



La neutropénie fébrile un sujet chaud

Monique Goyette

M^{me} Tremblay, 55 ans, est en visite dans votre ville pour le mariage de sa fille. Le matin de la cérémonie, elle présente une fièvre élevée avec baisse de l'état général. Elle vient à votre urgence « chercher un antibiotique pour pouvoir profiter de la journée ». Son mari vous révèle discrètement qu'elle a reçu un premier traitement de chimiothérapie il y a dix jours pour un cancer du sein.

Est-ce prudent de laisser M^{me} Tremblay retourner participer à la fête ?

Après avoir revêtu gants, blouse et masque, vous entrez dans la zone d'isolement où se trouve M^{me} Tremblay. Vous lui annoncez qu'elle souffre de neutropénie fébrile, un état potentiellement mortel. Surprise, elle vous demande plus d'explications.

Qu'est-ce que la neutropénie fébrile ?

La neutropénie fébrile se définit par une fièvre et une importante neutropénie.

La température buccale doit être d'au moins 38,3 °C à une reprise ou de 38 °C et plus pendant au moins une heure¹. La prise de température ailleurs que dans la bouche n'est pas recommandée à cause du risque de traumatisme de la muqueuse anale et du manque de fiabilité des valeurs au niveau axillaire. Certains facteurs peuvent masquer la fièvre, comme la corticothérapie, la prise d'anti-inflammatoires, l'âge avancé, l'insuffisance rénale et le sepsis sévère. Le patient neutropénique non fébrile chez qui une infection est diagnostiquée doit être traité comme s'il était fébrile.

Une neutropénie est importante (sévère) lorsque le taux de neutrophiles en circulation est inférieur à les

$0,5 \times 10^9/l^1$. Les infections les plus graves surviennent souvent quand la neutropénie est dite profonde ($\leq 0,1 \times 10^9/l$). L'intensité et la durée de la neutropénie constituent les facteurs de risque d'infection les plus grands chez le patient en chimiothérapie. Même si la fièvre est parfois causée par les médicaments ou par le cancer, il est plus prudent de traiter le patient comme s'il s'agissait d'une infection avec neutropénie.

Le mari de M^{me} Tremblay ne comprend pas pourquoi cette complication arrive maintenant. Il demande si un médicament aurait pu la prévenir.

Qui est à risque de neutropénie fébrile ?

La chimiothérapie des tumeurs solides entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours), le plus souvent entre le 8^e et le 16^e jour après la chimiothérapie. L'incidence et la gravité des neutropénies fébriles s'accroissent lors du traitement d'un myélome multiple ou d'un lymphome ou encore lors d'une greffe de moelle autologue². Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes

La D^{re} Monique Goyette, microbiologiste infectiologue, exerce principalement au Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières et est professeure adjointe de clinique à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, au campus Mauricie.

La neutropénie fébrile se définit par une température buccale d'au moins 38,3 °C à une reprise ou de 38 °C et plus pendant au moins une heure.

Repère

Tableau 1**Degré de risque d'infection grave chez les patients atteints de neutropénie fébrile^{1,2}**

Degré de risque	Cancer sous-jacent	Neutropénie (décompte absolu des neutrophiles sanguins)		Prophylaxie
		Degré	Durée anticipée	
Faible	La plupart des tumeurs solides	$\leq 0,5 \times 10^9/l$	< 7 jours	Non
Moyen	Lymphome, myélome multiple		7-10 jours	À considérer (ciprofloxacine, TMP-SMX*, antifongique)
Élevé	Leucémie aiguë, prégreffe de moelle autologue	$\leq 0,1 \times 10^9/l$	> 10 jours	

* TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

se prolongeant parfois de deux à trois semaines. Le risque d'infections, particulièrement d'origine fongique, est alors plus important.

Même si une infection n'est prouvée que chez environ 30 % des patients arrivant à l'urgence en neutropénie fébrile³, certains feront un sepsis sévère et mourront rapidement. Le *tableau 1*^{1,2} décrit les critères permettant de repérer ces patients à mauvais pronostic.

Les patients les plus à risque de neutropénie fébrile sont ceux qui sont atteints d'un cancer hématologique (lymphome, myélome, leucémie aiguë), qui ont reçu une greffe de moelle (l'allogreffe est plus risquée que l'auto-greffe), qui ont fait une rechute de leur cancer, qui ont des maladies concomitantes (bronchopneumopathie chronique obstructive, etc.), qui sont d'un âge avancé et dont la neutropénie est profonde ($< 0,1 \times 10^9/l$).

