



RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS ATTEINTS DE CANCER ET RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE

OBJECTIFS

- Savoir quand prescrire ou non une antibiothérapie lors de cancer.
- Optimiser le recours aux antibiotiques lors de neutropénie liée à l'utilisation des agents de chimiothérapie chez le chien et le chat en favorisant les bonnes pratiques :
 - identifier l'origine bactérienne et son profil de résistance avant toute antibiothérapie systémique ;
 - hospitaliser pour antibiothérapie intraveineuse en cas de neutropénie fébrile ;
 - assurer le suivi clinique et hématologique pour réduire la durée de l'antibiothérapie.
- Prévenir : respecter les doses et les rythmes recommandés en tenant compte du poids de l'animal et de l'espèce concernée et suivre la numération granulocytaire au moment de la neutropénie maximale attendue (nadir).

SITUATION ACTUELLE

Contexte

Le risque infectieux chez les chiens et les chats cancéreux recevant une chimiothérapie est réel et majoritairement bactérien. Il peut découler de différentes situations :

- **de l'immunodéficience générale ou locale liée à la maladie cancéreuse primitive** lors de cancers hématologiques ou sur le site des cancers solides (poumon, vessie...) ;
- **de la neutropénie liée aux cancers ou à la chimiothérapie** : pour la grande majorité des agents de chimiothérapie, la neutropénie survient 7 à 10 jours après l'injection. Pour la vinblastine elle peut être observée à 4 jours. Pour le carboplatine et la lomustine, elle peut être différée jusqu'à 3 ou 4 semaines. L'administration de plusieurs agents de chimiothérapie le même jour augmente le risque d'apparition de neutropénie ;
- **de la rupture des barrières muqueuses** : la chimiothérapie et les radiations contribuent à détruire les barrières muqueuses, ce qui permet d'autant plus le passage de germes dans la circulation sanguine ;
- **d'une éventuelle splénectomie en cas d'hémangiosarcome splénique par exemple** : la rate a un rôle majeur pour la lutte contre les bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) ;
- **de l'utilisation de corticoïdes et autres agents lymphotoxiques** (analogues des purines comme cytarabine, fludarabine) à l'origine d'une déplétion CD4 ;
- **du type de cancer et de la taille de l'animal** : chez le chien, le risque est plus élevé pour les chimiothérapies concernant les lymphomes et leucémies surtout pendant la phase d'induction des protocoles ainsi que pour les chiens de petite taille en probable relation avec l'utilisation d'un dosage par m².



Pratiques actuelles de traitement

Lors de neutropénie non fébrile, les pratiques actuelles utilisent la céfalexine, l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique ou les sulfamides/triméthoprime [7,8].

Lors de neutropénies fébriles, les antibiotiques disponibles en formes injectables par voie intraveineuse sont largement utilisés. Etant donné les difficultés d'approvisionnement des cliniques vétérinaires en antibiotiques de la famille des bêtalactamines sous cette forme, le recours aux quinolones devient pratiquement obligatoire.

De nombreuses publications anglo-saxonnes recommandent l'utilisation de fluoroquinolones en antibioprofylaxie (enrofloxacin) probablement par analogie à l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'Homme dans le même contexte. Nous ne recommandons pas l'usage de cet antibiotique en antibioprofylaxie car il n'existe pas d'étude montrant son intérêt chez le chien ou le chat dans ce contexte. Leur utilisation constitue un risque important d'apparition de résistance bactérienne [8] contrairement à celle de l'association sulfamides-triméthoprime.

