

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Anne-Laure BEDEL BOIREAU
née le 20 Septembre 1974

Présentée et soutenue publiquement le 3 Octobre 2003

ETUDE PILOTE DE LA PRISE EN CHARGE, A DOMICILE, DE
LA NEUTROPENIE FEBRILE CHEZ LE PATIENT PORTEUR
D'UNE TUMEUR SOLIDE, PAR UNE ASSOCIATION β
LACTAMINES / FLUOROQUINOLONES.

Président : Monsieur le professeur G. POTEL

Directeur de thèse : Dr M. CAMPONE

BU Santé
Nantes

TABLE DES MATIERES

<u>I. INTRODUCTION.</u>	p.20
<u>II. BUT DE L'ETUDE.</u>	p.21
<u>III. RATIONNEL DE L'ETUDE.</u>	p.21
3.1. <u>Définitions.</u>	p.21
3.1.1. <u>La fièvre</u>	p.21
3.1.2. <u>La neutropénie.</u>	p.21
<u>3.2. Définitions des facteurs de risque.</u>	p.22
<u>3.3. Epidémiologie bactérienne.</u>	p.26
<u>3.4. Définition des groupes à risque.</u>	p.28
<u>3.5. Facteurs prédictifs de l'infection chez le patient neutropénique fébrile.</u>	p.31
3.5.1. <u>La procalcitonine.</u>	p.31
3.5.2. <u>La lymphopénie précoce.</u>	p.34
3.5.3. <u>Les cytokines.</u>	p.34
3.5.4 <u>Conclusion.</u>	p.34
<u>3.6. Prise en charge thérapeutique de la neutropénie fébrile de courte durée.</u>	p.35
3.6.1. <u>Données de la littérature.</u>	p.35
<i><u>A.Prise en charge par des traitements intraveineux.</u></i>	<i>p.35</i>
<i><u>B. Equivalence des traitements per-os et intraveineux.</u></i>	<i>p.36</i>
<i><u>C. Prise en charge à domicile.</u></i>	<i>p.39</i>

<u>3.6.2. Recommandations dans la prise en charge des neutropénies de courte durée chez les patients hospitalisés.</u>	p.42
<u>3.6.3. Conclusion.</u>	p.46
<u>IV. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.</u>	p.47
<u>4.1. Population étudiée.</u>	p.47
<u>4.2. Objectifs de l'étude.</u>	p.47
4.2.1. <u>Objectif primaire.</u>	p.47
4.2.2. <u>Objectifs secondaires.</u>	p.47
<u>4.3. Schéma de l'étude et méthodologie.</u>	p.48
4.3.1. <u>Schéma de l'étude.</u>	p.48
4.3.2. <u>Méthodologie.</u>	p.48
<u>4.4. Eligibilité.</u>	p.49
4.4.1. <u>Critères d'inclusion.</u>	p.49
4.4.2. <u>Critères d'exclusion.</u>	p.50
<u>4.5. Traitement.</u>	p.51
4.5.1. <u>Produits utilisés.</u>	p.51
4.5.2. <u>Modalités d'administration.</u>	p.53
4.5.3. <u>Adaptation de posologie.</u>	p.53
4.5.4. <u>Critères d'efficacité.</u>	p.54
4.5.5. <u>Traitements associés.</u>	p.54
4.5.6. <u>Traitements interdits.</u>	p.54
<u>4.6. Evaluation de la réponse.</u>	p.54

4.7. <u>Statistique.</u>	p.55
4.7.1. <u>Hypothèse de l'essai.</u>	p.55
4.7.2. <u>Calcul de l'échantillon.</u>	p.55
4.8. <u>Calendrier des événements.</u>	p.57
4.9. <u>Aspects administratifs.</u>	p.58
4.9.1. <u>Ethique.</u>	p.58
4.9.2. <u>CCPPRB.</u>	p.58
4.9.3. <u>Recueil du consentement éclairé.</u>	p.58
V. <u>CAHIER D'OBSERVATION.</u>	p.58
5.1. <u>Fiche d'inclusion.</u>	p.58
5.2. <u>Caractéristiques du patient .</u>	p.58
5.3. <u>Fiche de suivi.</u>	p.59
VI. <u>CONCLUSION.</u>	p.60
BIBLIOGRAPHIE.	p.61
ANNEXES.	p.62

ETUDE PILOTE DE LA PRISE EN CHARGE, A DOMICILE, DE LA
NEUTROPENIE FEBRILE CHEZ LE PATIENT PORTEUR D'UNE TUMEUR
SOLIDE, PAR UNE ASSOCIATION β LACTAMINES /
FLUOROQUINOLONES.

I. INTRODUCTION.

La neutropénie fébrile (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500 / mm³) reste un des problèmes majeurs chez les patients porteurs d'une tumeur solide. Depuis ces dernières années, il semblerait que la mortalité en rapport direct avec la maladie soit en baisse. En revanche, le taux de mortalité en relation directe avec la pathologie infectieuse reste élevé. Selon différentes études réalisées, le taux de décès pour neutropénie fébrile est compris entre 4 et 21 % (1). Ce risque infectieux est multifactoriel : il peut être lié à la maladie néoplasique en elle-même (immunosuppression), ainsi qu'aux traitements utilisés (chimiothérapie : dose et type de drogues).

Une grande part des épisodes neutropéniques fébriles est causée par des agents opportunistes ou des agents fongiques avec un risque considérable de complications telles que le choc septique et le décès, à moins qu'un traitement adapté ne soit mis en route le plus rapidement possible en milieu hospitalier ou à domicile (1 ; 2).

II. BUT DE L'ETUDE.

Cette étude clinique a pour objectif principal de déterminer l'incidence des hospitalisations pour neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à $500 / \text{mm}^3$) fébrile (température supérieure à 38.5°C lors d'une prise ou supérieure à 38°C lors de deux prises espacées d'au moins quatre heures), après échec d'une première ligne d'antibiothérapie associant une β lactamine et une Fluoroquinolone, administrée à domicile, chez des patients porteurs d'une tumeur solide traitée par des agents cytotoxiques.

III. RATIONNEL DE L'ETUDE.

3.1. Définitions.

3.1.1. La fièvre.

La fièvre, en pathologie cancéreuse, est définie par une température supérieure ou égale à 38.5° lors de la prise matinale, au réveil, ou supérieure à 38° à trois reprises sur vingt-quatre heures. En cancérologie, la prise de température axillaire ou buccale est préférée à la prise intra-rectale, car non traumatique (3).

3.1.2. La neutropénie.

La neutropénie est définie par un nombre de polynucléaires circulants inférieur à $1.5 \cdot 10^9 / \text{litre}$ (1).

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini quatre grades de neutropénie évaluant sa profondeur :

GRADE OMS	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Valeur des polynucléaires ($10^9 / \text{litre}$)	> 1.5	1 à 1.4	0.5 à 0.9	< 0.5

La neutropénie sévère est définie par le grade 4 de l’OMS (soit un nombre de polynucléaires circulants inférieur à $0.5 \cdot 10^9$ / litre), elle correspond au grade où le risque de développer une infection opportuniste est maximal (1).

La profondeur et la durée de la neutropénie sont les deux facteurs principaux qui conditionnent le risque infectieux. Il est admis qu’au-delà de sept jours de neutropénie sévère, le risque de surinfection par d’autres agents infectieux, tels que les champignons et les virus, est accru (1).

3.2. Définitions des facteurs de risque.

De nombreux facteurs de risque sont reconnus comme prédisposant le patient cancéreux aux infections. Ces facteurs de risque sont plurifactoriels (*tableau n°1*). Le risque de neutropénie fébrile n’est pas lié uniquement à l’utilisation d’agents cytotoxiques (en fonction des doses et du type d’agent utilisé), mais également à la sensibilité individuelle de chacun face à ces produits. Cette sensibilité individuelle est caractérisée par la présence ou non de ruptures des barrières anatomiques, l’immunodépression (déficit de l’immunité cellulaire ou humorale), voie veineuse centrale et dénutrition (1 ; 4).

Les barrières de défense anatomiques sont constituées par : l’intégrité des surfaces externes de l’organisme (peau et muqueuse) ; l’ensemble des processus aboutissant à l’élimination mécanique des bactéries tels que la desquamation, le réflexe de toux ou le mouvement péristaltique du contenu intestinal ; et des phénomènes complexes de compétition entre les différentes espèces bactériennes au niveau de la flore endogène normale (principalement au niveau du tube digestif). Dans le cas où ces barrières anatomiques seraient altérées, le risque d’infection, par des germes pathogènes, est augmenté.

L’intégrité de la peau est rompue par les techniques chirurgicales, les voies veineuses centrales, les ulcérations tumorales (métastase cutanée d’un

cancer du sein) et de la toxicité cutanée de certains agents cytotoxiques. Les infections alors rencontrées sont le plus souvent dues à des germes commensaux tels que le staphylocoque (coagulase négatif et doré) et le streptocoque β hémolytique du groupe A.

La rupture des barrières muqueuses oropharyngées peut être en rapport avec des ulcérations tumorales ORL ou d'une mucite secondaire à l'utilisation de drogues cytotoxiques (5 fluoro-uracille, méthotrexate) ou à la radiothérapie. Des infections à germes anaérobies ou à streptocoque peuvent survenir. L'atteinte de la muqueuse digestive peut aller jusqu'à la nécrose, voire la perforation. Des bactériémies à point de départ digestif sont alors retrouvées, le plus souvent plurimicrobiennes : bacilles Gram négatif, bactéries anaérobies et entérocoques.

L'utilisation de cathéters centraux engendre la rupture de la barrière cutanée avec possibilité d'invasion par des germes saprophytes tels que les staphylocoques à coagulase négatif, en particulier le staphylocoque épidermidis.

