

PRISE EN CHARGE DE LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE CHEZ LE PATIENT CANCÉREUX

P. FRERES (1), E. GONNE (1), J. COLLIGNON (2), J-B. GIOT (3), C. GENNIGENS (2), G. JERUSALEM (4)

RÉSUMÉ : Les cancers sont de plus en plus fréquents et leurs traitements de plus en plus agressifs. En conséquence, médecins généralistes, urgentistes, hématologues et oncologues se trouvent régulièrement confrontés à un effet secondaire sévère des traitements cytotoxiques, la neutropénie fébrile (NF). La NF est une complication gravissime de la chimiothérapie, car elle peut être rapidement mortelle et provoque un arrêt temporaire, voire définitif, des traitements. Dans cet article, nous résumons les dernières recommandations quant à la prise en charge thérapeutique des patients présentant une NF sous traitements anti-cancéreux.

MOTS-CLÉS : *Neutropénie fébrile - Cancer - Chimiothérapie*

INTRODUCTION

La neutropénie fébrile (NF) est définie par une température orale $> 38,5^{\circ}\text{C}$, ou $> 38^{\circ}\text{C}$ à 2 heures d'intervalle, et une neutrophilie absolue $< 500/\text{mm}^3$ ou dont la diminution à $< 500/\text{mm}^3$ est prévisible. La 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, 2).

La mortalité de la NF a diminué au cours des dernières années, mais reste significative, entre 2 et 20% selon les cas (3). Son pronostic peut être évalué par le score MASCC qui permet d'identifier, chez l'adulte, un groupe de patients à bas risque, c.-à-d. avec un risque de mortalité de 1% et qui pourrait bénéficier d'une antibiothérapie ambulatoire (4). Les facteurs pronostiques péjoratifs de la NF sont principalement les infections à bactéries Gram négatif (BGN), l'âge > 60 ans, la survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, l'hospitalisation, la présence d'un foyer localisé ou de comorbidités (1, 5, 6).

Les facteurs de risque de survenue d'une NF chez un patient cancéreux sont liés à 3 aspects (7-10) :

- au patient: âge > 65 ans, comorbidités, sexe féminin, dénutrition protéique, BMI élevé, indice de performance (WHO) > 3 ;

MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CANCER PATIENTS

SUMMARY : The incidence of cancer is raising and the treatments are increasingly aggressive. Consequently, general practitioners, emergency departments, hematologists and oncologists are regularly facing a severe side-effect of cytotoxic therapy, febrile neutropenia (FN). FN is a serious complication of chemotherapy because it can be quickly fatal and causes a temporary or definitive cessation of treatment. In this article, we summarize the latest recommendations for the management of patients with FN under anti-cancer treatments.

KEYWORDS : *Febrile neutropenia - Cancer - Chemotherapy*

- à la maladie : envahissement médullaire, hémopathies, stade terminal;
- aux traitements : chimiothérapies hautement myélosuppressives (notamment, cyclophosphamide, anthracyclines, étoposide, régimes dose-dense, schémas d'induction pour une greffe de cellules souches), radiothérapie concomitante.

Un agent pathogène est identifié dans 20 à 30% des cas de NF (11). Un foyer infectieux localisé est détecté dans 50% des cas. Au cours des dernières décennies, une diminution de l'incidence des NF à BGN au profit des bactéries Gram positif a été observée. Cette recrudescence est liée à l'émergence de bactéries Gram positif résistantes aux bêta-lactamines telles que les staphylocoques dorés (MRSA), les staphylocoques coagulase-négative résistant à l'oxacilline et les entérocoques résistant à la vancomycine. On note également une augmentation des résistances parmi les BGN avec, notamment, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémases, les BGN non fermentantes multi-résistantes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas*) et les souches de *Candida* résistantes au fluconazole (*Candida krusei* et *glabrata*) (12). L'impact de ces résistances sur le pronostic reste débattu, mais il convient d'en tenir compte dans la prise en charge (6).