Pathogènes en cause

Le risque bactérien est très majoritaire et les principaux sites de contamination sont le tube digestif, les sinus, les poumons, la peau, l'urine et la cavité buccale. Les bactéries impliquées les plus fréquentes sont :

- Gram + : staphylocoques coagulase négative, staphylocoques coagulase positive, streptocoques, entérocoques ;
- Gram - : *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Résistances connues

Il n'existe pas de résistance spécifique reconnue à cette situation.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Prévention des risques de neutropénie :

- **Il faut respecter les doses d'agents de chimiothérapie recommandées :**
 - pour les chiens de plus de 10 kg : doses par m²
 - pour les chiens de moins de 10 kg et les chats : dose par m² adapté au petit format ou dose par kg s'il est disponible.
- **Un suivi de la numération-formule est nécessaire pour mettre en évidence une éventuelle neutropénie.** La neutropénie doit être évaluée selon le grade donné dans le tableau 1. Pour les chimiothérapies de rythmicité de 3 à 4 semaines, il convient de prévoir une numération formule sanguine au nadir (7 à 10 jours après l'administration de l'agent) et un suivi obligatoire quelle que soit la rythmicité avant chaque nouvelle séance de chimiothérapie.

Tableau 1 : Grading des neutropénies (d'après VCOG-CTCAE [9]) pour les neutropénies induites par les agents de chimiothérapie

Intensité de la neutropénie	Grade				
	1	2	3	4	5
Nombre de granulocytes neutrophiles (GN)/μl	> 1500 < 2500	1000-1499	500-999	< 500	Neutropénie mortelle



- **Si une neutropénie liée à la chimiothérapie est mise en évidence lors d'un suivi de la numération-formule, il est recommandé de diminuer la dose lors de l'administration suivante.** La diminution recommandée est fonction de l'intensité de la neutropénie observée : 10 % de diminution pour une neutropénie de grade 2, 20 % pour une neutropénie de grade 3, 25 % pour une neutropénie de grade 4.

Prise en charge et antibiothérapie initiale en cas de neutropénie induite par la chimiothérapie :

- **pour les neutropénies de grade 1 et 2 (> 1000 GN/ μ L), le risque de sepsis est faible** et le traitement systématique non recommandé en l'absence de fièvre sauf éventuellement si une diminution plus importante est attendue dans les jours qui suivent. En cas de prescription, il est recommandé de choisir l'association sulfamide-triméthoprime par voie orale ;
- **pour les neutropénies de grade 3 ou 4 (< 1000 GN/ μ L) et non fébrile**, l'hospitalisation n'est pas nécessaire. Une antibiothérapie par voie orale (cf. Tableau 2 page suivante) est préconisée ainsi qu'un suivi de la température rectale à la maison ;
- **pour les neutropénies de grade 3 ou 4 (< 1000 GN/ μ L) et fébrile**, l'hospitalisation est indispensable pour la mise en place d'une perfusion de cristalloïdes si un état de choc est objectivé ou d'une perfusion de solutés isotoniques si l'état clinique est stable. Les recommandations sont :
 - de réaliser au minimum : une hématologie, un frottis sanguin, un bilan biochimique complet, un examen cytobactériologique des urines et éventuellement une hémoculture, des radiographies thoraciques, une échographie abdominale et cardiaque ;
 - d'utiliser une antibiothérapie intraveineuse à large spectre, bien que cette pratique ne soit pas conseillée dans la très grande majorité des autres situations cliniques, car les germes en cause peuvent être autant Gram + que Gram- et autant communautaires que nosocomiaux étant donné les hospitalisations fréquentes pour les chimiothérapies :
 - combinaison pénicilline/aminoglycosides si la fonction rénale est normale ;
 - combinaison céphalosporine/fluoroquinolone* si les aminoglycosides sont contre-indiqués ;
 - de prescrire une antibiothérapie de courte durée : arrêter le traitement après 3 à 5 jours si la fièvre est résolue avec des neutrophiles de nombre supérieur à 1000 par microlitres ;
 - de ne pas prescrire d'antibiothérapie prolongée notamment avec les quinolones car elles sont inutiles et sélectionnent des germes résistants ;
 - si la fièvre est persistante au-delà de 24 heures malgré l'antibiothérapie, de prescrire hémocultures, radiographies, échographie pour rechercher le foyer infectieux et en attendant les résultats des cultures d'ajouter du métronidazole par voie intraveineuse pour élargir le spectre anaérobie.

*Attention, antibiotique d'importance critique !

