mortalité à 28 jours (HR : 1,18 ; IC95% : 1,10-1,26); tout retard d'une heure, augmentait le risque de mortalité de 18 %. L'administration de l'antibiotique dans un délai de 30 min, réduisait le taux de mortalité de 18,1 % à 3,0 % (log Rank $p = 0,0002$). Dans notre établissement nous recommandons l'administration de l'antibiotique dès l'admission aux urgences, immédiatement après la pose d'une voie veineuse périphérique et la réalisation des prélèvements biologiques.

Sur le plan qualitatif de l'antibiothérapie, le choix de la molécule suit un protocole standard de type algorithmique correspondant à la définition du risque établie par le score de MASCC. Ceci implique le fait qu'une différence de prescription est retrouvée logiquement entre les patients grave (défaillance hémodynamique ou respiratoire) ou à risque élevé (score de MASCC < 21) et les patients à risque faible. Ainsi, le score de MASCC étant discriminant dans notre étude, de facto les patients décédés ont présenté un choc et reçu de l'imipenem et de l'amikacine plus fréquemment que les patients du groupe survivants ; respectivement 31,1 % vs 14,3 % vs 2,1 % ($p = 0,009$) et 76,9 % vs 3,9 % ($p = 0,002$).

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr

Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant

Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com

Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com

Après ajustement des variables, aucun de ces paramètres n'est retrouvé comme facteur indépendant prédictif de mortalité en analyse multivariée.

La principale limite de l'étude concerne la population étudiée. En effet, bien que tous les patients successivement présentés à la réanimation ait été confronté aux critères d'inclusion de l'étude, un nombre imprécis de neutropénie fébrile ont pu être hospitalisé et pris en charge dans d'autres services cliniques au sein de l'hôpital; mais tout patient grave initialement ou évoluant vers la gravité a été admis en réanimation et de facto inclus dans l'étude. Le nombre restreint de l'échantillon et notamment le nombre du groupe des décédés ne permettait pas une analyse plus précise concernant des sous-groupes de population, telle la localisation cancéreuse, le protocole de chimiothérapie, la récurrence de neutropénie fébrile, le statut curatif / palliatif, le type cancer solide / hémopathie, ainsi que les comorbidités.

Conclusion :

La neutropénie fébrile chimio induite est une des complications les plus fréquentes et potentiellement grave de la maladie cancéreuse qui peut induire une mortalité précoce. Sa prise en charge démarre par l'identification des facteurs de risque de survenue afin d'adapter la stratégie thérapeutique en vue d'améliorer le pronostic. Celle-ci sera standardisée selon les recommandations en vigueur. Un registre de suivi des cas des de neutropénies fébriles chimio induites permettrait une évolution continue des modalités optimales de traitement et de prévention.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs :

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce travail.

Tableaux et figures :

Figure 1 : Flow Chart de l'étude.

Tableau 1 : Données descriptives épidémiologiques, cancérologiques et cliniques.

Tableau 2 : Données biologiques et bactériologiques.

Tableau 3 : analyse univariée des facteurs pronostiques.

Références :

1. Blot F. Pronostic des infections en onc hématologie. *Réanimation*, 2003. 12 (3) : 235-47.
2. OMS, WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979 : 16-7.
3. Klatersky 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 febril neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18 : 3038-51.
4. Freyer G, Scotte F, Borget I et al. Hospitalisations pour neutropénie fébrile chimio-induite en France en 2010–2011 : impact clinique et caractéristiques des patients à partir des données de la base PMSI. *Bull Cancer* 2016; 103: 552–560.
5. Even C, Taillade L, Spano JP, Vignot S. Febrile neutropenia in adult patients with solid tumours: a review of literature toward a rational and optimal management. *Bull Cancer*. 2010 May; 97(5) : 547-57.
6. Scrijvers D, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: ESMO Recommendations for use. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv159–iv161, 2009.
7. Saut J, Roux M. Prise en Charge d'une neutropénie fébrile. *L'infectiologie SFMU. Urgences*. 2011. Chapitre 105 1177-89.
8. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia : Experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004;10: 628-33.
9. Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 2462-9.
10. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 365-71.
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med*. 34 : 1589–1596.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med*. 41: 580_637.
13. Rolston KV. 2005. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin. Infect. Dis*. 40(suppl 4): S246_S252.
14. Regis G, Rosa, Luciano Z. Goldani Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia Antimicrobial Agents and Chemotherapy July 2014 Volume 58 Number 7 p. 3799–3803.

