

L'aplasie médullaire

L'aplasie médullaire est une complication très fréquemment observée chez le patient atteint de cancer, qu'elle soit due au traitement (chimiothérapie, radiothérapie) ou qu'elle soit liée à l'infiltration néoplasique de la moelle osseuse. Elle se manifeste par des anomalies de l'hémogramme : leucopénie, thrombopénie, anémie. La neutropénie prédispose à des complications infectieuses graves et la thrombopénie à des syndromes hémorragiques potentiellement mortels.

1. La neutropénie fébrile

La neutropénie se définit comme un taux de polynucléaires neutrophiles circulants inférieur à $1.000/\text{mm}^3$. Elle est dite sévère s'il est inférieur à $100/\text{mm}^3$. Il s'agit d'une atteinte grave des moyens de défense de l'organisme qui prédispose à des infections bactériennes et mycotiques qui peuvent très rapidement conduire au décès du patient (1–3). Dès que de la fièvre sera observée (soit une température supérieure à $38,5\text{ }^\circ\text{C}$ à une reprise, soit une température de $38\text{ }^\circ\text{C}$ mesurée à 3 reprises en moins de 24 h), il conviendra, après un examen clinique soigneux et des prélèvements microbiologiques dont la réalisation d'hémocultures, d'instaurer une antibiothérapie empirique à large spectre couvrant les bactéries à Gram-négatif, le germe à cibler étant le *Pseudomonas aeruginosa*. En pratique, on utilisera des céphalosporines (ceftazidime, ceftriaxone, céféprime), les associations imipenem-cilastatine ou piperacilline-tazobactam, l'aztréonam ou le meropenem, auxquels on adjoindra, en cas de sepsis sévère, un aminoglycoside comme l'amikacine qui est cependant à éviter dans les 8 jours suivant l'administration de cisplatine en raison du risque d'insuffisance rénale. Dans les cas les moins graves, défini par un score MASCC ≥ 21 (4,5), une antibiothérapie orale à large spectre peut être proposée en ambulatoire dans des centres expérimentés (par exemple ciproxine 2 x 750 mg/j + amoxicilline-clavunamate 3 x 500 mg/j ou moxifloxacine 400 mg/j) (6). Le traitement sera adapté aux données cliniques et microbiologiques. Si la fièvre persiste au-delà de 3 à 4 jours, en l'absence de données d'orientation, l'adjonction d'une couverture antistaphylococcique (vancomycine) ou antimycotique devra être discutée (7).

Nous avons revu l'expérience de notre service dans une étude rétrospective portant sur l'ensemble de l'année 2008 (8). Tout patient porteur d'une néoplasie et présentant une plainte de fièvre et/ou une température $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ a été inclus. Sur 2.130 consultations, 408 ont été retenues (313 patients) dont 21,6 % (88) correspondaient à une neutropénie fébrile. Une plainte focalisée ou un signe physique était présent dans la majorité des cas. Des consultations pour neutropénie fébrile, 88 % ont été évaluées à faible risque de complications sérieuses et un peu plus de la moitié a été traitée par une antibiothérapie orale. Il n'y a eu que peu de patients avec une fièvre nue pour laquelle il a été difficile d'émettre une hypothèse diagnostique avec un traitement probabiliste. La majorité des consultations a abouti à une hospitalisation. Sur les 80 hospitalisations pour neutropénie fébrile, 6 décès sont survenus. Il n'y a eu aucun décès parmi les patients renvoyés à domicile. Cette étude montre que chez ces patients, la neutropénie fébrile est fréquente et qu'elle est associée à un faible risque dans la majorité des cas.

Mesures préventives pour le neutropénique séjournant à l'USI

Les mesures préventives à appliquer s'extrapolent à partir de celles pour le patient hospitalisé dans une salle ordinaire (3,7). On peut administrer une antibiothérapie orale par cotrimoxazole ou quinolone, éventuellement associée à de la pénicilline ou à un macrolide, pour réduire le risque d'infection sans cependant changer la mortalité. Afin de réduire le risque d'aspergillose invasive chez le neutropénique profond, il est recommandé de le placer dans une chambre à flux d'air

laminaire. Cette attitude, qui n'a pas fait l'objet d'études spécifiques, est répandue dans les unités de réanimation oncologique (9). L'administration de facteurs de croissance hématologique (GM-CSF, G-CSF) pour accélérer la récupération de la leucocytose n'est actuellement pas recommandée, en particulier en ce qui concerne les tumeurs solides (10).