Aucun germe n'est donc identifié dans la majorité des cas de NF, ce qui n'exclut pas une source infectieuse. Cependant, des données récentes émettent l'hypothèse que les traitements cytotoxiques, à l'origine d'une lyse cellulaire massive, pourraient induire la libération de cytokines plasmatiques. Celles-ci pourraient provoquer un syndrome inflammatoire systémique, mimant un sepsis en l'absence d'agent infectieux (13).

(1) Assistant, (2) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.
(3) Chef de Clinique, Service d'Infectiologie, CHU de Liège.

EVALUATION INITIALE

L'anamnèse initiale doit s'enquérir du type et de la date du dernier traitement oncologique et de l'existence d'une prophylaxie par facteurs de croissance granulocytaire ou par antibiotique. Il est important de vérifier les antécédents microbiologiques du patient, notamment à la recherche de germes résistant aux antibiotiques, et de tenir compte d'une éventuelle hospitalisation récente.

La première étape est de détecter rapidement des signes d'instabilité hémodynamique nécessitant une prise en charge immédiate et spécifique dans une unité de soins intensifs.

L'examen clinique rigoureux doit ensuite rechercher un foyer infectieux potentiel. Les patients sont souvent peu symptomatiques en cas de NF, particulièrement lorsqu'ils sont sous corticothérapie chronique. Il est important de réaliser une auscultation pulmonaire (recherche de fins crépitants), une palpation de l'abdomen (recherche d'une défense), d'examiner les cathéters veineux centraux (CVC, port-à-cathéter ou PICC line), la peau et les muqueuses (recherche d'une mucite) et la région péri-anale (en évitant cependant un toucher rectal à risque infectieux) (1, 2).

Les examens complémentaires urgents comprendront (1, 2) :

- une biologie sanguine avec un hémogramme, un bilan de coagulation, l'évaluation des fonctions rénale et hépatique et un dosage de CRP;
- deux paires d'hémoculture, simultanément par ponction veineuse périphérique et au niveau du CVC s'il est présent;
- une radiographie thoracique face/profil;
- une culture d'urine et, si possible, une analyse des expectorations et des selles;
- toute lésion cutanée devra faire l'objet d'un prélèvement bactériologique, de même que tous les éventuels sites chirurgicaux récents;
- une ponction lombaire en présence de signes de méningite;
- en cas de neutropénie profonde et/ou prolongée, particulièrement en cas de leucémie aiguë ou après une allogreffe de cellules souches, un scanner thoracique est recommandé, suivi d'un lavage broncho-alvéolaire si un foyer pulmonaire est détecté, en recherchant, en particulier, une aspergillose invasive. Une recherche de l'antigène galactomannane d'*Aspergillus* peut aussi être demandée avant le début des traitements. En effet, certains antibiotiques (pipéracilline/tazobactam) et certaines perfusions

(Plasmalyte®) peuvent faussement positiver cet antigène (14). L'indication de réalisation de scanners des sinus, de l'abdomen ou du cer-veau, devra être discutée au cas par cas.

EVALUATION DU RISQUE INDIVIDUEL DE COMPLICATIONS

Le score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) permet d'évaluer rapidement le risque de morbi-mortalité lié à la NF. Cet instrument a été validé de manière prospective et identifie des patients à faible risque de complications (score ≥ 21) pour lesquels une antibiothérapie orale pourrait être proposée (4). Le tableau I présente les paramètres cliniques utilisés pour établir le score MASCC. Un patient à «faible risque» est associé à un taux de complications sévères de 6% et de mortalité de 1%. L'algorithme pour l'orientation initiale des patients avec une NF est résumé dans la figure 1.