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

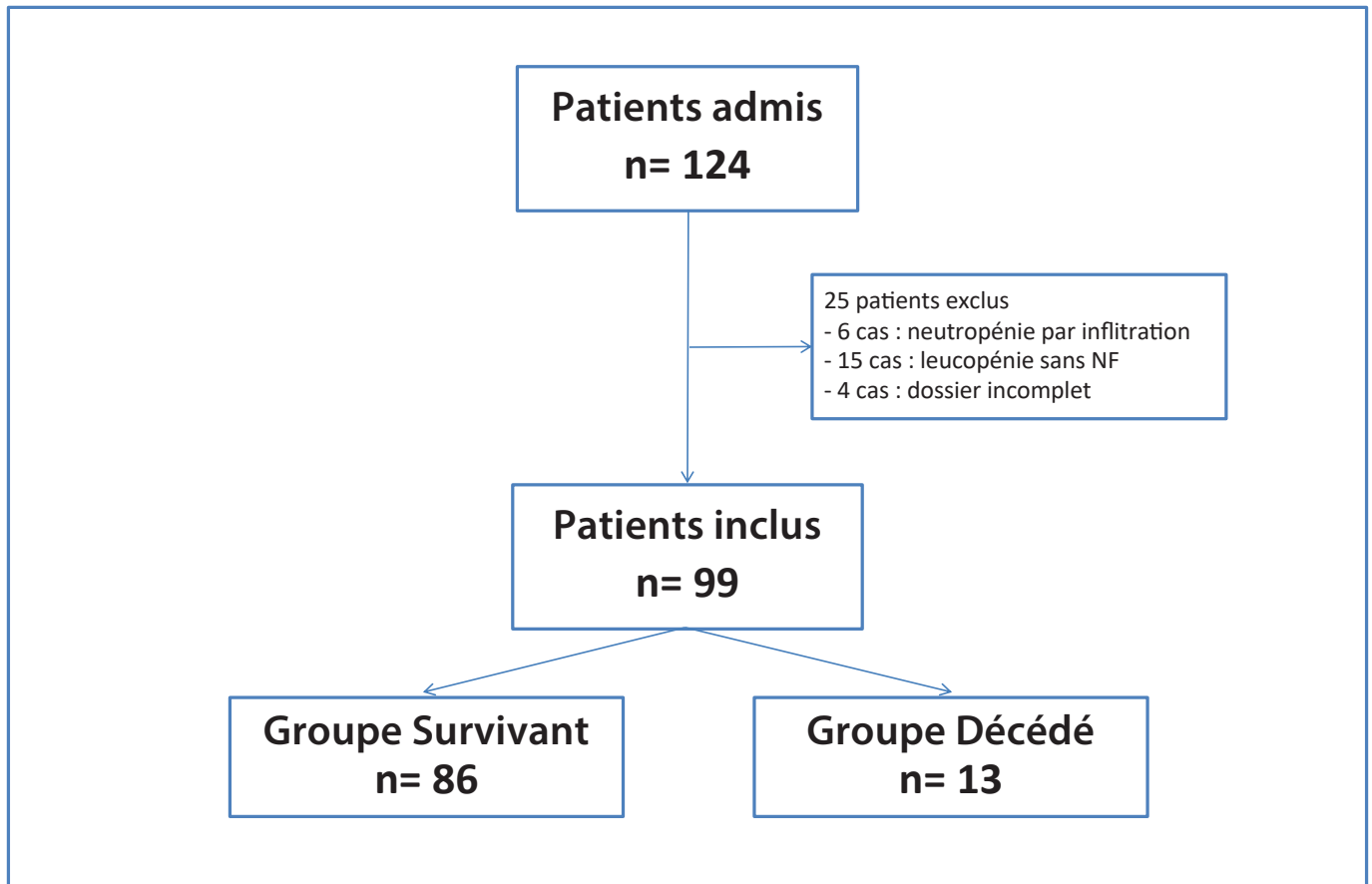


Figure 1 : Flow Chart de l'étude

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Caractéristiques	Valeurs
Age (années)	53 [35 ; 62]
Sexe masculin	42 (42,4)
Insuffisance rénale chronique	1 (1)
Diabète	2 (2)
Insuffisance hépato cellulaire / cirrhose	0 (0)
Type de la tumeur	
Solide	47 (47,5)
Hémopathie	52 (52,5)
Stade du traitement par chimiothérapie	
Curatif	46 (46,5)
Palliatif	53 (53,5)
Ordre de la cure	
1 ^{ère} ou 2 ^{ème}	60 (60,6)
3 ^{ème} et plus	39 (39,4)
Récidive de neutropénie fébrile	
Non	82 (82,8)
Oui	17 (17,2)
Délai chimiothérapie – admission (jours)	10 [7,12]
Température	
38,5°C – 39,4 °C	48 (48,5)
≥ 39.5 °C	50 (50,5)
Hypothermie	1 (1)
Fièvre isolée	49 (49,5)
Signes associés	50 (50,5)
Digestifs	25 (25,3)
Urinaires	7 (7)
Hémorragies	6 (6,1)
Respiratoires	7 (7,1)
Neuro-méningés	5 (5,1)
Etat de choc à l'admission	25 (25,3)

Effectif (%), médiane [quartiles]

Tableau 1 : Données descriptives épidémiologiques, cancérologiques et cliniques

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Caractéristiques	Valeurs
Taux de PNN (éléments/mm³)	