Par ailleurs, on ajoute dans le groupe à risque élevé les patients qui se présentent à l'urgence et qui ont des signes et des symptômes (hypotension, confusion, douleurs abdominales, stomatite, diarrhée, inflammation du cathéter, pneumonie, etc.) ou un bilan anormal (infiltrat pulmonaire, thrombopénie, insuffisance rénale, hypoxémie, taux de transaminases dépassant la normale de plus de cinq fois).

Seuls les patients les plus susceptibles d'avoir une infection (ex. : cas de leucémie myéloïde aiguë en phase d'induction) sont mis sous antibioprofylaxie (triméthoprime-sulfaméthoxazole, fluoroquinolone par voie orale, fluconazole ou posaconazole) dès le début de la chimiothérapie². Les désavantages de la prophylaxie sont liés aux coûts (plus de 140 \$/j pour le posaconazole), à la survenue de résistance et d'effets indésirables (colite à *C. difficile*, muguet, etc.) et parfois aux interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie elle-même. Si une infection se produit malgré la prophylaxie en cours, il est prudent de soupçonner une résistance et d'entreprendre un traitement empirique par d'autres classes d'antibiotiques ou d'antifongiques.

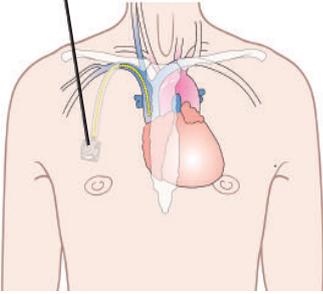
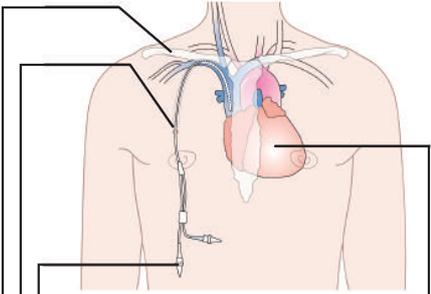
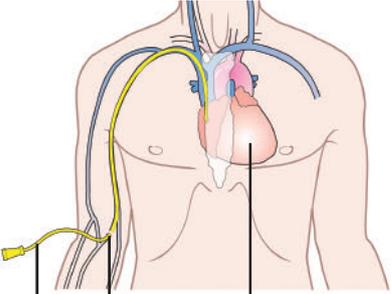
Selon les différents consensus, si le risque de neutropénie fébrile est estimé à 20 % et plus, une prophylaxie primaire par des facteurs de croissance hématopoïétiques devrait être administrée d'emblée^{4,5}.

Si un patient n'ayant pas reçu de facteurs de croissance est atteint d'une neutropénie fébrile, il peut commencer le traitement prophylactique aux cycles suivants afin de recevoir les doses optimales de chimiothérapie (par exemple, lors de chimiothérapie CHOP contre un lymphome agressif).

Les patients les plus à risque de neutropénie fébrile sont ceux chez qui une neutropénie profonde ($\leq 0,1 \times 10^9/l$) ou prolongée (pendant plus de sept jours) est anticipée ou qui ont des maladies concomitantes ou certains signes cliniques.

Tableau II

Voies centrales les plus utilisées en cas de chimiothérapie⁶

Accès implantable (Port-a-cath)	Cathéter tunnelisé	Cathéter central à insertion périphérique (PICC line)
<p>Accès implantable</p> 	 <p>Raccord pour les flacons et les seringues</p> <p>Point d'entrée dans l'organisme</p> <p>Clavicule</p> <p>Cœur</p>	 <p>Cœur</p> <p>Point d'entrée dans l'organisme</p> <p>Cathéter central à insertion périphérique</p>

Source : CancerHelp UK. How you have cancer drugs. Site Internet : <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/cancer-drugs/how-you-have-cancer-drugs#central> (Date de consultation : le 14 juin 2012). Reproduction autorisée.

M^{me} Tremblay voudrait quitter l'hôpital pour se rendre au mariage de sa fille. Elle se sent juste un peu fatiguée. Elle sera sage et reviendra tôt demain matin. Vous lui répondez donc les complications potentielles de son état.

Quelles sont les principales complications de la neutropénie fébrile ?

Un patient neutropénique qui contracte une infection peut mourir en quelques heures si la prise en charge n'est pas rapide et adéquate.