SDRA et sepsis à streptocoques

La neutropénie ne protège pas le patient (11–13) contre la survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). De plus les infections à *Streptococcus* sp, particulièrement du groupe viridans, sont de pronostic particulièrement sévère (14–16). En effet ces bactériémies répondent mal à l'antibiothérapie empirique standard et sont associées à une mortalité de l'ordre de 12 %. Même avec une adaptation adéquate des antibiotiques, nombre de patients vont évoluer vers le SDRA et le syndrome de défaillance multiviscérale.

Typhlite ou entérocolite du neutropénique

L'entérocolite du neutropénique est une complication infectieuse grave de la neutropénie, avec une mortalité de 20 à 60 % selon les séries (17–19). C'est un diagnostic d'exclusion que l'on évoquera après avoir éliminé d'autres complications abdominales comme la pancréatite, la candidiase hépatique, la diverticulite, la perforation digestive, l'obstruction colique, l'infarctus splénique, la cholécystite lithiasique, l'appendicite et la gastrite. Elle est toutefois la principale cause d'abdomen aigu observée chez le neutropénique. L'entérocolite, encore appelée entérolite nécrosante, colite agranulocytaire ou typhlite (en cas d'atteinte du caecum), est associée à une large gamme de lésions du tractus digestif, allant de l'œdème transitoire de l'intestin grêle à l'infarctus tissulaire franc.

Bien que la plupart des cas décrits soient associés à la chimiothérapie, l'entérocolite du neutropénique peut aussi compliquer les traitements immunosuppresseurs des patients greffés et l'anémie aplasique. Le tableau clinique est très variable : fièvre, diarrhée aqueuse, douleurs abdominales diffuses ou localisées et ce dans un contexte de neutropénie. Différentes complications peuvent survenir : perforation digestive, abcès, pneumatosis intestinales, hémorragie digestive, obstruction, sepsis et choc septique. Certains facteurs ont été associés avec la mortalité (19) : hypotension à l'admission, bactériémie et fungémie. La distension abdominale et la survenue de défaillances viscérales sont aussi de mauvais pronostic. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont le *Clostridium* (*tertium*, *septium*, *difficile*, *sordelli*), l'Entérobacter, le *Pseudomonas*, le *Klebsiella* et l'*Escherichia Coli*. Les hémocultures ne seront positives que dans 30 à 40 % des cas. Une origine mycotique est plus rarement rapportée, hypothèse qu'il ne faut cependant pas négliger. Dans une série de 50 patients (17), une aspergillose digestive a été retrouvée chez 11 patients dont neuf à l'autopsie. Dans une série de 134 patients admis en soins intensifs avec une entérocolite du neutropénique patients avec une mortalité hospitalière de 38,8 % (20), un pathogène a été documenté chez 81 patients dont 17 infections fongiques (20 %).

Le bilan sera basé sur des examens non invasifs, privilégiant l'échographie abdominale sur la tomodensitométrie car plus faciles à réaliser et surtout ne nécessitant pas l'injection de produits de contraste iodés. Le traitement sera avant tout conservateur : rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie à large spectre, aspiration nasogastrique et alimentation parentérale. Si des collections sont identifiées aux examens radiologiques répétés, elles feront l'objet d'une ponction transpariétale. Une laparotomie devra être envisagée en cas de complication ou de sepsis prolongé de plus de 24 heures (21), la chirurgie devant si possible être différée à la récupération des neutrophiles (22). Une méta-analyse comprenant 20 études (385 patients) a évalué la chirurgie dans cette indication (23). La mortalité globale estimée était de 42,2% (IC à 95% = 40,2 à 44,2). La chirurgie abdominale était associée à une issue favorable avec

un OR de 0,41 (IC à 95% = 0,23 à 0,74 ; p = 0,003). Une analyse prédéfinie de sous-groupes a montré que ni la période d'admission, ni la tumeur maligne sous-jacente ni la neutropénie au cours de la procédure chirurgicale n'influaient sur ce résultat. La chirurgie n'était pas associée à un risque de mortalité excessif par rapport au traitement médical. Définir les indications optimales du traitement chirurgical est nécessaire.

