

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 190

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES en Médecine Générale

par

Maria MAPPOURA
née le 25/07/1986 à Athènes

et

Christelle TYRAN
née le 27/02/1985 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 03 octobre 2017

**MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ADMIS A
L'HOPITAL POUR NEUTROPENIE FEBRILE DANS LES SUITES D'UNE
CHIMIOOTHERAPIE REALISEE DANS LE SERVICE D'ONCO-HEMATOLOGIE DU
CHD-VENDEE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Nadine MORINEAU
Madame le Docteur Sophie LEAUTEZ-NAINVILLE

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
Madame le Docteur Céline BOUTON

REMERCIEMENTS COMMUNS AUX DEUX DOCTORANTES

A Monsieur le Professeur Moreau, vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Boutoille, votre présence dans notre jury est pour nous un honneur. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur Bouton, nous vous remercions de l'intérêt accordé à ce travail et de nous faire l'honneur de le juger. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Madame le Docteur Morineau pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse, pour votre aide si précieuse, pour vos corrections tant sur le fond que sur la forme, et pour le temps que vous y avez consacré.

A Madame le Docteur Leautez-Nainville pour avoir accepté de co-diriger notre travail, pour votre expertise sur le plan infectieux et vos remarques pertinentes.

Aux équipes du service d'onco-hématologie du CHD-Vendée pour leur accueil durant nos périodes de recueil de données : secrétaires, cadres de santé, équipe médicale et paramédicale.

Au Docteur Rollet pour l'extraction informatique des données.

A Marine et Delphine pour leur bureau toujours ouvert.

A nos relecteurs et leurs précieux conseils, Céline, Anna, Marine, Jean-Luc, Marie-France.

REMERCIEMENTS DE CHRISTELLE

A ma famille,

A mes parents, pour leur soutien et leur amour indéfectibles, pour m'avoir accompagné durant cette longue scolarité ! Je mesure chaque jour la chance de vous avoir !

A ma sœur Anne-Sophie et à mon frère Pierre-Olivier, pour cet amour et ces valeurs communes qui nous lient. Je suis si fière de ce que vous êtes devenus !

A Jean-Baptiste, tout juste promu officiel beau-frère, qui rend si heureuse ma petite sœur. C'est un bonheur de te compter parmi nous !

A Nathanaël, neveu et filleul adoré, il n'y a pas assez de lignes ici pour te dire tout l'amour que je te porte.

A ma mamie Julienne, pour ta douceur et ta volonté !

A mes grands-parents partis trop tôt, Gilberte, Jean et Léon, pour les modèles de droiture, de respect et de dignité que vous avez été jusqu'au bout !

A mes oncles, tantes, cousins-cousines et leurs conjoints et enfants, pour ces vacances et week-ends bretons et nordistes, et tout particulièrement à Antoine et Leila !

A mes amis,

A Maria, pour cette thèse à quatre mains, sans qui ce travail ne serait rien, pour m'avoir proposé de te rejoindre dans ce projet, pour la personne si complète que tu es et pour ton parcours exceptionnel ! A nos journées « thèse » à Genève et à Nantes, à compter et recompter, écrire et réécrire sans relâche ! A Athéna !

A Marie, pour ces années de colocation et cette précieuse amitié. A Romain et à vos filles Constance et Juliette, petites chanceuses de vous avoir comme parents !

A mes amis Nantais, véritable deuxième famille, pour tous ces moments remplis d'optimisme et de bonheur. Vous êtes une réelle Chance !

A Laurent, pour cette amitié si chère, pour ta bienveillance et ta vision positive de toute chose !

A Sylvain pour ta qualité d'écoute, ta présence et ton humour inégalé ! A JP aussi !

A Céline, pour ta présence constante et souriante, ton soutien, et cette capacité que l'on a, à papoter pendant des heures et des heures...

A Anna, pour cette curiosité intellectuelle permanente que tu as, et pour ce paquet de Pim's !

A Mar(t)ine, pour ton soutien et ton bracelet porte-bonheur-thèse qui m'accompagne depuis 2016

A Caroline et Quentin, Paul et Camille. A la jolie famille que vous formez et à notre, pardon votre, jardin !

A Barbara, pour ton célèbre déhanché, pour tes épisodes de « martine à l'URSAFF ». Tu reviens ?

A Marion, pour cette amitié et ces déjeuners au bistrot du cours ou au beckett's. A nos sorties culturelles et nos virées chez Ginette et les pipelettes !

A Marine, Annabelle, Marika, Solenne, Elise, Marie pour les dimanche soirs-épicerie, les week-ends à l'île de Ré, aux Sables, les soirées au L café... Un merci tout particulier à Marine et pour les A/R à la Roche et pour m'avoir accueillie chaleureusement dans ton bureau au CHD !

A la team souriante et enthousiaste de la Riboul' : Elise, John, Maud, Hélène, Guillaume, Caro,...

A Cergika, pour ces 15 ans d'amitié (déjà...), pour m'avoir fait découvrir Nantes et la choisir à l'internat (Je trouve la Grue Jaune jolie, je ne partirai plus...) A nos stages d'externat à l'hôpital Foch et au sunset-boulevard d'Ambroise Paré. A nos voyages, des rues de Split aux toits de Lisboa, et notre incroyable India !

A mes amis de l'externat,

A Agnès, Cergi, Julie pour ce stage à Bangalore et ce tour de l'Inde... A nos codes bleus, à cet instant suspendu devant le Taaj'Mahal, et ces levers de soleil sur le Gange...