Le déficit de l'immunité est défini par une altération de l'immunité humorale et cellulaire. Le type et l'intensité du déficit de l'immunité sont sous la dépendance de la nature du cancer et de la gravité de la dénutrition (*tableau n°1*). Les déficits qualitatif et quantitatif des fonctions des polynucléaires s'observent au cours des aplasies ou des insuffisances médullaires primitives ou induites par les agents cytotoxiques. Ce type de déficit favorise les infections bactériennes à Cocci Gram positif, entérobactéries et *pseudomonas aeruginosas*.

L'altération de l'immunité cellulaire (en rapport avec les lymphocytes T) rend les patients sensibles aux infections à micro-organismes intracellulaires (listéria monocytogène, légionella), aux infections fongiques (candida), aux infections parasitaires (toxoplasma gondii, pneumocystis carinii) et virales (herpès virus, Ebstein Barr Virus, Cytomégalo virus, Virus varicelle et zona).

L'altération de l'immunité humorale (production d'anticorps par les lymphocytes B), se rencontre surtout au cours des pathologies hématologiques, et engendre une exposition des patients à un risque d'infection à bactéries encapsulées telles que les pneumocoques et *l'hemophilus influenzae*.

La dénutrition favorise le risque infectieux. Elle résulte de nombreux facteurs : les troubles de l'ingestion représentés par l'anorexie, les carences d'apport (primitives en cas de tumeur obstructive des voies aéro-digestives supérieures ou secondaires suite aux traitements) et les carences d'absorption du fait d'obstruction des voies biliaires et gastro-duodénales tumorales ou ganglionnaires ou de fistule par exemple.

Les prothèses et corps étrangers implantés dans un espace stérile en temps normal (canule de trachéotomie, sonde urétérale double J), sont causes d'infection par trois mécanismes : colonisation de ces espaces par la flore du malade ou du milieu hospitalier, adhésion des microbes aux matériaux et pullulation microbienne favorisée par l'altération des mécanismes de clairance bactérienne.

L'obstruction mécanique tumorale d'un conduit de l'organisme favorise la stase des liquides ou sécrétions qui les traversent et leur infection par pullulation microbienne.

Le tableau suivant résume ces facteurs de risque :

Neutropénie : profondeur et durée
Ruptures des barrières anatomiques : <ul style="list-style-type: none">➤ effraction cutanée aux points d'entrée des cathéters➤ abrasion des muqueuses du tube digestif
Altération de la flore normale endogène et colonisation par de nouveaux germes pathogènes
Déficit de l'immunité cellulaire
Déficit de l'immunité humorale
Dénutrition et cachexie associée au cancer
Syndrôme obstructif par prolifération tumorale
Perforation d'organes creux
Altération des fonctions cérébrales

Tableau n°1 : Facteurs de risque associés aux complications infectieuses chez le patient cancéreux d'après ROILIDES (5).

Nature des germes	Anomalies quantitatives ou qualitatives de la phagocytose	Atteinte de l'immunité cellulaire (lymphocytes T)	Atteinte de l'immunité humorale (lymphocytes B)
Bactéries :			
<i>Cocci GRAM +</i>	+++		++
<i>Entérobactéries</i>	+++		+
<i>Pseudomonas</i>	+++		+
<i>Acinetobacter</i>	++		+/-
<i>Listéria, légionella</i>		+++	
<i>Mycobactéries, Nocardia</i>		+++	
Champignons :			
<i>Candida</i>	+++	++	
<i>Aspergillus</i>	+++	+++	
<i>Cryptococcus</i>	+/-	+++	
Virus :			
<i>CMV</i>		+++	
<i>HZV</i>		+++	+
Parasites :			
<i>Pneumocystis carinii</i>		+++	+
<i>Strongyloides</i>		+++	
<i>Tosopasma gondii</i>		+	

Tableau n°2 : Principaux microorganismes rencontrés chez le patient cancéreux en fonction des déficits de l'immunité d'après Y MOUTON (4).

3.3. Epidémiologie bactérienne.

La fièvre est un évènement fréquent chez les patients cancéreux. Dans 60 à 80% des cas rapportés, ces neutropénies fébriles sont en relation avec des épisodes infectieux (1).

Les épisodes fébriles sont classés classiquement en trois groupes :

1. les infections micro-biologiquement documentées, qui peuvent être d'origine bactérienne ou fongique. Elles se définissent par la mise en évidence de l'agent infectieux, soit par un prélèvement sanguin (hémoculture) ; on parlera alors de bactériémie, présence de micro-organismes viables dans le sang, soit sur des prélèvements locaux tels que l'examen cyto bactériologique des urines, streptotest ; on parlera alors d'infections documentées biologiquement (5).

2. les infections cliniquement documentées. Elles sont définies comme des infections pour lesquelles aucun prélèvement biologique ne s'est avéré positif, bien que les signes cliniques soient présents. Les trois principaux foyers sont : les poumons, la peau, les tissus mous et le tube digestif (6).

3. Les fièvres d'origine indéterminée. Elles sont définies par une fièvre isolée sans signes cliniques ni micro-biologiques. Elles peuvent être en rapport avec l'évolution de la maladie (la fièvre est alors d'origine inflammatoire et appelée fièvre paranéoplasique), la transfusion de produits sanguins, l'administration de certains agents cytotoxiques (aracytine, bléomycine) ou cytokines (interleukines) et des lésions de mucite induites par la chimiothérapie et/ou radiothérapie par processus inflammatoire.

La fièvre d'origine indéterminée est de loin la plus fréquente.

En conséquence de quoi, du fait de la mise en jeu du pronostic vital, toute neutropénie fébrile doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme d'origine bactérienne. Elle doit être traitée le plus rapidement possible.

Dans les années 1960 / 1970 deux tiers des infections étaient documentées microbiologiquement. Les bacilles Gram négatifs tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Escherichia coli* étaient prépondérants.

Depuis les années 1980, on note une diminution du nombre d'infection par les bacilles Gram négatifs dans les infections documentées ; en revanche, le nombre d'infections à germes Gram positifs augmente (Staphylocoque à coagulase négatif et streptocoque). (1 ; 2 ; 6 ; 7).

Cette augmentation est en rapport avec :

1. une augmentation de l'usage des cathéters centraux pour de longues durées.
2. l'utilisation d'antibiotiques large spectre sélectionnant les Cocci Gram positifs.
3. l'utilisation de chimiothérapies de plus en plus agressives pour les muqueuses entraînant des mucites.

Plus la durée de l'aplasie est longue et plus le risque d'infections multiples est grand : colonisation par des champignons tels que l'aspergillus, surinfection virale (1).

Lors des aplasies brèves, les viroses sont le plus souvent dues aux herpès virus : HSV1, Virus de la varicelle et du zona.

Les infections fongiques lors des neutropénies courtes sont peu fréquentes, mais de pronostic sévère. Elles sont le plus souvent liées au candida , albicans dans une grande majorité des cas(7).

3.4. Définition des groupes à risque.

La communauté oncologique médicale a tenté de définir des groupes à risque (8). Les travaux de KENNETH (9) ont permis de définir trois groupes à risque : risque élevé, modéré et faible (tableau n°3).

- Le groupe à risque élevé se définit par une neutropénie supérieure à quatorze jours, l'existence d'une hémopathie maligne ou d'une allogreffe, des facteurs de co-morbidité associés, une instabilité clinique des patients et une réponse lente et faible à la thérapie anti-

infectieuse instaurée. Cette thérapie est instaurée en milieu hospitalier, par voie veineuse, pendant toute la durée de l'épisode fébrile.

- Le groupe à risque modéré se définit par une neutropénie comprise entre sept et quatorze jours, la présence d'une tumeur solide avec autogreffe, une stabilité clinique des patients avec peu de facteurs de co-morbidité, une réponse rapide à la thérapie anti-infectieuse initiale mise en route en milieu hospitalier. Cette thérapie, si l'évolution est satisfaisante, est suivie d'un traitement à domicile par voie orale ou parentérale.

- Le groupe à faible risque se définit par une neutropénie inférieure à sept jours, une tumeur solide traitée par chimiothérapie sans co-morbidité associée, une stabilité clinique du patient jusqu'à l'épisode de neutropénie fébrile. Le traitement préconisé consiste en la mise en route d'une antibiothérapie par voie orale à domicile.

Dans chacun de ces groupes les patients sont porteurs d'une pathologie néoplasique en cours de traitement par chimiothérapie.

Ces groupes sont résumés dans le tableau suivant.

	caractéristiques des patients	Stratégie de traitement
RISQUE ELEVE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ neutropénie prolongée supérieure à 14 jours ✓ hémopathie maligne, allogreffe médullaire ✓ facteurs de co-morbidité associés ✓ patient cliniquement instable ✓ réponse faible et lente à la thérapie initiale 	<p>Traitement en milieu hospitalier par voie parentérale.</p> <p>Antibiothérapie empirique pendant toute la durée de l'épisode fébrile.</p>
RISQUE MODERE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ neutropénie de 7 à 14 jours ✓ tumeur solide avec autogreffe (médullaire ou cellules souches périphériques) ✓ patient cliniquement stable avec peu de co-morbidité ✓ réponse rapide à la thérapie initiale 	<p>Traitement initial en milieu hospitalier par voie parentérale, puis poursuite du traitement à domicile par voie veineuse ou orale si évolution satisfaisante.</p>
FAIBLE RISQUE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ neutropénie courte inférieure à 7 jours ✓ tumeur solide traitée par chimiothérapie conventionnelle sans co-morbidité ✓ patient cliniquement stable jusqu'à l'épisode de neutropénie fébrile 	<p>Traitement à domicile par voie parentérale ou orale.</p>

Tableau n°3 : Classification des groupes à risque chez les patients neutropéniques fébriles, d'après ROLSTON (Clinical infectious diseases, septembre 1999).