2. L'anémie sévère

Une anémie majeure, qui se définit par un taux d'hémoglobininémie < 7g/dl, peut être la conséquence d'une aplasie médullaire. Il faudra apprécier la tolérance du patient qui sera d'autant moins bonne que l'anémie est aiguë : insuffisance cardiaque, dyspnée, œdème pulmonaire hémodynamique; ischémie, angor, infarctus myocardique; confusion, accident vasculaire cérébral; état de choc; aggravation d'une artérite. Il faudra rechercher d'autres causes que l'aplasie médullaire, qu'elles soient centrales (carences en fer, acide folique et vitamine B12; envahissement médullaire; inflammation; hypothyroïdie) ou périphériques (hémorragie, hémolyse, hypersplénisme). Des analyses sanguines et un myélogramme seront éventuellement nécessaires.

Le traitement (24,25) reposera sur la correction de la cause de l'anémie et la transfusion de globules rouges concentrés à réaliser sous monitoring en cas d'intolérance. En l'absence de signes de mauvaise tolérance, le seuil sera dans les situations suivantes : 10 g/dl : syndrome coronarien aigu ; 9 g/dl : cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaques stables (controversé (25)) ; 8 g/dl : patient âgé ; période post-opératoire de chirurgie cardiaque et/ou vasculaire ; prise en charge initiale du sepsis sévère (controversé) ; 7 g/dl : tous les autres cas, y compris dans des greffes de cellules souches hématopoïétiques (26).

L'objectif de la transfusion visera à ramener l'hémoglobininémie entre 10 et 12 g/dl. Elle devra se prescrire en isogroupe ABO et Rh. Une unité sera perfusée en 1 à 2 h (très lentement en cas d'insuffisance cardiaque où une unité sera donnée toutes les 12 à 24 h sous oxygénothérapie et éventuellement avec l'aide d'un diurétique). Le sang ne pourra jamais couler dans la même ligne que le glucosé 5%. Les principaux accidents aigus des transfusions de globules rouges sont l'œdème pulmonaire hémodynamique par surcharge, l'accident hémolytique par incompatibilité ABO, l'alloimmunisation anti-HLA, le choc septique par contamination et l'œdème pulmonaire lésionnel par réaction aux leucoagglutinines (TRALI). La prévention reposera, notamment en cas de chimiothérapie par dérivés du platine, sur l'administration d'érythropoïétine. La prudence s'impose cependant car la mortalité semble accrue par ce traitement hormonal (27).

3. L'hémorragie sur thrombopénie

La thrombopénie, surtout si elle est importante (taux de plaquettes < 50.000/mm³) ou associée à d'autres troubles de l'hémostase, peut entraîner des hémorragies sévères à cause de leur quantité (choc hémorragique) ou de leur localisation (hémorragie cérébrale ou alvéolaire). Le diagnostic reposera sur la numération plaquettaire et éventuellement un examen de la moelle osseuse pour déterminer son origine périphérique ou centrale ainsi que la recherche des anticorps antiplaquettaires. La thrombopénie peut être due à d'autres causes que l'aplasie médullaire ou aggravée par ces dernières en cas de thrombopénie chronique : médicaments (héparine, quinidine, pénicilline, sulfamidés), infections (notamment bactériémie), CIVD, microangiopathies thrombotiques (syndrome hémolyse-urémie), surfaces vasculaires étrangères (hémofiltration), hypersplénisme, carence en folates.

Le traitement (28,29) reposera sur l'administration de concentrés de plaquettes standards (correspondant à un don de sang simple) ou d'aphérèse (correspondant à un don programmé), ces derniers réduisant les risques d'infection et d'alloimmunisation anti-HLA et améliorant l'efficacité transfusionnelle chez le patient alloimmunisé. Les concentrés de plaquettes peuvent être déleucocytés par filtration (pour réduire les risques d'alloimmunisation et de transmission