PATIENTS À FAIBLE RISQUE (SCORE MASCC ≥ 21)

Pour ce groupe de patients, une méta-analyse a démontré qu'une antibiothérapie orale pouvait remplacer l'antibiothérapie intraveineuse (IV) classique, sans augmenter la mortalité liée

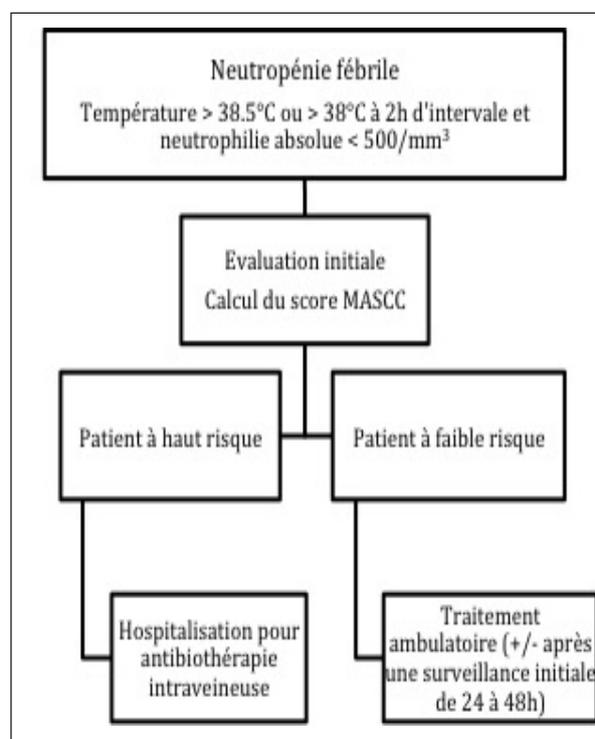


Figure 1. Algorithme de prise en charge du patient qui se présente avec une neutropénie fébrile (NF) (1).

TABLEAU I. SCORE MASCC. L'ADDITION DES POINTS DONNE UN SCORE TOTAL. UN SCORE ≥ 21 DÉFINIT LE PATIENT À FAIBLE RISQUE DE COMPLICATIONS (4)

Caractéristiques	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	3
Absence d'hypotension (pression artérielle systolique < 90mmHg)	5
Absence de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Age < 60 ans	2

à la NF (15). De plus, la prise en charge ambulatoire permet une réduction significative des coûts et des risques d'infections nosocomiales liés aux NF (16). Concernant cette méta-analyse, une antibiothérapie orale était exclue en cas d'instabilité hémodynamique, de défaillance organique, de leucose aiguë, de pneumonie, d'infection sur CVC et d'infection sévère des tissus mous. Les quinolones seules n'étaient pas inférieures à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine, même si cette dernière était préférée vu l'augmentation de l'incidence des NF à bactéries Gram positif. A noter qu'une quinolone seule n'était pas prescrite en cas d'antibioprophylaxie par quinolone.

Récemment, Kern et coll. ont démontré dans une étude en double-aveugle que la moxifloxacine apparaît aussi efficace et sûre que l'association amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine (17). Ces résultats doivent cependant être validés sur notre population locale de patients.

Le traitement antibiotique par voie orale nécessitera une prise et une absorption adéquate du médicament et devrait, donc, être évité en cas de troubles du transit (vomissements) et de contexte psycho-social défavorable. Une antibiothérapie intraveineuse pendant les 24 à 48 premières heures, suivie d'un relais oral, constitue une alternative raisonnable et préférée par certains cliniciens à l'heure actuelle.

PATIENTS À HAUT RISQUE (SCORE MASCC < 21)

Les patients avec une NF à haut risque de complications doivent être systématiquement hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie IV. Cette antibiothérapie doit être idéalement instaurée dans les 60 minutes après l'admission (18).

CHOIX DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE INITIALE

Ce choix est principalement guidé par les résultats des études épidémiologiques locales. On s'orientera généralement vers une monothérapie avec un antibiotique bactéricide et à large spectre.

Une méta-analyse a montré qu'une monothérapie par une céphalosporine efficace contre le *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime, céfépime), une association pipéracilline/tazobactam ou un carbapénème, étaient aussi efficaces qu'une combinaison contenant un aminoglycoside. L'étude n'a cependant pas pu évaluer la sécurité de l'association bêta-lactame + aminoglycoside en cas de bactériémie, de neutropénie < 100 neutrophiles/mm³ ou après 10 jours d'évolution ou > 10 jours (19).