En oncologie, par rapport à l'hématologie maligne, les patients appartiennent au groupe à faible risque dans la grande majorité des cas. Ils peuvent être pris en charge à domicile lors d'un épisode de neutropénie fébrile.

3.5. Facteurs prédictifs de l'infection chez les patients neutropéniques fébriles.

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, il est souvent difficile de documenter une infection fébrile et de nombreuses équipes ont travaillé à la mise en place de tests prédictifs d'une infection bactérienne.

3.5.1. La procalcitonine.

La procalcitonine est un peptide semblable à celui sécrété par les cellules C de la thyroïde, dont l'origine reste inconnue jusqu'à ce jour. Il est considéré comme étant, actuellement, le nouveau marqueur de l'inflammation. Lors des épisodes de neutropénie fébrile, l'élévation de ce marqueur serait prédictif d'une origine bactérienne (*tableau n°4*).

Des travaux récents semblent démontrer qu'une augmentation de ce marqueur biologique, chez des patients porteurs d'une néoplasie et présentant une neutropénie fébrile, serait corrélée au risque infectieux

Dans l'étude de Louis BERNARD et al (*10*), trente deux épisodes de neutropénie fébrile ont été analysés en s'intéressant au taux de procalcitonine comme marqueur éventuel d'une infection chez des patients immunodéprimés.

Les épisodes de neutropénie fébrile ont été classés en deux groupes : infections documentées (biologiquement et cliniquement) et fièvre d'origine indéterminée. Les prélèvements sanguins ont été réalisés à J1, J3 et J4 de la neutropénie.

Le taux de procalcitonine est déterminé par la méthode immunoluminométrique (LUMI test) dont la détection limite est de 0.1 ng / ml.

Dans cette étude, on constate qu'à J1 de la neutropénie fébrile, les taux de procalcitonine étaient significativement supérieurs chez les patients ayant une fièvre documentée par rapport à ceux ayant une fièvre d'origine inconnue.

La valeur seuil de procalcitonine déterminée par cette étude serait de 0.5 ng / ml, au-dessus de laquelle il s'agirait d'une infection documentée, et en

dessous, d'une fièvre d'origine inconnue (sensibilité de 60 %, spécificité de 100 %, valeur prédictive positive de 100 % et valeur prédictive négative de 70 %).

Dans l'étude de EVANGELOS J. GIAMARELLOS–BOURBOULIS et al (11), les taux sanguins de procalcitonine ont été analysés dans 115 cas de neutropénie fébrile (polynucléaires inférieurs à 500 / mm³). Les prélèvements sanguins ont été réalisés avant la cure de chimiothérapie, avant le début de l'épisode fébrile chez des patients déjà neutropéniques, vingt-quatre heures après le début de l'épisode fébrile et quotidiennement jusqu'à résolution de la fièvre.

Cette étude était prospective, incluant des patients porteurs de tumeurs solides ou des maladies hématologiques traités par chimiothérapie (la répartition entre les deux groupes de pathologie n'étant pas précisée). Ces patients ont été classés en trois groupes : infection microbiologiquement documentée, infection cliniquement documentée et fièvre d'origine inconnue (température évoluant plus de trois jours sans autre cause retrouvée expliquant la fièvre).

Les deux groupes des fièvres documentées (biologiquement et cliniquement) ont été divisés en sous-groupe composés en fonction des caractéristiques de l'atteinte, systémique ou localisée.

Le dosage de la procalcitonine a été réalisé par méthode d'immunochémiluminescence (incubation pendant deux heures dans des tubes à 30° avec deux acides aminés différents). Tous les dosages ont été réalisés à deux reprises. Les concentrations de procalcitonine inférieures à 0.5 ng / ml ont été considérées comme négative conformément aux études réalisées précédemment.

Toutes les valeurs retrouvées ont été comparées à celles du même patient neutropénique non fébrile par le test de Wilcoxon.

L'objectif de cette étude était de définir la cinétique du taux de procalcitonine chez des patients ayant une neutropénie fébrile, dans le but de définir une valeur seuil comme marqueur d'une infection.

Les résultats ont démontré que le taux de procalcitonine était significativement plus élevé au premier jour de fièvre chez des patients ayant une bactériémie par rapport aux patients ayant une infection localement documentée.

Selon cette étude, la procalcitonine serait un marqueur d'efficacité du traitement, les taux étant supérieurs chez les patients qui répondaient de manière précoce au traitement anti-infectieux.

Le tableau suivant résume les taux de procalcitonine en fonction des facteurs prédictifs d'infection :

Taux de procalcitonine à J1 de la neutropénie fébrile.	Facteurs prédictifs d'infection.		
	Infection locale	Bactériémie	Sepsis
0.5 à 1 ng / ml	+		
1 < Taux de procalcitonine < 2 ng / ml		+	
Supérieur à 2 ng / ml			+

Le seuil de 2 ng / ml a été retenu comme étant la valeur permettant de différencier les infections sévères des infections localisées, avec une spécificité de 81 %, une sensibilité de 91 % et une valeur prédictive positive de 77%.

La procalcitonine paraît donc être un marqueur prédictif précoce de l'infection chez les patients neutropéniques fébriles, permettant de

différencier les malades nécessitant d'emblée une hospitalisation pour traitement ou une prise en charge à domicile.

Il conviendrait cependant de confirmer cette étude.

3.5.2. La lymphopénie précoce.

Jean-Yves BLAY (12) a démontré, au cours d'une étude, qu'une lymphopénie au cinquième jour après la cure de chimiothérapie était un facteur prédictif de risque de développer ultérieurement une neutropénie fébrile.

Suite à cette étude I RAY COQUARD (13) a essayé de mettre en évidence qu'une lymphopénie au premier jour après la cure de chimiothérapie serait un facteur prédictif de neutropénie fébrile ultérieure. Cela s'avère inexact : jusqu'à ce jour le facteur prédictif d'une neutropénie fébrile est un taux de lymphocytes inférieur à $700 \mu\text{l}^{-1}$ au cinquième jour après administration d'une cure de chimiothérapie.

3.5.3. Les cytokines.

Dans une étude (7), il a été démontré que les taux plasmatiques d'interleukine 6 et 8 mesurés au début de l'épisode de neutropénie fébrile peuvent définir un groupe à faible risque bactériémique. Cette étude prospective a été réalisée chez des enfants. Compte tenu du fait que l'âge a une influence sur le taux de cytokines (surtout sur celui d'interleukine 6) il a été conclu que l'interleukine 8 devait être le facteur prédictif le plus utilisé pendant les épisodes de neutropénies fébriles.

3.5.4. Conclusion.

Le seul facteur prédictif reconnu jusqu'à présent est le taux de lymphocytes à J5. Actuellement les taux de procalcitonine et d'interleukine 8 sont en cours d'évaluation.

3.6. Prise en charge thérapeutique de la neutropénie fébrile de courte durée.

3.6.1. Données de la littérature.

A. Prise en charge par des traitements intraveineux.

Le traitement antibiotique de référence, dans la prise en charge de la neutropénie fébrile, doit être instauré le plus rapidement possible par voie intraveineuse (1).

Cette antibiothérapie doit répondre à divers critères qui sont les suivants :

- Avoir un large spectre (être active en particulier contre les bacilles Gram négatifs tels que le *Pseudomonas aeruginosa*).
- Être rapidement bactéricide.
- Limiter, au mieux, l'émergence de mutants résistants.
- Tenir compte de la toxicité potentielle des antibiotiques utilisés. Toxicité qui peut s'additionner à celle des agents cytotoxiques tels que le cisplatine.
- Tenir compte du meilleur rapport coût / efficacité.

L'association bêta lactamine et aminoside constitue depuis de nombreuses années le traitement de référence, avec un niveau de preuve A (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées), des neutropénies fébriles. Le principal inconvénient de cette association est lié à la néphrotoxicité et l'ototoxicité des aminosides, qui se surajoute à celle des produits utilisés en chimiothérapie tel que le cisplatine.

Chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale, il a été validé qu'une alternative à cette association était la combinaison d'une bêta lactamine avec une fluoroquinolone (cette antibiothérapie n'ayant jusqu'à présent qu'un niveau de preuve D), qui aurait une efficacité équivalente. Le principal défaut de cette association est le risque d'émergence de mutants résistants(1).

B. Equivalence des traitements per-os et intraveineux.

Dans une étude de Winfried V. KERN (14), l'auteur démontre l'équivalence entre les traitements oraux et intraveineux, en milieu hospitalier, dans la prise en charge de la neutropénie fébrile.

Cette étude était une étude randomisée, multicentrique et prospective.

Les patients inclus présentaient les caractéristiques du groupe à faible risque infectieux : une neutropénie (polynucléaires circulants inférieurs à $1000 / \text{mm}^3$) fébrile, d'une durée inférieure à dix jours (au-delà le risque de complication infectieuse était trop élevé), ils étaient porteurs de tumeurs solides, lymphomes ou leucémies chroniques.

Cette étude comparait un traitement oral, associant ciprofloxacine 750 mg toutes les douze heures et amoxicilline + acide clavulanique 625 mg toutes les huit heures, et un traitement intraveineux comprenant ceftriaxone 2 g et amikacine 20 mg/ kg en perfusion de trente à quarante minutes. Cette antibiothérapie était délivrée en milieu hospitalier et poursuivie jusqu'à résolution de l'épisode fébrile.