Les infections peuvent être causées par des cocci Gram positif (ex. : staphylocoque, pneumocoque, entérocoque), des bâtonnets Gram négatif (ex. : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou des champignons (levures comme *Candida albicans* ou moisissures comme *Aspergillus*).

Les microorganismes responsables de l'infection colonisent déjà le patient dans la majorité des cas. Par ailleurs, chez l'immunodéprimé, la mucosite buccale peut être due à la flore normale, à *Herpes simplex* ou à des levures (muguet).

La chimiothérapie provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses (des gencives jusqu'à l'anus), favorisant l'entrée dans la circulation de bactéries et de levures présentes dans le tube digestif.

L'administration d'une chimiothérapie nécessite souvent la mise en place d'une voie centrale en raison d'un accès veineux difficile ou de l'utilisation d'une perfusion prolongée à domicile. Ce corps étranger peut devenir colonisé par les microorganismes. À l'examen physique, il faut donc rechercher des signes d'infection le long de l'accès implantable, du cathéter tunnelisé ou du cathéter central à insertion périphérique (tableau II)⁶.

Si, à l'arrivée, l'examen physique révèle des signes de tunnelite (inflammation le long du trajet du cathéter tunnelisé), de phlébite septique ou d'abcès au point d'entrée du cathéter, il faut envisager le retrait du cathéter et faire une culture après discussion avec le médecin traitant. Le retrait peut parfois être différé si le cathéter est impossible à remplacer ou si le patient est extrêmement thrombopénique. Toutefois, il est souvent nécessaire si les hémocultures indiquent la

Tableau III

Conseils préventifs pour le patient à risque de neutropénie⁷⁻¹³

Hygiène de vie	<ul style="list-style-type: none">⦿ Soins doux et réguliers de la bouche⦿ Lavage fréquent des mains, en particulier dans les lieux publics après contact avec des surfaces fréquemment touchées et potentiellement colonisées par des germes (poignées de porte, robinets, téléphones, claviers, télécommandes, chariots d'épicerie, boutons d'ascenseur, menus de restaurant, etc.)⦿ Bien nettoyer et couvrir toute blessure.⦿ Éviter ce qui peut endommager les muqueuses : suppositoires, lavements, douches vaginales, tampons. La température doit être mesurée par voie buccale et non rectale.⦿ Relations sexuelles : pas de recommandations particulières tant que l'état général est bon.⦿ Drogues : éviter de fumer du cannabis ou de consommer d'autres drogues illicites (contamination possible par des moisissures). La prise de cocaïne coupée avec du lévamisole accroît la gravité de la neutropénie.
Alimentation	<ul style="list-style-type: none">⦿ Fruits et légumes : lavés, pelés ou cuits.⦿ Viande bien cuite. Éviter les charcuteries.⦿ Consommer de l'eau de qualité contrôlée (éviter l'eau non analysée des puits ou des rivières).⦿ Éviter de saupoudrer des épices, des fines herbes, du poivre et du sel (risque de moisissures) sur les aliments prêts-à-manger.⦿ Éviter les produits non pasteurisés : laitages, miel.⦿ Éviter les tisanes, les produits naturels (moisissures) et les probiotiques⁹⁻¹³.
Contacts avec les animaux	<ul style="list-style-type: none">⦿ Éviter les visites à la ferme.⦿ Éviter les reptiles (risque de salmonellose).⦿ Confier à l'entourage l'entretien de la litière ou de la cage de l'animal domestique.
Contacts humains	<ul style="list-style-type: none">⦿ Éviter les contacts avec les malades (grippe, rhume, gastro-entérite, varicelle, etc.) ; il vaut mieux leur téléphoner plutôt que de les rencontrer.
Environnement	<ul style="list-style-type: none">⦿ Nettoyer la maison sans soulever de poussière et en portant des gants⦿ Éviter le jardinage, sinon porter un masque et des gants.⦿ Prudence avec les plantes, les fleurs coupées et les déchets qui peuvent être une source de bâtonnets Gram négatif ou de moisissures.⦿ Éviter les aérosols d'eau (spa, climatiseur, humidificateurs, etc.)⦿ Éviter les zones de construction ou d'excavation.
Vaccination	<ul style="list-style-type: none">⦿ Éviter les vaccins « vivants » (varicelle ou rougeole, par exemple) tant que l'immunité ne s'est pas rétablie.⦿ Les vaccins non vivants peuvent être administrés sans danger, mais risquent d'entraîner une faible immunité. Le vaccin annuel contre la grippe peut être donné avant le début de la chimiothérapie ou entre deux cycles au moment où l'on juge que l'immunité est la meilleure.⦿ La vaccination des membres de l'entourage du patient est recommandée. Cependant, si un proche reçoit un vaccin vivant et développe une éruption locale, il faut limiter les contacts.
Voyages	<ul style="list-style-type: none">⦿ Éviter les destinations tropicales d'endémie pour la malaria, la dengue, les gastro-entérites, etc.
Surveillance	<ul style="list-style-type: none">⦿ Consulter rapidement si la température buccale dépasse 38,3 °C, en cas de frissons, de toux, de diarrhée, de mal de gorge, de dysurie, d'écoulement de plaie, etc.