0 – 100	50 (50.5)
100 – 500	34 (34.3)
500 – 1000	15 (15.1)
Taux de plaquettes (10³ é/mm³)	
> 150	33 (33.3)
50 – 150	24 (24.2)
< 50	44 (42.4)
Hémoglobine	
< 5 g/dl	13 (13,1)
> 5 g/dl	86 (86,9)
CRP (mg/l)	220 [55 ; 345]
Procalcitonine (ng/l)	
< 0,5	29 (29,2)
0.5 - 10	37 (37,4)
10 – 50	19 (19,2)
> 50	9 (9,1)
Examens bactériologiques (n = 321)	
Positifs (n = 321)	67 (20,8)
Dans le sang	32 (47,7)
Dans les urines	32 (47,7)
Nombre de patients concernés (n = 99)	21 (21,2)
Type de germe (n = 72)	
Acinetobacter	7 (9,7)
E. Coli R	26 (36,1)
Klebsiella Pneumoniae	3 (4,2)
Pseudomonas	3 (4,2)
Staph aureus MR	3 (4,2)
Staph aureus MS	23 (31,9)
Strepto B	7 (9,7)

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com*

Caractéristiques	Valeurs
Antibiothérapies utilisées	
Amoxicilline protégée + ciprofloxacine	45 (45.5)
Aminoside	23 (23.2)
Céftazidime	21 (21.2)
Imipenème	29 (29.3)
Vancomycine	7 (7.1)
Piperacilline-Tazobactam	1 (1)
Autres	3 (3)
Fluconazole	2 (2)
Facteur de croissance	66 (66,7)
Drogues vaso actives	25 (25,5)
Ventilation mécanique	15 (15.2)
Transfusion de CGR	43 (43.4)
Changement d'antibiotique	15 (15.2)

Effectif (%), médiane [quartiles]