Le traitement antibiotique était considéré comme un succès si la température cédait dans les trois jours suivant l'instauration du traitement, si les symptômes et signes cliniques avaient disparu, si le germe retrouvé, lors des prélèvements biologiques, était éradiqué et s'il n'y avait pas de rechute dans la semaine suivant l'arrêt du traitement.

Le traitement administré per-os était basé sur le fait que ces deux classes d'antibiotiques étaient bien résorbées par voie orale et actives contre les bacilles Gram négatifs et cocci Gram positifs. Les principaux effets indésirables rapportés avec ce traitement ont été d'ordre digestif à type de nausées et diarrhées.

La conclusion de cette étude était que le traitement par voie orale était équivalent au traitement par voie veineuse en termes d'efficacité : 86 % de réussite pour le traitement oral et 84 % pour le traitement par voie intra-veineuse.

Les critiques imputables à cette étude sont :

- Une population de patients neutropéniques trop large, neutropénie inférieure à 1000 polynucléaires par mm^3 . Le risque infectieux étant plus important lorsque la neutropénie est de grade IV (inférieure à 500 / mm^3)
- Les deux traitements comparés n'ont pas le même spectre d'action. Le traitement administré par voie intraveineuse n'est que partiellement actif sur les Cocci Gram positif (notamment sur les entérocoques).
- La température n'est pas précisément définie.

Dans une autre étude (15), A FRIEIFIELD démontre que l'antibiothérapie orale est une alternative au traitement intraveineux de référence chez les patients porteurs d'un cancer, neutropéniques fébriles, appartenant au groupe à faible risque, en milieu hospitalier.

Cette étude était randomisée en double aveugle et prospective.

Les patients inclus étaient neutropéniques (neutropénie inférieure à 500 / mm^3 et n'excédant pas dix jours), fébriles, hémodynamiquement stables, sans troubles gastro intestinaux pouvant gêner la prise du traitement et sans autre co-morbidité associée. Ces critères étaient considérés dans cette étude comme étant ceux définissant un groupe à faible risque de complications infectieuses.

Les traitements comparés étaient un traitement de référence représenté par une monothérapie : ceftazidime 2 grammes toutes les huit heures, par voie veineuse et une antibiothérapie orale associant ciprofloxacine 750 mg deux fois par jour et amoxicilline + acide clavulanique à la dose de 40 mg / kg toutes les huit heures.

Le bilan infectieux réalisé avant la mise en route du traitement comprenait : un cliché thoracique, un examen cyto-bactériologique des urines, des hémocultures centrales et périphériques aérobies et anaérobies, un ionogramme sanguin et un bilan de coagulation. Si les prélèvements

biologiques s'avéraient être positifs, ils étaient re-contrôlés quarante-huit heures après l'instauration de l'antibiothérapie.

La vancomycine était ajoutée à l'antibiothérapie de départ si deux hémocultures étaient positives à staphylocoque à coagulase négative ou si une hémoculture était positive à cocci gram positif. Les patients inclus dans le bras traitement oral étaient transférés dans le bras du traitement par voie intraveineuse si une hémoculture était positive à bacille gram négatif.

Tous les patients inclus étaient hospitalisés jusqu'à résolution de l'épisode fébrile.

Le traitement était considéré comme un échec s'il devait être modifié avec adjonction d'un autre antibiotique, d'un antiviral ou d'un antifongique.

Les hémocultures ont été positives dans 7 % des cas sur la globalité de l'étude. Les germes les plus fréquemment trouvés étaient *Escherichia coli* et le staphylocoque à coagulase négative.

Les effets indésirables les plus couramment trouvés chez les patients prenant le traitement per-os étaient digestifs à type de nausées / vomissements et diarrhées.

L'analyse statistique a conclu à l'équivalence des deux traitements étudiés en termes d'efficacité : 71% de réussite pour le traitement oral et 67% pour le traitement par voie intra-veineuse.

La limite de cette étude était la différence de spectre d'action antibactérien entre le traitement par ceftazidime et le traitement associant Bêta lactamine + fluoroquinolone ; le traitement intraveineux étant le traitement de référence sur le *Pseudomonas aeruginosa* et le traitement oral étant plus actif sur le pneumocoque. D'autre part, la modification de l'antibiothérapie, survenant dès qu'une hémoculture était positive, ne permet pas de juger de l'efficacité du traitement par voie orale en cas de bactériémie. Il n'existe pas de définition précise de la neutropénie ni de la température.

C. Prise en charge à domicile.

MALIK et al (16) ont publié, une étude comparant deux traitements identiques (OFLOXACINE 400 mg / jour) administrés à deux groupes de patients, l'un des groupes étant traité en milieu hospitalier et l'autre à domicile.

Cette étude était multicentrique, randomisée et prospective.

Les patients hospitalisés devaient présenter un taux de polynucléaires circulants inférieure à $500 / \text{mm}^3$, fébrile et d'une durée inférieure à sept jours.

A l'entrée dans l'étude, les patients étaient examinés physiquement et le bilan biologique comprenait : une NFS, un ionogramme sanguin, une créatininémie, une urémie, des hémocultures, un examen cyto-bactériologique des urines, une analyse de selles et un cliché thoracique.

Les patients appartenant au groupe traité à domicile recevaient des recommandations hygiéno-diététiques telles que manger de la nourriture bien cuite afin d'éviter les risques de contamination par le toxoplasme, avoir une hygiène des mains régulière et stricte, éviter les contacts avec les personnes ayant de la température.

Tous les patients inclus, appartenant au groupe de traitement à domicile, étaient examinés quotidiennement avec évaluation à la soixante douzième heure et au septième jour. Les hémocultures et la NFS étaient répétées tous les jours jusqu'à ce que la température redevienne inférieure à 38° .

Les patients qui restaient fébriles au quatrième jour de traitement étaient transférés en milieu hospitalier et traités par voie veineuse par l'association PIPERACILLINE + AMIKACINE.

Les résultats du groupe traité à domicile ont été classés en trois catégories :

- Succès du traitement sans modification.

▪ Succès du traitement avec modification, correspondant à l'adjonction d'un antibiotique actif contre les germes Gram positif et négatif, un anti-fongique ou un anti-viral.

▪ Echec du traitement : décès du patient.

Dans cette étude, seulement 29 % des épisodes étudiés ont été biologiquement ou cliniquement documentés.

Les deux traitements comparés ont été jugés comme étant aussi efficaces : 96% de réussite pour le traitement réalisé à domicile et 98% pour le traitement administré en milieu hospitalier.

Dans cette étude le seul échec du traitement est le décès du malade. La modification de l'antibiothérapie n'est pas considérée comme un échec de l'antibiothérapie de première ligne. D'autre part, l'ofloxacine est un antibiotique peu actif contre le streptocoque non groupable et le pneumocoque, qui sont les germes que l'on rencontre le plus actuellement.

Dans une autre étude Edward B RUBENSTEIN (17) a démontré une équivalence entre la voie veineuse, associant Clindamycine (600 mg/8 heures) et Aztréonam (2 g), et la voie orale, associant Clindamycine (600 mg / 8 heures) et Ciprofloxacine (750 mg / 8 heures). Le taux de réussite était de 88% pour le traitement par voie orale et de 95% pour le traitement par voie intraveineuse.

Cette étude était prospective et randomisée.

Les patients inclus devaient présenter un épisode fébrile, avec une température supérieure à 38.3°C, être neutropéniques avec un taux de polynucléaires circulants inférieur à 1000 / mm³ et porteurs d'une tumeur solide ou d'une leucémie, et avoir une voie veineuse centrale en place.

Le bilan biologique de départ comprenait : une numération formule plaquettes, un ionogramme sanguin, un bilan de coagulation, des analyses d'urines et des hémocultures centrales et périphériques.

La première prise d'antibiotique se faisait en milieu hospitalier avec surveillance de deux heures suivant la prise, afin de détecter les éventuelles intolérances au traitement utilisé.

Le diagnostic de bactériémie était positif si une hémoculture était positive, sauf pour le staphylocoque coagulase négatif où deux hémocultures positives étaient nécessaires au diagnostic de bactériémie.

Les patients dont les hémocultures étaient négatives étaient traités pendant cinq jours, avec quatre jours d'apyrexie consécutifs. Si ces patients restaient fébriles au cinquième jour de traitement, ce dernier était considéré comme un échec.

Les patients dont les hémocultures étaient positives étaient traités pendant sept jours au moins, dont quatre jours d'apyrexie consécutifs et négativation des hémocultures. Si ces patients restaient fébriles au bout de trois jours de traitement, ils étaient retirés de l'étude.

Dans cette étude les doses de Ciprofloxacine de 750 mg toutes les huit heures ont été choisies en fonction d'une étude préalable qui avait démontré que certains agents cytotoxiques pouvaient diminuer l'absorption des fluoroquinolones.

La remarque pouvant être faite sur cette étude est une large définition de la neutropénie (polynucléaires inférieurs à $1000 / \text{mm}^3$), sachant que le risque infectieux augmente avec la profondeur de la neutropénie.

Selon toutes ces études, la prise en charge du patient neutropénique fébrile à domicile est donc possible. Cependant les patients doivent appartenir au groupe à faible risque décrit dans le paragraphe précédent et caractérisé par: une neutropénie inférieure à sept jours, une tumeur solide traitée par chimiothérapie sans co-morbidité associée et une stabilité clinique du patient jusqu'à l'épisode fébrile.

3.6.2. Recommandations dans la prise en charge des neutropénies de courte durée chez les patients hospitalisés.

La fièvre est un événement fréquent chez les patients cancéreux. Soixante à quatre-vingts pour cent des épisodes fébriles en période de neutropénie sont rapportés à une infection. La mise en route d'une antibiothérapie empirique à large spectre est la pierre angulaire de cette prise en charge initiale. Si ce traitement est retardé, la mortalité avoisine les 40% (16).