Encadré**Évaluation initiale à l'urgence du patient neutropénique fébrile****Anamnèse**

- Céphalée, dysphagie, toux, dysurie, arthralgie, douleur périanale, diarrhée, nouvelles lésions cutanées, etc.

Examen

- Signes vitaux.
- Confusion, raideur de la nuque (méningite à *Listeria monocytogenes*?).
- Peau : rougeur autour du cathéter intraveineux, éruptions cutanées, lésions d'allure embolique aux extrémités.
- Muqueuses : inflammation de la cavité buccale (ulcères, muguet), des conjonctives ou de l'anus (abcès, hémorroïdes, etc.). Éviter le toucher rectal.
- Punch rénal positif, sensibilité abdominale à la palpation (il faut palper et percuter en douceur, car une thrombopénie accompagne souvent la neutropénie).

Épreuves de laboratoire

- Formule sanguine, créatinine, urée, électrolytes, glycémie, transaminases, bilirubine totale, etc.
- Deux hémocultures rapprochées, plus une troisième au niveau de la voie centrale (si plusieurs voies, prélèvement dans chacune).
- Urine (sommaire et culture).
- Culture au besoin : gorge, écoulement d'une plaie, expectorations, pourtour du point d'entrée du cathéter, liquide céphalorachidien, selles (y compris recherche de cytotoxine de *Clostridium difficile*).

Examens d'imagerie

- Radiographie du poumon en présence de symptômes respiratoires. Plusieurs médecins la font d'emblée, ne serait-ce que pour avoir un examen de base.
- Radiographie des sinus au besoin.
- Tomographie en cas de présomption d'une infection occulte (sinusite, pneumonie ou abcès intra-abdominal, par exemple).

présence de *Staphylococcus aureus*, de bacilles Gram négatif ou de levures.

À la suite de vos explications, le mari de M^{me} Tremblay comprend mieux la situation. Il se sent coupable. Il ne sait pas ce qu'il aurait pu faire pour éviter cette catastrophe familiale.

Qu'enseigne-t-on aux patients côté prévention ?

Il existe peu d'études à répartition aléatoire sur la prévention générale des infections chez les patients entreprenant une chimiothérapie. La référence 6 porte sur des greffés de moelle osseuse, une clientèle très immunodéprimée. Le site Internet des hôpitaux affiliés à l'université de Pittsburgh⁸ propose du matériel éducatif destiné aux patients, dont une diète neutropénique. Dans le *tableau III⁷⁻¹³*, vous trouverez quelques conseils logiques afin de limiter les infections contractées hors du centre hospitalier.

Après toutes ces discussions, vous parvenez enfin à questionner et à examiner M^{me} Tremblay. Elle a eu de la diarrhée et quelques crampes abdominales au cours des deux derniers jours. Ses muqueuses sont sèches, son pouls est de 120 battements par minute, sa pression artérielle atteint 85 mmHg/60 mmHg et son abdomen présente une légère sensibilité diffuse. Heureusement, il y a un protocole de neutropénie fébrile dans votre urgence et plusieurs examens paracliniques sont déjà terminés ou en cours.

Quoi rechercher à l'urgence ?

Il faut se méfier, car la neutropénie rend l'inflammation peu ou pas visible. En outre, la fièvre peut être absente si le patient est sous corticothérapie ou s'il prend des anti-inflammatoires non stéroïdiens, s'il a un âge avancé ou s'il fait de l'insuffisance rénale (*encadré*). En voici quelques exemples :

- la cellulite peut causer peu ou pas de rougeur ;
- la pneumonie peut être invisible sur la radiographie ;

Tableau IV

Conditions pour un traitement ambulatoire de la neutropénie fébrile^{1,2}

- Neutropénie importante ($\leq 0,5 \times 10^9/l$), mais qui devrait être de courte durée.
- Absence de problèmes de santé (bronchopneumopathie chronique obstructive, âge avancé, etc.).
- Absence d'infection prouvée : fièvre peu élevée, signes vitaux stables, absence de toxicité, état mental normal, pas de douleur abdominale, cathéter d'apparence intacte, radiographie du poumon normale.
- Accès facile en tout temps aux soins médicaux.
- Tolérance à l'antibiothérapie par voie orale.