Tableau 2 : Données biologiques, bactériologiques et thérapeutiques

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

*Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr*

*Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant*

*Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com*

*Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkadir@gmail.com*

Caractéristiques	Groupe Survivants (n = 86)	Groupe Décédés (n = 13)	P
Age (en année)	52 [34 ; 66]	55 [36 ; 63]	0,67
Sexe			
Féminin	28 (49,1)	29 (50,9)	
Masculin	20 (47,6)	22 (52,4)	0,78
Etat de choc à l'admission			
Non	74 (100)	0 (0)	
Oui	12 (48,0)	13 (52,0)	< 0,001
Délai d'installation	10 [8 ; 12]	10 [7 ; 12]	0,64
Fièvre associée à un foyer clinique			
Oui	40 (80,0)	10 (20,0)	
Non	46 (93,9)	3 (6,1)	0,045
Récidive de la NF			
Non	75 (91,5)	7 (8,5)	
Oui	11 (64,7)	6 (35,3)	0,001
Score de MASCC			
Elevé (>20)	62 (96,9)	2 (3,1)	
Bas (<21)	24 (68,6)	11 (31,4)	<0,001
Taux de PNN (é/mm ³)			
0 – 100	45 (90,0)	5 (10,0)	
100 – 500	27 (79,4)	7 (10,6)	
500 – 1000	14 (93,3)	1 (6,7)	0,5
Taux de plaquettes (10 ³ é/mm ³)			
> 150	30 (90,9)	3 (9,1)	
150 – 50	24 (100)	0 (0)	
< 50	32 (76,2)	10 (23,8)	0,01
CRP (mg/l)	184 [70 ; 290]	225 [45 ; 365]	0,79
Procalcitonine (ng/l)			
< 0,5	29 (100,0)	0 (0)	
0,5 – 10	34 (91,9)	3 (8,1)	
10 – 50	16 (84,2)	3 (15,8)	0,01
> 50	3 (33,3)	6 (66,7)	

Les facteurs pronostiques de la neutropénie fébrile chimio induite

Etude de cohorte prospective à propos de 99 cas

Par : Dr Youssef MOTIAA, Dr Abdelilah GHANNAM, Dr Brahim ELAHMADI, Dr Zakaria BELKHADIR

Youssef MOTIAA, Médecin Spécialiste en Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, motiaa@yahoo.fr

Abdelilah GHANNAM, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, abdelilah.ghannam@gmail.com - Auteur Correspondant

Brahim ELAHMADI, Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, brahimelahmadi@gmail.com

Zakaria BELKHADIR, Professeur d'Anesthésie Réanimation, Service de Réanimation, Institut National d'Oncologie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie, zakaria.belkhadir@gmail.com

Caractéristiques	Groupe Survivants (n = 86)	Groupe Décédés (n = 13)	P
Antibiothérapie probabiliste			
Amoxicilline/clavulanate+ ciprofloxacine	44 (97,8)	1 (2,1)	
Imipenème	20 (68,9)	9 (31,1)	
Céftazidime	18 (85,7)	3 (14,3)	
Piperacilline-tazobactam	1 (100)	0 (0)	0,009
Aminoside			
Non	73 (96,1)	3 (3,9)	
Oui	13 (13,1)	10 (76,9)	0,002
Changement d'antibiotique			
Non	76 (90,5)	8 (9,5)	
Oui	10 (66,7)	5 (33,3)	0,048
Facteur de croissance			
Non	30 (90,9)	3 (9,1)	
Oui	56 (84,8)	10 (15,2)	0,3
Drogues vasoactives			
Non	74 (100)	0 (0)	
Oui	12 (48,0)	13 (52,0)	< 0,009
Ventilation mécanique			
Non	83 (98,8)	1 (1,2)	
Oui	3 (20,0)	12 (80,0)	<0,001
Transfusion			
Non	53 (94,7)	3 (5,3)	
Oui	33 (69,7)	10 (30,3)	0,01

Effectif (%), médiane [quartiles]

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs pronostiques