virale), CMV-négatifs, irradiés (pour prévenir la GVHD posttransfusionnelle), HLA-compatible (à réserver en cas de problèmes liés à l'alloimmunisation) ou déplasmatisés (en cas de très rare allergie au plasma ou de déficit en IgA). On transfuse habituellement 1 unité par dix kilos de poids (par 5 kg en cas d'hémorragie grave) en respectant l'identité ABO. Les plaquettes prélevées doivent être infusées endéans les 48 heures. Les causes principales de faible rendement transfusionnel plaquettaire sont la fièvre, la CIVD, la splénomégalie, l'alloimmunisation, certains médicaments (amphotéricine, vancomycine) et les complications des greffes de moelle (VOD, CMV). Les indications des transfusions de plaquettes sont d'une part l'hémorragie sur thrombopénie et d'autre part la prévention des hémorragies sévères (< 10.000 à 20.000 plaquettes/mm³ selon les services et le type de patients), cette dernière attitude est sujette à controverse (30). En cas de chirurgie ou de manœuvres invasives comme la ponction lombaire ou le placement de cathéters vasculaires, on considère qu'il faut maintenir un taux de plaquettes > 50.000/mm³. L'ASCO recommande en 2018 des seuils de 10.000/mm³ et 40.000/mm³ respectivement (31). En cas d'hémorragie, on peut associer de l'acide transexamique aux transfusions. Les principales complications des transfusions plaquettaires sont l'alloimmunisation anti-HLA (frissons, fièvre) ou antiérythrocytaire (ABO, Rhésus), la GVHD, les accidents hémolytiques érythrocytaires et la transmission de maladies infectieuses.

Références

1. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *EurJCancer Clin Oncol*. 1984 Jan;20(0277–5379):55–60.
2. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Apr;102(4):349–59.
3. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care [Internet]*. 2016 Dec [cited 2017 Feb 28];6(1). Available from: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0189-6>
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *JClin Oncol*. 2000 Aug;18(0732-183X):3038–51.
5. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *JClinOncol*. 2006 Sep 1;24(1527-7755 (Electronic)):4129–34.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443–53.

7. Berghmans T, Sculier JP. Myelosuppression and infective complications. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC, editors. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 575–89.
8. Debey C, Meert AP, Berghmans T, Thomas JM, Sculier JP. La fièvre chez les patients se présentant aux urgences d'un hôpital cancérologique : place de la neutropénie fébrile. *RevMedBrux*. 2011 Mar;32(0035-3639 (Print)):74–82.
9. Sculier JP, Markiewicz E. Intensive care in anticancer centres: an international inquiry. *Support Cancer*. 1995 Mar;3(0941–4355):130–4.
10. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JClinOncol*. 2005 Jun 20;23(0732-183X):4198–214.
11. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C, et al. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *NEnglJMed*. 1986 Aug 28;315(0028–4793):547–51.
12. Maunder RJ, Hackman RC, Riff E, Albert RK, Springmeyer SC. Occurrence of the adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *AmRevRespirDis*. 1986 Feb;133(0003–0805):313–6.
13. Laufe MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *AmJMed*. 1986 Jun;80(0002–9343):1022–6.
14. Awada A, van der AP, Meunier F, Daneau D, Klastersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin InfectDis*. 1992 Jul;15(1058–4838):33–48.
15. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *AmJMed*. 1994 Sep;97(0002–9343):256–64.
16. Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin InfectDis*. 2000 Nov;31(1058–4838):1126–30.
17. Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992 Jan 1;69(0008-543X):17–23.
18. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin InfectDis*. 1998 Oct;27(1058–4838):695–9.
19. Starnes HF Jr, Moore FD Jr, Mentzer S, Osteen RT, Steele GD Jr, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer*. 1986 Feb 1;57(0008-543X):616–21.
20. Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S, et al. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med*. 2019 May;47(5):668–76.

21. Williams N, Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *BrJSurg*. 1997 Sep;84(0007-1323):1200-5.
22. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston KV, et al. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. *Ann Surg*. 2008 Jul;248(1528-1140 (Electronic)):104-9.
23. Saillard C, Zafrani L, Darmon M, Bisbal M, Chow-Chine L, Sannini A, et al. The prognostic impact of abdominal surgery in cancer patients with neutropenic enterocolitis: a systematic review and meta-analysis, on behalf the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Feb 15];8(1). Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-018-0394-6>
24. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv96-110.
25. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care*: *Crit Care Med*. 2009 Dec;37(12):3124-57.
26. Tay J, Allan DS, Chatelain E, Coyle D, Elemary M, Fulford A, et al. Liberal Versus Restrictive Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized, Open Label, Phase III, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020 May 1;38(13):1463-73.
27. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009 May 2;373(1474-547X (Electronic)):1532-42.
28. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(0732-183X):1519-38.
29. Bosly A, Muylle L, Noens L, Pietersz R, Heims D, Hubner R, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg*. 2007 Jan;62(0001-5512 (Print)):36-47.
30. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1771-80.
31. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):283-99.