- L'infection urinaire peut survenir sans pyurie ;
- le décompte leucocytaire du liquide céphalorachidien peut être bas même en présence de méningite.
À la lumière de l'évaluation, il vous reste à décider de la suite en vous basant sur des critères objectifs. Le décompte des neutrophiles de la mère de la mariée est à $0,2 \times 10^9/l$. Anxieuse, la patiente attend votre verdict.

Quelle est la conduite initiale ?

Admission ou non ?

Dans certaines conditions bien précises¹⁴, avec l'accord de l'hémo-oncologue traitant, le patient peut parfois éviter l'hospitalisation (tableau IV)^{1,2}.

Le patient à faible risque peut être traité empiriquement par de la ciprofloxacine (750 mg, 2 f.p.j.) et de l'amoxicilline/acide clavulanique (875 mg, 2 f.p.j.) et doit être suivi quotidiennement en consultation externe.

Traitement empirique initial ?

Le protocole de traitement varie selon les centres hospitaliers, entre autres en fonction de la flore nosocomiale (SARM, ERV ou bacilles Gram négatif producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu). Après le bilan septique, il faut administrer rapidement un antibiotique à large spectre couvrant *Pseudomonas aeruginosa* (méro-pénem, imipénem-cilastatine, céfépime ou pipéracilline-tazobactam) avec ou sans aminoside ou fluoroquinolone, selon la situation clinique (ta-

bleau V)^{1,2}. Tout retard peut être grave. En effet, les premières études sur les neutropénies fébriles ont montré une mortalité atteignant 70 % en cas de retard dans l'instauration d'une antibiothérapie appropriée¹⁵. C'est pourquoi l'existence d'un protocole préétabli qui peut être appliqué dès l'arrivée d'un patient fébrile à risque de neutropénie est très salutaire. L'opinion d'un infectiologue est aussi souvent utile.

La vancomycine peut être ajoutée, par exemple en présence de signes d'infection de la peau ou de la voie centrale, de pneumonie ou si le patient est colonisé par le SARM.

S'il y a des signes de mucosité à l'examen, un antifongique (ex. : fluconazole par voie orale si le tube digestif est fonctionnel) ou un antiviral (valacyclovir) peuvent être ajoutés.

Le traitement du patient doit être personnalisé selon les infections antérieures, les allergies, le risque de néphrotoxicité, l'antibioprophylaxie en cours ou le risque d'interactions médicamenteuses. Si le médicament est donné par voie orale, il faut s'assurer de l'absence d'interactions avec les antiacides, les vitamines ou le gavage s'il y a lieu. Par ailleurs, les probiotiques sont contre-indiqués chez les immunodéprimés⁹⁻¹³.

Si le patient reçoit un traitement prophylactique (fluoroquinolone ou antifongique), le traitement empirique doit reposer sur des classes différentes de médicaments au cas où il y aurait résistance.

Un patient neutropénique qui contracte une infection peut mourir en quelques heures si la prise en charge n'est pas rapide et adéquate. Après le bilan septique, il faut lui administrer rapidement un antibiotique à large spectre couvrant *Pseudomonas aeruginosa* ainsi qu'un aminoside ou une fluoroquinolone au besoin, selon la situation clinique.

Tableau V**Antibiothérapie à large spectre en case de neutropénie fébrile^{1,2}**

Indication	Antibiotique	Précautions
Couverture large empirique y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pipéracilline-tazobactam ou imipénem, méropénem ou céfépime	Doses maximales, ajustées selon la fonction rénale
Couverture accrue anti-Gram négatif (sepsis, présomption de résistance)	Ajout d'un aminoside (gentamicine ou tobramycine) ou d'une fluoroquinolone (préférable en cas de pneumonie)	
Infection cutanée ou le long de la voie centrale, pneumonie, colonisation par le SARM	Ajout de vancomycine	

Isolement ?

L'immunodéprimé admis à l'hôpital peut devenir rapidement colonisé par la flore nosocomiale. Le patient chez qui une neutropénie prolongée est anticipée et qui doit être hospitalisé sera installé de préférence dans une chambre à pression positive (air filtré) dotée d'une antichambre où se prépareront visiteurs et soignants avant d'entrer. Le lavage des mains est impératif. Le port de gants, d'une blouse et d'un masque est en général recommandé.