Une extension de la couverture antibiotique par aminoglycoside, quinolone, voire colistine, n'est recommandée qu'en cas de sepsis sévère/choc septique, de haut risque de bactéries multi-résistantes et, éventuellement, en cas de traitement par un carbapénème dans le mois précédent. De même, l'adjonction de vancomycine doit être envisagée en cas de sepsis sévère/choc septique, de pneumonie, de colonisation avérée par un MRSA, d'infection d'un CVC ou d'hémocultures positives pour une bactérie Gram positif dont l'antibiogramme est en attente (2, 6).

SITUATIONS SPÉCIFIQUES

Certaines situations spécifiques peuvent nécessiter un antibiotique particulier et une durée de traitement adaptée.

Infections du CVC (Catheter-Related Infection, CRI)

En cas de suspicion de CRI, les hémocultures doivent impérativement être obtenues simultanément au niveau du CVC et du réseau veineux périphérique. Le volume de sang récolté dans chaque flacon doit être identique (10 ml) et les flacons doivent être placés simultanément dans l'incubateur. Dans ces conditions, si l'hémocul-

ture provenant du CVC se positive au moins 2 heures avant le prélèvement périphérique, une CRI peut être fortement soupçonnée. De la vancomycine sera alors prescrite afin de couvrir les infections à BGP en attendant les résultats microbiologiques (20). Les indications de retrait systématique du CVC sont le choc septique, la présence de signes infectieux locaux et la persistance de la fièvre après 48h de traitement adéquat. Dans les autres cas, le retrait définitif du CVC sera discuté en fonction du type de pathogène. Il s'agit d'une bactérie Gram positif dans 70% des cas (principalement un *Staphylocoque* à coagulase négative), d'un BGN dans 20% des cas (p.ex. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*) et d'un *Candida* dans 10% des cas. En cas de CRI à staphylocoque à coagulase négative, le CVC pourra être laissé en place étant donné que le choc septique est exceptionnel. Une étude rétrospective a démontré que, dans ce cas de figure, le traitement antibiotique seul, pour une durée de 7 jours, permet la résolution de l'infection dans 93% des cas avec un taux de récurrence à 4 mois de seulement 8% (21). L'attitude est différente pour les CRI à *Staphylococcus aureus*, qui a un haut pouvoir pathogène. Ces infections nécessitent un retrait immédiat du CVC. Une échographie trans-oesophagienne (ETO) sera réalisée après 7 à 10 jours afin d'exclure une endocardite infectieuse et une antibiothérapie intraveineuse à hautes doses doit être administrée pendant 14 jours en l'absence de foyer secondaire (endocardite, abcès, ...). La plupart des CRI par BGN, levures ou mycobactéries nécessiteront également le retrait du CVC. La durée de l'antibiothérapie sera également prolongée à 14 jours (22).

Pneumonie

Lorsqu'un foyer infectieux pulmonaire est diagnostiqué chez un patient avec une NF, la couverture antibiotique doit être étendue vers les germes atypiques (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*) en ajoutant un macrolide (1). Une infection à *Pneumocystis jiroveci* doit être suspectée chez les patients avec une fréquence respiratoire élevée, une hypoxémie profonde et/ou des lactate déshydrogénases (LDH) accrues. Les facteurs de risque pour une infection à *Pneumocystis jiroveci* sont une corticothérapie prolongée, un traitement immunosuppresseur suite à une greffe d'organe et une exposition à des analogues des purines (p.ex. la fludarabine utilisée dans le traitement des leucémies ou la nélarabine dans la maladie d'Hodgkin)

(23). La présence d'un ou plusieurs infiltrats pulmonaires chez un patient sous chimiothérapie d'induction pour une leucémie aiguë ou qui a bénéficié d'une allogreffe de cellules souches doit faire suspecter une aspergillose invasive, particulièrement en l'absence de réponse à l'antibiothérapie initiale. Si une aspergillose invasive est soupçonnée, le bilan comprendra un scanner thoracique (recherche du signe du halo: présence d'un nodule au centre d'une zone de verre dépoli), un lavage broncho-alvéolaire de toute lésion suspecte et un dosage de l'antigène galactomannane d'*Aspergillus* sur le sang. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que ce dosage peut être faussement négatif, en particulier chez les patients non hématologiques. De même, les signes scannographiques typiques peuvent être absents. Le traitement repose, en premier choix, sur le voriconazole avec, comme alternatives possibles, l'amphotéricine B, voire la caspofungine (24, 25).