La prise en charge de la neutropénie de courte durée passe en premier lieu par la mise en route immédiate du traitement antibiotique à large spectre, sans attendre les résultats des prélèvements biologiques. Cette attitude est en relation avec le fait que la majorité des épisodes fébriles est en rapport avec des infections curables, pouvant devenir mortelles si elles ne sont pas traitées rapidement chez le patient neutropénique.

Cependant l'antibiothérapie ne sera mise en route que lorsqu'on aura pris soin de prélever des échantillons biologiques et fait un bilan clinique complet en recherchant les points d'appel infectieux et les signes cliniques de gravité. Le bilan biologique standard comporte des hémocultures sur cathéters centraux et voie veineuse périphérique, un examen cytobactériologique des urines et une coproculture si possible, numération formule plaquettes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, créatininémie et prélèvement de tout site suspect.

La radiographie pulmonaire est fortement recommandée, les signes cliniques étant très pauvres chez les patients neutropéniques.

Une fois ce bilan réalisé, l'antibiothérapie doit être instaurée le plus rapidement possible.

Cette antibiothérapie probabiliste doit répondre aux critères suivants :

- ✓ être à large spectre (en particulier active sur les bacilles Gram négatifs)
- ✓ être rapidement bactéricide
- ✓ limiter, au mieux, l'émergence de résistances
- ✓ tenir compte du meilleur rapport coût / efficacité
- ✓ tenir compte de la toxicité potentielle des antibiotiques

Une fois le traitement mis en route, la surveillance s'effectue sur des numérations formule plaquettes régulières, afin de savoir quand le patient n'est plus neutropénique, une surveillance des effets secondaires éventuels en relation avec l'antibiothérapie mise en route et un examen clinique régulier.

Le traitement antibiotique est réévalué à la quarante-huitième heure. Si le patient est redevenu apyrétique et que la fièvre est non documentée, il sera poursuivi jusqu'à sortie de la neutropénie (taux de polynucléaires circulants supérieur à $500 / \text{mm}^3$). Si la fièvre est documentée, la durée du traitement sera en fonction du foyer retrouvé, du germe en cause et de l'évolution clinique. En revanche, si la fièvre persiste après quarante-huit heures d'antibiothérapie probabiliste, le bilan sera élargi et le traitement réadapté.

Cependant, afin d'éviter d'en arriver à la mise en route du traitement antibiotique chez les patients neutropéniques fébriles, des mesures d'ordre général sont données aux patients après une cure de chimiothérapie. Les patients et les médecins traitants sont prévenus du risque infectieux et des conséquences qu'il peut avoir. La température axillaire doit être prise tous les matins au réveil afin de détecter une fièvre dès le début. Des prises de sang régulières sont faites, dans le but de connaître le début de la neutropénie et de surveiller son évolution. Des conseils hygiéno-diététiques sont donnés au patient afin d'éviter toute contamination exogène, pratiquer un lavage bucco dentaire avec bains de bouche, limiter les sorties en lieux publics en période de neutropénie, éviter l'alimentation à risque de

contamination de la toxoplasmose et listéria, réaliser des soins réguliers du cathéter central, se laver les mains.

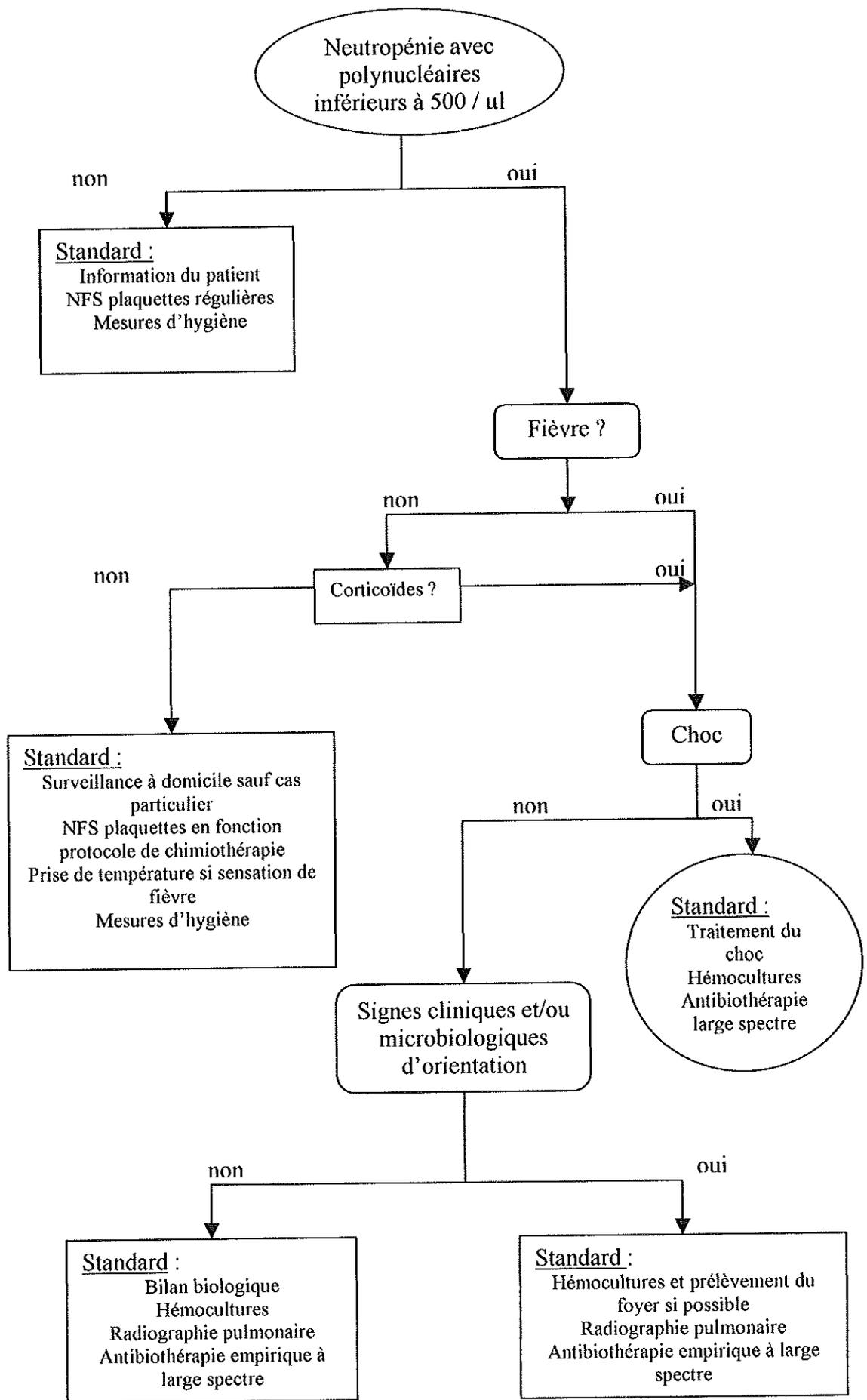


Diagramme récapitulatif de la prise en charge de la neutropénie de courte durée (1).

3.6.3. Conclusion.

Actuellement la seule prise en charge légitime est celle d'une prise en charge hospitalière. Cependant, la prise en charge à domicile est de plus en plus fréquente en raison d'une meilleure qualité de vie des patients et d'un coût moindre.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Coût moindre notamment avec les traitements oraux.	Risque potentiel de développer des complications sévères à domicile telles que le choc septique.
Diminution du risque d'infection par des germes nosocomiaux multirésistants.	Risque de non compliance, surtout avec les traitements oraux.
Augmentation de la qualité de vie des patients et de l'observance.	Nécessité de développer une équipe capable de suivre les patients à faible risque à domicile.
Meilleure utilisation des ressources	Réponse thérapeutique sous-évaluée.

Avantages et inconvénients du traitement ambulatoire chez les patients neutropéniques fébriles.

Kenneth V.I. ROLSTON (8)

Les patients en cancérologie appartiennent au groupe à faible risque. L'antibiothérapie que nous proposons pour l'avenir paraît aussi efficace d'après les données de la littérature. Cette étude aura donc pour but de démontrer la diminution de l'incidence des hospitalisations après une première ligne d'antibiothérapie à domicile.

IV. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.

Le protocole proposé permettra d'évaluer l'efficacité de l'association β lactamine +acide clavulanique et fluoroquinolone per os, dans la prise en charge à domicile des patients neutropéniques fébriles.

4.1. Population étudiée.

Les patients étudiés à travers cette étude seront des adultes porteurs d'une tumeur solide, traités par chimiothérapie neutropéniante (polynucléaires circulants inférieurs à $500 / \text{mm}^3$) et présentant un épisode fébrile (température supérieure à 38° à deux reprises au cours de la journée, ou température supérieure à 38.5°).

4.2. Objectifs de l'étude.

4.2.1. Objectif primaire.

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'incidence des hospitalisations après mise en route d'une antibiothérapie probabiliste par voie orale à domicile, associant β lactamine + acide clavulanique et fluoroquinolone, chez des patients présentant une neutropénie fébrile de grade IV.

4.2.2. Objectifs secondaires.

Les objectifs secondaires de cette étude seront :

1. d'évaluer le nombre d'épisodes fébriles documentés cliniquement et biologiquement
2. de rechercher les facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement tels que la lymphopénie et le taux de procalcitonine, chez les patients neutropéniques fébriles
3. de rechercher l'existence de facteurs pronostics
4. d'évaluer la toxicité de l'antibiothérapie associant β lactamine + acide clavulanique et fluoroquinolone chez des patients traités par chimiothérapie.