CONDUITE DU TRAITEMENT

Traitement antibiotique

Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement des affections bactériennes est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation. L'indication des antibiotiques en cancérologie n'étant pas envisagée dans le RCP, le niveau de preuve scientifique est indiqué par les lettres A, B, C (cf. Tableau 2 page suivante).

Mesures alternatives et complémentaires

Il est possible d'utiliser le G-CSF à la dose de 5 μ g/kg/j (*granulocytes colony stimulating factor*, médicament à usage humain) pour stimuler la granulopoïèse en cas de neutropénie inférieure à 500 cellules par μ L persistante plus de 72 heures.

A retenir

En cas de neutropénie non fébrile supérieure à 1000 granulocytes neutrophiles par microlitres, le risque septique est faible et l'antibiothérapie n'est pas recommandée sauf cas particulier.

En cas de neutropénie fébrile inférieure à 1000 granulocytes neutrophiles par microlitres, l'antibiothérapie doit être hautement bactéricide, de courte durée en utilisant une association d'antibiotiques par voie veineuse.



Tableau 2 : Traitement antibiotique recommandé en fonction des situations cliniques rencontrées lors de neutropénie induite par la chimiothérapie chez le chien et le chat

Faible risque : Grade 1 et 2 non fébrile Niveau B	Pas de traitement OU Sulfaméthoxyypyridazine-triméthoprim 7,5 mg/kg PO minimum toutes les 12 heures 5 à 7 jours
Grade 3 et 4 non fébrile ou Grade 1 et 2 fébrile Niveau B à C	Sulfaméthoxyypyridazine-triméthoprim 7,5 mg/kg PO toutes les 12 heures 5 à 7 jours OU Amoxicilline/acide clavulanique : minimum 12,5 mg/kg PO toutes les 12 heures 5 à 7 jours OU Céfalexine : minimum 15 mg/kg PO toutes les 12 heures 5 à 7 jours
Grade 3 et 4 fébrile* Niveau C	Amoxicilline/acide clavulanique : minimum 12,5 mg/kg IV toutes les 8 à 12 heures + Gentamicine 5 à 7 mg/kg IV toutes les 24 heures 3 à 5 jours maximum si la fonction rénale est normale OU Céfalexine : minimum 15 mg/kg IV toutes les 8 à 12 heures + enrofloxacin 5 mg/kg IV toutes les 24 heures ou marbofloxacin 2 mg/kg IV toutes les 24 heures
Grade 3 et 4 fébrile et fièvre persistante malgré antibiothérapie recommandée* Niveau C	Ajouter aux associations précédentes : Métronidazole 15 mg/kg IV toutes les 12 heures

* La durée du traitement dépend :

- du site de l'infection : se référer aux fiches spécifiques (pneumonie, endocardite...);
- de l'agent causal s'il est connu ;
- de la réponse au traitement ;
- de la persistance d'une neutropénie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Thamm DG, Vail DM. After shocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse m effects. *J Am Assoc Hosp Anim.* 2007;43:1-7.
2. Fan TM et coll. Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessments of a practical dosing regimen. *J Am Assoc Hosp Anim.* 2002;38:357-63.
3. Saba CF et coll. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2012;10:283-91.
4. Page RL et coll. Pharmacokinetic and phase I evaluation of carboplatin in dogs. *J Vet Intern Med.* 1993;7:235-40.
5. Sorenmo K et coll. Case-Control study to evaluate risk factors for the development of sepsis . (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:650-6.
6. Northrup NC. Neutropenia Associated with VCR and L-ASP Induction Chemotherapy for Canine Lymphoma. *J Vet Intern Med;* 2002;16:570-5.
7. Vail DM. Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Topics in Companion Animal Medecine.* 2009, 3:122-9.
8. Chretien J. Prophylactic TMP-Sulfadiazine during chemotherapy in dogs with lymphoma and osteosarcoma: a double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med.* 2007;21:141-8.
9. VCOG Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v.1.1. *Vet Comp Oncol.* 2011;20.
10. Chun R et coll. Cancer chemotherapy. In : Withrow SI, MacEwen EG, eds, *Small Animal Clinical Oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders ; 2001: 92-118.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2011. Consultable sur : https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.