Candidémies

La mortalité des candidémies chez les patients neutropéniques est proche de 50%. Le principal facteur de risque est une neutropénie d'une durée supérieure à 10 jours. La population à risque est donc principalement représentée par les patients avec une hémopathie sous traitement myélo-ablatif. Le diagnostic repose sur les hémocultures. Celles-ci peuvent cependant prendre plusieurs jours avant de devenir positives et la sensibilité n'est que d'environ 50%. Dans ces conditions, un traitement antifongique est recommandé pour la population à risque présentant une NF et ne répondant pas aux antibiotiques classiques à doses adéquates après 72 heures. Un scanner thoraco-abdominal doit être réalisé avant le début du traitement à la recherche d'une lésion suspecte au niveau pulmonaire, splénique ou hépatique. En cas de candidémie avérée, la réalisation d'un fond d'œil est indiquée, la présence d'embolies septiques influençant la prise en charge. Le traitement, généralement à base de caspofungine ou d'amphotéricine B liposomale, sera poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière hémoculture positive et en l'absence de foyer parenchymateux (25, 26).

Cellulites

L'addition de vancomycine, afin de couvrir les BGP, est controversée, car elle ne semble pas réduire la mortalité, est associée à une néphrotoxicité significative et risque d'augmenter l'incidence des infections à MRSA (27).

Infections d'origine intra-abdominale ou pelvienne

En cas de NF à point de départ abdominal ou pelvien, les bactéries anaérobies doivent être couvertes par l'antibiothérapie (amoxicilline/acide clavulanique, pipéracilline/tazobactam méropénème ou addition de métronidazole). Une infection à *Clostridium difficile* sera recherchée en cas de diarrhée.

Infections du système nerveux central

Il s'agit d'infections relativement rares dans le contexte de NF. Le traitement empirique de la méningite bactérienne doit couvrir le *Listeria monocytogenes*, les BGN (notamment, le *Pseudomonas aeruginosa*) et le pneumocoque. Le régime généralement proposé est une association vancomycine + ampicilline + céfépime ou méropénème (28, 29). Si une encéphalite est soupçonnée, une couverture par aciclovir sera systématiquement prescrite.

SUIVI

Un suivi clinique et biologique quotidien est nécessaire tant que les neutrophiles sont $< 500/\text{mm}^3$.

Il existe 2 cas de figures (1, 2) :

- Soit l'apyrexie est obtenue et les neutrophiles sont $> 500/\text{mm}^3$ après 48 heures de traitement. Si aucun foyer infectieux n'est démontré et qu'il s'agit d'un patient à faible risque, un relais oral de l'antibiothérapie est envisagé. L'aminoglycoside, si instauré, pourra être interrompu. Si un foyer infectieux est identifié, le traitement spécifique sera, bien sûr, poursuivi.

- Soit la fièvre est persistante après 48 heures d'antibiothérapie. Le traitement initial est poursuivi si le patient est stable. Chez un patient hémodynamiquement instable, le spectre est généralement élargi vers une association carbapénème et glycopeptide. Si la fièvre continue, les prélèvements microbiologiques et les examens d'imagerie devront être répétés afin d'exclure une infection rare. Un anti-fongique sera prescrit à partir du 3^{ème} jour de pyrexie chez les populations à risque.

DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

L'antibiotique est interrompu lorsque les neutrophiles sont $> 500/\text{mm}^3$, que le patient est apyrétique et asymptomatique depuis 48 heures et que les hémocultures sont négatives (1, 2).