4.3. Schéma de l'étude et méthodologie.

4.3.1. Schéma de l'étude.

Cette étude est une étude pilote de phase II, non randomisée, prospective, monocentrique, sur des patients présentant une tumeur solide traitée par chimiothérapie neutropéniante et développant un syndrome fébrile (température supérieure à 38° à deux reprises sur vingt-quatre heures ou d'emblée supérieure à 38.5°).

Il n'y aura pas de stratification.

4.3.2. Méthodologie.

Les patients ayant reçu une cure de chimiothérapie, induisant une neutropénie de courte durée, sortiront du service avec les ordonnances suivantes : AUGMENTIN^R 1 gramme trois fois par jour associé au CIFLOX^R 750 milligrammes matin et soir, per-os, pour une durée de cinq jours. Des bilans sanguins comprenant NFS plaquettes seront réalisés régulièrement en fonction du protocole de chimiothérapie suivi. Ils recevront également une liste de conseils hygiéno-diététiques à suivre, tels que : lavage des mains, alimentation bien cuite, éviter le contact avec des personnes fébriles, éviter les sorties en milieu public en cas de neutropénie fébrile avérée.

La prise de température devra être faite tous les matins avant le lever, elle sera axillaire afin de diminuer le risque infectieux. La température est définie comme une température au lever supérieure d'emblée à 38.5° C ou supérieure à 38° C lors de deux prises espacées d'au moins quatre heures.

Les patients auront pour consigne de ne pas consommer de médicaments antipyrétiques (paracétamol, aspirine), afin de ne pas masquer une fièvre éventuelle.

Dès lors qu'il existera une fièvre associée à une neutropénie de grade IV, la prise d'antibiotique sera immédiate après examen clinique du patient par son médecin traitant, qui évaluera la gravité du tableau infectieux (recherche de signes de sepsis sévère (5): tachycardie, polypnée,

dysfonction d'organe, hypotension, hypoperfusion) et élargira au besoin le bilan infectieux si un foyer localisé est suspecté (demande d'une radiographie pulmonaire en cas de foyer de crépitants à l'auscultation). Des prélèvements biologiques seront réalisés avant instauration de l'antibiothérapie comprenant : NFS Plaquettes, ECBU, dosage de la procalcitonine et hémoculture périphérique. Les numérations formule plaquettes seront alors répétées tous les deux jours jusqu'à la sortie de la neutropénie grade IV.

L'antibiothérapie sera poursuivie pendant toute la durée de la neutropénie grade IV et jusqu'à apyrexie si aucune infection n'est documentée. En revanche, s'il existe un foyer infectieux documenté, la durée de l'antibiothérapie sera en fonction de l'infection trouvée.

Une évaluation de l'efficacité du traitement antibiotique sera effectuée au bout de quarante-huit heures. Si la fièvre persiste, les patients seront hospitalisés afin d'élargir le bilan infectieux (recherche d'une infection fongique, radiographie pulmonaire systématique, hémoculture sur voie veineuse centrale) et de mettre en route une antibiothérapie par voie veineuse de type β lactamine ou céphalosporine associée à un aminoside.

Dans cette étude, nous ne considérons pas la compliance au traitement comme pouvant être un biais, les patients étant bien au courant du risque de sepsis encourus en cas d'aplasie de grade IV secondaire à une cure de chimiothérapie.

4.4. Eligibilité.

4.4.1. Critères d'inclusion.

Les patients inclus dans cette étude devront appartenir à un groupe à faible risque infectieux, c'est-à-dire : présenter une tumeur solide, sans comorbidité associée, avec une neutropénie inférieure à sept jours et être stable cliniquement avant l'apparition de la fièvre.

Les critères d'inclusion retenus sont les suivants :

- Tumeur solide traitée par chimiothérapie neutropéniante.
- Patient présentant une neutropénie grade IV selon les critères de l'O.M.S (taux de polynucléaires circulants inférieur à $500 / \text{mm}^3$).
- Patient ayant reçu une cure de chimiothérapie précédant la neutropénie fébrile.
- Patient fébrile (température supérieure à 38° à deux reprises sur vingt-quatre heures ou supérieure à 38.5°).
- Patient âgé de plus de dix-huit ans.
- Patient apte à comprendre et signer un consentement éclairé.
- Patient ambulatoire, non hospitalisé entre deux cycles de chimiothérapie.

4.4.2. Critères d'exclusion.

Les patients présentant les critères suivants ne seront pas inclus dans l'étude :

- Bénéficiant d'une chimiothérapie non neutropéniante.
- Sous facteurs de croissance à titre prophylactique ou curatif (GM-CSF, G-CSF).
- Age inférieur à dix-huit ans.
- Présentant une allergie aux antibiotiques ou classe d'antibiotiques utilisés.
- Prenant des antipyrétiques au long cours.
- Hospitalisés d'emblée car présentant des signes de choc.
- Appartenant à un groupe à haut risque (chimiothérapie induisant des neutropénies de longue durée, dénutrition majeure).
- Inapte à comprendre et signer un consentement éclairé.
- Présentant des troubles digestifs tels que nausées ou vomissements pouvant interférer avec la prise du traitement.

4.5. Traitement.

4.5.1. Produits utilisés.

L'association AUGMENTIN^R / CIFLOX^R est considérée dans la littérature comme étant une alternative au traitement de référence qui est la conjugaison d'une bêta lactamine avec un aminoside (Augmentin^R / Ciflox^R est préférée chez les patients ayant une insuffisance rénale).

Une antibiothérapie probabiliste doit répondre à différents critères, qui sont les suivants :

- Elle doit être dirigée contre les germes les plus fréquemment retrouvés.
- Elle doit être active contre les germes les plus fréquemment dangereux.
- L'activité bactéricide des antibiotiques doit être puissante et rapide.
- Elle doit sélectionner le moins de mutants résistants.

Spectre des deux antibiotiques choisis (5):

		AUGMENTIN	CIFLOX
Cocci GRAM positif	Staphylocoques méti S	Actif	Actif
	Streptocoque	Actif	Inconstamment actif
	Pneumocoque	Actif	Actif
bacilles à GRAM négatif	Escherichia Coli	Inconstamment actif	Actif
	Klebsielle	Actif	Actif
	Protéus	Actif	
	Pyocyanique	Inactif	Inconstamment actif
	Hémophilus Influenzae	Actif	Actif

Les antibiotiques testés répondent donc aux critères de choix d'une antibiothérapie probabiliste, à l'exception du *Pseudomonas aeruginosa*. Toutefois la ciprofloxacine serait, de toutes les fluoroquinolones, celle qui présenterait la meilleure activité contre le *Pseudomonas aeruginosa* (18 ; 19).

L'AUGMENTIN^R appartient à la famille des bêta lactamines (aminopénicillines), son pic sérique est atteint dès la première heure suivant la prise, son activité bactéricide est rapide.

Le CIFLOX^R appartient à la famille des fluoroquinolones, il possède une activité fortement bactéricide et son niveau d'équilibre s'atteint au bout de deux à trois jours par voie orale, à raison de deux prises par jour.

Ces deux antibiotiques sont éliminés par voie urinaire, une adaptation posologique est donc nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Leur action est synergique.

Il est donc admis que l'antibiothérapie orale, chez les patients aphasiques fébriles à faible risque infectieux, est une alternative possible au traitement intraveineux, permettant la prise en charge de ces malades à domicile. Des études ont été réalisées comparant des traitements sur des patients hospitalisés. Cependant l'association Augmentin^R /Ciflox^R n'a pas été testée à domicile jusqu'à ce jour (14 ; 15).

4.5.2. Modalités d'administration.

Le traitement antibiotique sera administré par voie orale le plus rapidement possible, dès que le patient aura été examiné par son médecin traitant et que les prélèvements biologiques nécessaires auront été réalisés sans retarder la mise en route de l'antibiothérapie.

L'association β lactamine + acide clavulanique sera administrée à la dose d'un gramme trois fois par jour. La ciprofloxacine sera administrée à la dose de 750 milligrammes deux fois par jour.

Le traitement sera réévalué à la quarante-huitième heure avec hospitalisation, afin d'élargir le bilan infectieux, et modification de l'antibiothérapie initiale si persistance de la fièvre.

4.5.3. Adaptation de posologie.

Les patients sélectionnés appartenant au groupe à faible risque infectieux (tumeur solide sans co-morbidité associée, neutropénie courte inférieure à sept jours et stabilité clinique avant l'épisode fébrile), il n'y aura pas d'adaptation posologique.

4.5.4. Critères d'efficacité.

Le critère d'efficacité principal sera l'hospitalisation du patient pour modification du traitement antibiotique et élargissement du spectre antibactérien. Toute hospitalisation sera considérée comme un échec de l'antibiothérapie de première ligne.

Cette hospitalisation dépendra de la durée d'obtention de l'apyrexie ; au-delà de la quarante-huitième heure de traitement per-os à domicile, si le patient reste fébrile, il sera hospitalisé.

4.5.5. Traitements associés.

Tous les traitements pourront être associés à la prise d'antibiotiques en dehors des facteurs de croissance hématopoïétiques, à condition de surveiller la température axillaire au lever avant toute prise de médicaments antipyrétiques.

L'administration de culots globulaires ou de concentrés plaquettaires sera possible si besoin.

La prise d'anti-nauséeux ou d'anti-diarrhéiques sera acceptée si besoin.

4.5.6. Traitements interdits.

L'administration de produits cytotoxiques, pendant la phase de neutropénie fébrile, sera différée d'une semaine au vu des numérations formules réalisées régulièrement.

La prise d'antalgiques (paracétamol, aspirine) ayant une action antipyrétique est interdite pendant la durée de la neutropénie.