Faut-il réajuster le traitement les jours suivants ?

Le patient neutropénique fébrile doit être évalué quotidiennement par son médecin. L'antibiothérapie sera réajustée selon les résultats des cultures, du bilan de base, de l'imagerie et de l'évolution clinique. Quand la fièvre sera résolue et que le nombre de neutrophiles dépassera $0,5 \times 10^9/l$, le traitement pourra être allégé, voire cessé après 48 heures. Si une infection a été diagnostiquée, il faut terminer le traitement de la façon habituelle.

Si le patient est toujours fébrile après de deux à quatre jours d'antibiothérapie à large spectre, une couverture antifongique empirique est à considérer (échinocandines, voriconazole ou amphotéricine)¹⁶⁻¹⁸. Si le cathéter est infecté par *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, des champignons ou des mycobactéries, le retrait est en général nécessaire. Dans la majorité des cas, l'opinion d'un infectiologue est ici très précieuse.

Les facteurs de croissance granulocytaire (comme le filgrastim) ne sont généralement pas indiqués lorsque

la neutropénie est installée. Certains cliniciens les utilisent quand la situation est critique, notamment chez le patient neutropénique intubé aux soins intensifs.

LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE est un état potentiellement mortel si elle n'est pas prise en charge adéquatement. Procéder rapidement au bilan septique, isoler le patient et commencer l'antibiothérapie empirique à large spectre constituent les clés du succès. M^{me} Tremblay a finalement accepté d'être hospitalisée et traitée « en attendant que ses globules blancs remontent ». Elle quitte après quelques jours avec de la ciprofloxacine par voie orale afin de terminer le traitement d'une septicémie à *E. coli* qui aurait pu être mortelle. Grâce à vous, ce n'est que partie remise pour aller danser. ☺

Date de réception : le 1^{er} avril 2012

Date d'acceptation : le 16 mai 2012

La D^{re} Monique Goyette n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et coll. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 (4) : e56-e93.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Version 2.2011. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Site Internet : www.nccn.org/professionals/physician_gls/fguidelines.asp (Date de consultation : le 14 juin 2012).
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 ; 328 (18) : 1323-32.

Summary

Febrile neutropenia: a hot topic. Febrile neutropenia is the combination of low neutrophil count ($\leq 0.5 \times 10^9/l$) and a single oral temperature of $\geq 38.3^\circ\text{C}$ or a fever of $\geq 38^\circ\text{C}$ over at least one hour. For patients suffering from neutropenia, infections can become life-threatening within a few hours if adequate measures are not rapidly taken. Septic work-up and broad-spectrum antibiotics administered swiftly is a priority. Risk of severe infection is higher in the presence of haematological cancer (lymphoma, myeloma, leukemia), of bone marrow transplant or of neoplasia relapse. Also at risk are patients with comorbidities, profound neutropenia ($\leq 0.1 \times 10^9/l$), and clinical manifestation of infections.

4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et coll. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 (1) : 8-32.
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et coll. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (19) : 3187-205.
6. CancerHelp UK. How you have cancer drugs. Site Internet : <http://cancerhelp.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/cancer-drugs/how-you-have-cancer-drugs#central> (Date de consultation : le 14 juin 2012).
7. Thomblyn M, Chiller T, Einsele H et coll. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; 15 (10) : 1143-238.
8. UPMC Life Changing Medicine. Site Internet : www.upmc.com/patients-visitors/education/cancer/Pages/default.aspx (Date de consultation : le 14 juin 2012). Sections « Neutropenia (Low Neutrophil Count) » et « Neutropenic Diet ».
9. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Treatment of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 (suppl. 1) : S32-S42.
10. Cassone M, Serra P, Mondello F et coll. Outbreak of Saccharomyces cerevisiae subtype boulardii fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 (11) : 5340-3.
11. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive Saccharomyces infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 (11) : 1559-68.
12. Lherm T, Monet C, Nougier B et coll. Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 (6) : 797-801.
13. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S et coll. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic L. rhamnosus GG. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 (1) : 62-9.
14. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A et coll. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (25) : 4129-34.
15. Schimpff S, Satterlee W, Young VM et coll. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971 ; 284 (19) : 1061-5.
16. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004 ; 351 (14) : 1445-7.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et coll. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 (5) : 503-35.
18. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et coll. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004 ; 351 (14) : 1391-402.