Si les neutrophiles sont $< 500/\text{mm}^3$, l'antibiotique peut être interrompu à condition que le patient soit afebrile depuis au moins 72 heures et qu'il n'ait présenté aucune complication durant l'hospitalisation. Le patient sera surveillé en hospitalisation pendant 48 heures supplémentaires et une antibiothérapie sera directement reprise en cas de récurrence de fièvre (6).

Lorsqu'un foyer infectieux localisé est identifié, la durée de l'antibiothérapie sera adaptée au type de foyer.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE (G-CSF)

L'administration d'un G-CSF est recommandée chez les patients avec une NF à haut risque en cas d'une neutropénie dont la durée attendue est supérieure à 7 à 10 jours, de neutropénie profonde ($< 100/\text{mm}^3$), de sepsis sévère/choc septique, de pneumonie, d'infection fongique, de contexte nosocomial ou d'un âge > 65 ans. La dose est alors de $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de filgrastim (Neupogen[®]) jusqu'à ce que les neutrophiles soient supérieurs à $1.000/\text{mm}^3$. Le pegfilgrastim (Neulasta[®]) est un G-CSF à action prolongée utilisé pour réduire l'incidence et la durée d'une neutropénie lors de chimiothérapies à haut risque. Lorsque le pegfilgrastim a été administré en prophylaxie après la dernière cure de chimiothérapie, le filgrastin n'est pas indiqué au moment de la NF (30, 31).

CONCLUSION

Les difficultés liées au traitement de la NF sont multiples : un germe et/ou un foyer sont rarement présents, il n'est pas aisé de distinguer les patients pouvant bénéficier d'une antibiothérapie ambulatoire de ceux nécessitant une hospitalisation et l'utilisation abusive d'antibiotiques à large spectre fait craindre l'émergence de bactéries multi-résistantes. Pour ces différentes raisons, la prise en charge de la NF se doit d'être systématisée et pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al.— Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 252-256.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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**, 427-431.

3. 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.
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**, 3038-3051.
5. Repetto L.— Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*, 2003, **1**, 18-24.
6. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier 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**, 1826-1835.
7. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al.— Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a nationwide study. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 4302-4311.
8. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, et al.— A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2000, **37**, 351-360.
9. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O.— Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005, **10**, 427-437.
10. Scott S.— Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, **59**, S16-19.
11. Pizzo PA.— Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1323-1332.
12. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP.— Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*, 2005, **103**, 1103-1113.
13. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al.— Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 2010, **464**, 104-107.
14. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, et al.— Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol*, 2004, **42**, 4744-4748.
15. Vidal L, Paul M, Ben dor I, et al.— Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother*, 2004, **54**, 29-37.
16. Teuffel O, Amir E, Alibhai S, et al.— Cost effectiveness of outpatient treatment for febrile neutropaenia in adult cancer patients. *Br J Cancer*, 2011, **104**, 1377-1383.
17. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al.— Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 1149-1156.
18. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al.— Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*, 2010, **38**, 1045-1053.
19. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A.— Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2002, **2**, 231-242.
20. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, et al.— Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol*, 2014, **30**, 936-947.
21. Raad I, Kassar R, Ghannam D, et al.— Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia : remove or retain? *Clin Infect Dis*, 2009, **49**, 1187-1194.
22. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al.— Central Venous Catheter Care for the Patient With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 1357-1370.
23. Kovacs JA, Masur H.— Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*, 2009, **301**, 2578-2585.
24. Ader F, Nseir S, Guery B, Tillie-Leblond I.— Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques. *Rev Mal Respir*, 2005, **23**, 11-20.
25. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al.— ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 2012, **18**, 19-37.
26. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al.— Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 2013, **93**, 13-32.
27. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, et al.— Early identification of neutropenic patients at risk of gram-positive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer*, 1995, **32**, 1332-1339.
28. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, et al.— A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother*, 1995, **36**, 85-97.
29. Wood A, Quagliarello VJ.— Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 196-204.
30. Crawford J, Caserta C, Roila F.— Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 248-251.
31. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al.— 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3187-3205.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie médicale
CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be