4.6. Evaluation de la réponse.

Les patients seront réexaminés par leur médecin traitant à la quarante-huitième heure après mise en route de l'antibiothérapie probabiliste. Si la fièvre persiste, ils seront hospitalisés afin d'élargir le bilan infectieux (cliché thoracique et hémoculture sur voie centrale) et

d'adapter le traitement antibiotique. Si l'épisode fébrile est terminé, les antibiotiques seront poursuivis jusqu'à sortie d'aplasie et ce pendant au moins trois jours après obtention de l'apyrexie.

Si une hémoculture périphérique s'était avérée positive sur le bilan biologique de départ, l'antibiothérapie sera poursuivie jusqu'à obtention de l'apyrexie et sortie d'aplasie, l'hémoculture devant être négative aux contrôles réalisés de manière journalière.

S'il s'agit d'une infection localisée avec prélèvements ou examen radiologique positif lors du bilan initial, l'antibiothérapie sera poursuivie en fonction de l'infection et le prélèvement sera recontrôlé en fin de traitement (ECBU positif, traitement antibiotique d'une durée de sept à vingt et un jours, puis nouveau contrôle d'ECBU une semaine après l'arrêt du traitement antibiotique).

L'échec du traitement sera marqué par l'hospitalisation du patient.

4.7. Statistique.

4.7.1. Hypothèse de l'essai.

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'incidence des hospitalisations après mise en route d'une antibiothérapie probabiliste par voie orale à domicile, associant β lactamine + acide clavulanique et fluoroquinolone, chez des patients présentant une neutropénie fébrile de grade IV.

L'hypothèse H_0 correspond au taux de réponse positive (pas d'hospitalisation) à l'antibiothérapie de première ligne.

4.7.2. Calcul de l'échantillon.

Compte tenu de la pathologie et du contexte retenu pour l'étude, on admet que ce nouveau traitement ne sera pas intéressant dans l'avenir si le taux de réponse n'est pas supérieur à **89 %** (Hypothèse nulle $H_0 : p \leq p_0 = 89\%$) ; on admet également qu'un taux de réponse de **99%** ou plus

(Hypothèse alternative $H_1 : p \geq p_A = 99\%$) serait d'un intérêt certain chez ces malades.

Si l'on fixe le risque α (risque d'accepter une drogue faible) à 5 % et le risque β (risque de rejeter une drogue efficace) à 5%, le calcul du nombre de sujets nécessaires par le test minimax de Simon en deux étapes (1) donne les résultats suivants :

- La première étape inclut **33** patients ; à la fin de l'étape :
 - ❶ si on obtient **31 ou moins de 31** réponses on arrête l'essai : le pourcentage d'efficacité est inférieur ou égal à 89%.
 - ❷ si on obtient **32 ou 33** réponses, on continue l'essai en incluant 18 patients supplémentaires.

- A la fin de l'étape 2, sur les **51** patients :
 - ❶ si on observe **48 ou moins de 48** réponses, on conclut que le taux de réponse est inférieur ou égal à 89% (Hypothèse nulle H_0 non rejetée).
 - ❷ si on observe **49 , 50 ou 51** réponses, on conclut que le taux de réponse est significativement supérieur à 89%

La probabilité de finir dès la première étape est de 89 %.

L'inclusion pourra se poursuivre jusqu'à obtention d'un nombre suffisant de patients permettant d'analyser les facteurs prédictifs d'une infection ultérieure tels que le taux de procalcitonine ou la lymphopénie à J5 de la cure de chimiothérapie.

4.8. Calendrier des événements.

Il est décrit dans le tableau récapitulatif suivant :

	J1	Réalisation journalière jusqu'à négativation	Quarante-huitième heure	Sortie de neutropénie grade IV	Contrôle 1 semaine après arrêt du traitement
Consentement éclairé	X				
Antécédents médicaux et oncologiques	X				
Examen clinique	X		X	X	
NFS + plaquettes	X		X		X
Procalcitonine	X				
Hémoculture périphérique	X	X			X
ECBU	X				X si positif au départ
Prise de température	X	X		X	X
Événements indésirables				X	
Administration de l'antibiothérapie	X				

4.9. Aspects administratifs.

4.9.1. Ethique.

Cet essai sera mené dans le respect de la déclaration d'Helsinki, BPC européenne, de la Loi Huriet du 20/12/1988.

4.9.2. CCPPRB.

L'essai devra avoir obtenu l'accord du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale des Pays de Loire et sera déclaré à l'Agence du médicament en application de la loi Huriet.

4.9.3. Recueil du consentement éclairé.

Les investigateurs s'engagent à recueillir auprès des patients entrant dans l'essai une information écrite à participer à cet essai accompagnée d'une information complémentaire orale et un consentement écrit qui sera daté et signé par le patient avant l'inclusion dans cet essai. Ce consentement sera conservé par l'investigateur pendant 15 ans.

V. CAHIER D'OBSERVATION.

5.1. Fiche d'inclusion.

Initiales des nom et prénom

Date de naissance et âge

Type de néoplasie

Type de chimiothérapie

Hospitalisation antérieure

Taux de polynucléaires circulants

Température

Troubles gastro-intestinaux

5.2. Caractéristiques du patient ;

Poids

Taille

Sexe

Antécédents médicaux

Antécédents oncologiques

5.3. Fiche de suivi.

Durée de la neutropénie

Durée de l'épisode fébrile

Hospitalisation

Compliance au traitement

Evénements indésirables

Résultats du bilan infectieux de départ

*Hémoculture périphérique

*ECBU

Existence d'un point d'appel infectieux

Si oui, quel bilan complémentaire a été réalisé et quels en sont les résultats

VI. CONCLUSION.

La neutropénie fébrile reste un problème majeur chez les patients porteurs d'une tumeur solide ayant une neutropénie fébrile post chimiothérapie. Actuellement le traitement de référence reste une antibiothérapie intraveineuse administrée en milieu hospitalier. Cependant il est admis que chez des patients appartenant à un groupe à faible risque infectieux, l'antibiothérapie peut être réalisée à domicile par voie orale.

Le but de cette étude est de démontrer l'efficacité d'une bi-antibiothérapie associant β lactamine + fluoroquinolone dans la prise en charge à domicile de la neutropénie fébrile chez des patients appartenant au groupe à faible risque infectieux, en évaluant le nombre d'hospitalisations suite à la mise en route de cette antibiothérapie de première intention.

BIBLIOGRAPHIE.

1. FNCLCC et CRLCC. : Standards, options et recommandations : infection et cancer. (mars 1999)
2. Philip A. Pizzo : Fever in immunocompromised patients. New England Journal of Medicine 341 (12) : 893-900, 1999
3. G. Nitenberg, C. Cordonnier : Les infections graves en onc-hématologie. (1990)
4. J.Y Mouton et al : Point actuel sur les infections chez les immunodéprimés. (octobre 1994)
5. E Roilides, PA Pizzo : Perspectives on the use of cytokines in the management of infectious complications of cancer. Clinical Infectious diseases 17 (supp 2) : S 385-389, 1993
6. J.P Bru et al : Antibio-garde. (2000)
7. R. Herbrecht, V. Letscher : Episodes fébriles du patient neutropénique : quelle stratégie en 1995? Med Mal infectieuse 25 (spécial) : 27-35, 1995
8. Eduardo Velasco, Mario A Costa, Carlos A Martins et al : Randomized trial comparing oral Ciprofloxacin plus Penicillin V with Amikacin Plus Carbenicillin or Ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. American Journal clinical of oncology 18 (5) : 429-435, 1995
9. C.S.M. Oude Nijhuis, S.M.J. Daenen, E. Vallenga et al : Fever and neutropenia in cancer patients : the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. Critical reviews in oncology / hematology 44 (2) : 163-174, Novembre 2002
10. Kenneth V. I. Rolston : New trends in patient management : risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. Clinical Infectious Diseases 29 : 515-521, 1999
11. E. B. Rubenstein, K. V. I. Rolston : Outpatient treatment of febrile neutropenic patients with cancer. European Journal of Cancer vol 31A (n°1) : 2-4, 1995

-
11. Louis Bernard, F. Ferrière, P. Casassus et al : Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clinical Infectious Diseases* 27 : 914-915, 1998
 12. Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Paraskevi Grecka, Garyfallia Poulakou et al : Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 32 : 1718-1725, 2001
 13. JY Blay, F Chauvin, A Le Cesne et al : Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *Journal of clinical oncology* 14 : 636-643, 1996
 14. I Ray Coquard, C. Borg, Th Bachelot et al : Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *British Journal of Cancer* 88 (2) : 181-186, Janvier 2003-08-20
 15. Winfried V. Kern, Alain Cometta, Robrecht De Bock et al : oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 341 (5) : 312-318, juillet 1999
 16. Alison Freifield, Donna Marchigiani, Thomas Walsh et al : A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 341 (5) : 305-311, Juillet 1999
 17. Imtiaz A. Malik, Wajahat A. Khan, Michele Karim et al : Feasability of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia : results of a prospective randomised trial. *The American Journal of Medicine* 98 : 224-231, Mars 1995
 18. Edward B. Rubenstein, Kenneth Rolston, Robert S. Benjamin et al : outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 71 (11) : 3640-3646, Juin 1993
 19. D. Armstrong, LS. Young, AH. Blevins : Infectious complications of neoplastic disease. *Med Clinical North Am* 55 : 729-745, 1971
 20. B.Demuynck, E. Raymond : Intérêt de la Ciprofloxacine dans le traitement empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques. *La lettre du Cancérologue* vol. III (n°5) Septembre-Octobre 1994
 21. Yves Mouton, Y. Deboscker, L. Dubreuil et al : Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. Janvier 1997

22. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials.
Control. Clin. Trials 10 : 1-10, 1989.

ANNEXES.

Annexe I : Consentement éclairé.

Je soussigné : _____
(Nom, Prénom)

Demeurant _____ :

accepte par la présente de participer, en toute connaissance de cause et en toute liberté, à l'étude médicale menée par le Dr _____

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver. Je n'en serai pas pénalisé ni ne perdrai mes avantages et recevrai alors un autre traitement prescrit par mon médecin.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, par le promoteur ou pour son compte, y compris mes origines ethniques, compte tenu des nécessités de la recherche. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "Informatique et Libertés" (n° 78-17 en date du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la Santé) s'exerce à tout moment auprès du Dr _____. Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès du Dr _____.

Je précise que l'objectif de l'étude, les conditions et la durée de sa réalisation m'ont été clairement indiqués par le Dr _____ ainsi que les avantages, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Un résumé de ces informations m'a été remis.

J'ai bien noté que pour toute question relative au protocole ou évènement inattendu, le Dr _____ est à ma disposition ,
adresse : _____

Téléphone _____

Un exemplaire de ce document complété m'est remis ce jour.

PATIENT

MEDECIN

Fait à le
..... le

Fait à

Signature :

Signature :

Ce formulaire a été établi conformément à la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 et ses décrets d'application.

Annexe II : déclaration d'Helsinki.

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

Principes éthiques
applicables aux recherches médicales sur des sujets humains
Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964
et amendée par les
29e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975
35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983
41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989
48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud),
Octobre 1996
et la
52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des

maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficacité et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en oeuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur

consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9.L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10.Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11.La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12.Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13.La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14.Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15.Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16.Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des

caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le

protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats.

Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

17/10/00

Annexe III : Ordonnances remises au patient à sa sortie

Identification du prescripteur

Identification du patient

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnus (liste
ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

Passage d'une infirmière diplômée d'état à domicile pour :

- **NFS plaquettes** (à réaliser quotidiennement jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles soit supérieur à 500 / mm³, y compris dimanches et jours fériés)
- **CRP**
- **Hémoculture périphérique**
- **ECBU**
- **Procalcitonine**

Signature du médecin prescripteur

Prescriptions sans rapport avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe III (suite)

Identification du prescripteur

Identification du patient

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnus (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

Saint Herblain, le

AUGMENTIN 1 g : 1 sachet 3 fois par jour pendant 5 jours.

CIFLOX 750 mg : 1 comprimé matin et soir pendant 5 jours.

Signature du médecin prescripteur

Prescriptions sans rapport avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe IV : information remise aux patients.

Vous êtes actuellement en cours de traitement par chimiothérapie, qui potentiellement peut entraîner une chute de globules blancs et donc une altération de vos défenses contre les bactéries, virus et autres agents pathogènes.

L'étude que nous proposons vise à évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie associant : Augmentin^R 1 gramme 3 fois par jour + Ciflox^R 750 mg 2 fois par jour (cette antibiothérapie ayant déjà fait ses preuves en milieu hospitalier), dans la prise en charge d'une neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500 / mm³) fébrile à domicile.

Après la cure de chimiothérapie, vous devrez surveiller votre température une fois par jour, le matin au lever, par une prise axillaire (ajouter 0.5°C). Si cette dernière est supérieure à 38°C, elle sera recontrôlée quatre heures plus tard, si elle persiste au-delà de 38° appeler votre médecin traitant. Au cas où la température matinale serait d'emblée supérieure à 38.5°C, appeler votre médecin traitant.

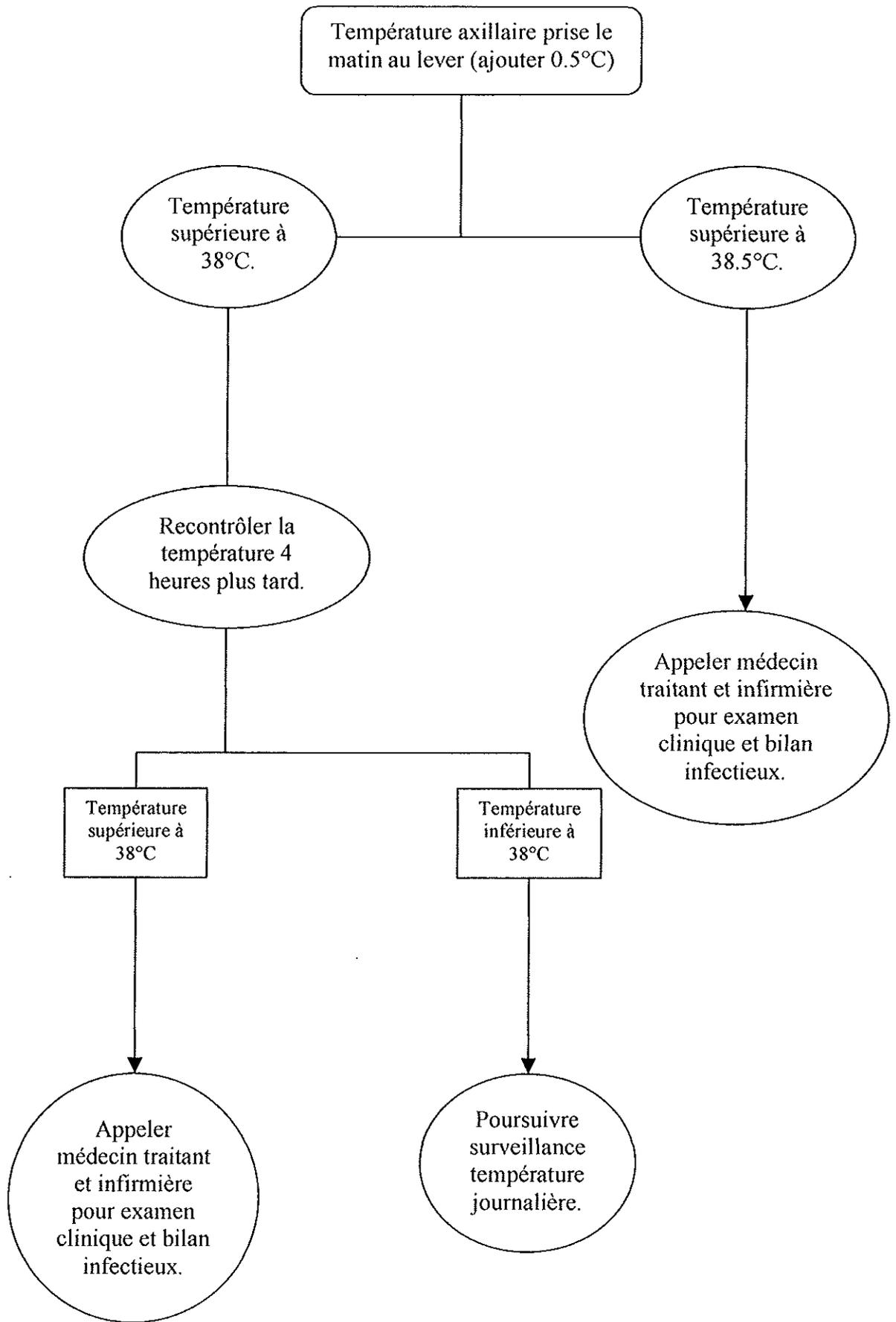
Le traitement consistera en la prise orale des antibiotiques à domicile après examen clinique réalisé par votre médecin traitant et bilan biologique prélevé par une infirmière à domicile. Ce traitement sera réévalué quarante-huit heures après son début. Si vous restez fébrile, sous serez alors hospitalisé pour élargir le bilan et changer d'antibiothérapie. Dans le cas où la fièvre serait redevenue normale, l'antibiothérapie sera poursuivie jusqu'au retour d'un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500 / mm³.

A la fin du traitement antibiotique, veuillez mentionner si vous avez eu des effets indésirables tels que troubles digestifs, rash cutané...

Pendant toute la durée de la neutropénie les NFS seront réalisées quotidiennement à domicile par une infirmière.

Conseils hygiéno-diététiques pendant la durée de la neutropénie :

- Limiter les sorties dans les lieux publics.
- Lavage des mains fréquent afin d'éviter les transmissions manu-portées.
- Préférer une alimentation à base de viande et légumes bien cuits, limitant le risque de contamination par le toxoplasme.
- Eviter les contacts avec les personnes infectées.



Titre de thèse : ETUDE PILOTE DE LA PRISE EN CHARGE, A DOMICILE, DE LA NEUTROPENIE FEBRILE CHEZ LE PATIENT PORTEUR D'UNE TUMEUR SOLIDE, PAR UNE ASSOCIATION β LACTAMINES / FLUOROQUINOLONES.

RESUME

La neutropénie fébrile reste un problème majeur chez les patients porteurs d'un cancer. Les germes les plus souvent retrouvés sont les Cocci gram positifs. Cependant la majorité des épisodes fébriles au cours des neutropénies restent d'origine inconnue.

De nombreuses études ont validé la possibilité de prise en charge des patients neutropéniques fébriles, appartenant au groupe à faible risque infectieux, à domicile par une antibiothérapie par voie orale. Jusqu'à ce jour l'association β lactamine + fluoroquinolone s'est avérée aussi efficace que l'antibiothérapie de référence associant une pénicilline à un aminoside, en milieu hospitalier. Le but de cette étude est de tester l'efficacité de cette association à domicile chez des patients neutropéniques fébriles à faible risque infectieux.

MOTS-CLES

Neutropénie fébrile grade IV – Augmentin^R – Ciflox^R – Domicile – Tumeur solide – faible risque infectieux.