A la team Afrique : Morgane, Patriciane, Myriam, Anne-lise, Ousseni et Celestin. Et à Sophie et Yann.

A mes collègues,

Aux médecins que je remplace, pour m'avoir ouvert les portes de vos cabinets, et tout particulièrement aux Dr Chevallier et Dr Fougère, et leur secrétaire en or Nathalie, pour votre vision très humaine de la médecine, pour cette ambiance de travail sereine et agréable, et pour avoir attendu si longtemps cette date de thèse...

A l'équipe des soins de suite de Roz Arvor pour cette chouette ambiance de travail :

Aux médecins Anne, Valérie, Caroline et Célia, pour m'avoir guidé en tant qu'interne et pour la confiance que vous me portez depuis en tant que remplaçante.

Aux équipes para-médicales et administratives : Elodie, Maria, Marine, Stéphanie, Marion, Pauline, Emilie, Angela, JB, Valérie, Daouya, Cathy, Emeline, Vous allez pouvoir arrêter votre « Toujours pas Docteur ? ».

Au Docteur Loizeau et sa femme pour m'avoir ouvert chaleureusement les portes de leur maison et du cabinet, pour ces premiers remplacements d'été

Aux Docteurs Delorme, Labbé et Lemort pour ces mois de médecine générale qui m'ont réellement fait découvrir les richesses de la médecine générale.

A ces semestres d'internat nantais si riches, aux urgences du CHU, aux équipes de médecine d'Ancenis, de châteaubriant et de la Roche-sur-Yon.

A cet externat tellement formateur à Paris-Ouest, au Pr Druais pour la découverte de la spécialité en médecine générale ; au Pr Annane à Garches, pour ces gardes de Réa et ces cours de physiopathologie qui resteront les meilleurs ; au regretté Pr Dizien et ce tout premier stage en MPR à Garches, pour son accueil et sa vision marquante et vivante de la médecine.

A ceux qui sont au cœur de tout, qui nous font douter, avancer et progresser : **les patients.**

REMERCIEMENTS DE MARIA

A mes parents, pour leur soutien, leur amour, leur écoute et leur patience.

A mon frère Giorgos et mes sœurs Andriani et Eleftheria pour cette grande famille que l'on forme et ce lien si intense malgré l'éloignement géographique.

A Christelle, pour toutes les heures de travail, de mails et d'appels et tous les aller-retour Nantes Genève.

A Céline et Marine, ma petite famille nantaise, pour leur amitié, leur soutien lors des moments difficiles, les fous-rires, nos grandes discussions et tous ces moments de notre parfaite colocation.

A Laurent, pour son soutien et sa bienveillance lors de mes premiers moments en France, pour cette amitié si précieuse qui m'a aidé à m'adapter à cette nouvelle vie.

A Caroline, Quentin et Cécile, pour les weekends et les soirées vendéennes et tous les moments que nous avons passés ensemble

A Marine, pour son amitié, sa bonne-humeur et toutes nos discussions lors de nos co-voiturage Nantes-La Roche !

A mes amis franco-helléniques, Alexandra, David, Aurélie et Giorgos pour leurs conseils et leur amitié si précieuse qui a transformé Nantes en une ville ensoleillée !

A Barbara, Anna, Marika, Jeanne et Aline, pour tous les moments passés ensemble pendant ces années d'internat.

A mes amis « suisses » Julie, Lucile, Magda, Evelina, Elena et Julien, pour leur accueil, leur compréhension et soutien pendant ces derniers mois.

A Maria, ma meilleure amie, pour cette amitié qui ne cesse de grandir malgré la distance, pour son écoute et ses précieux conseils.

A Maria et Vassiliki, mes « copines de voyage » pour toutes ces expériences et les nouveaux paysages.

A Yiouli, pour nos années d'externat, les révisions, les gardes aux urgences, les soirées, les déguisements et ta présence constante dans ma vie

A Charles-Henri, pour tous les moments de bonheur et de folie.

Au Dr Maisonneuve, pour avoir été un modèle et avoir changé le trajet de ma vie professionnelle

Au Dr Lovey et au Dr Frossard pour tous les connaissances qu'ils m'ont transmises, pour avoir cru en moi et m'avoir tellement soutenu moralement et professionnellement.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
LISTE DES ABREVIATIONS	14
1. INTRODUCTION	16
1.1. Neutropénie fébrile chez les patients traités par chimiothérapie pour une pathologie hématologique ou oncologique	16
1.1.1. Généralités	16
1.1.2. Définitions	17
1.1.3. Stratification du risque de complications de la neutropénie fébrile	18
1.1.4. Etiologie des infections lors d'une neutropénie fébrile	20
1.1.4.1. Agents infectieux causals	20
1.1.4.2. Sources de bactériémies	21
1.1.4.2.1. Bactériémies associées à une voie centrale	21
1.1.4.3. Résistance aux antibiotiques.....	24
1.2. Bonnes pratiques concernant les traitements prophylactiques	24
1.2.1. Utilisation des GCSF en prévention primaire et secondaire	24
1.2.1.1. Usage en prophylaxie primaire	25
1.2.1.2. Usage en prophylaxie secondaire	27
1.2.2. Traitements antibactériens prophylactiques	27
1.2.3. Traitement prophylactique pour la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	27
1.2.4. Traitement antiviral prophylactique	29
1.2.5. Traitement antifongique prophylactique.....	29
1.2.6. Mises à jour vaccinales.....	30
1.3. Bonnes pratiques concernant la prise en charge de la neutropénie fébrile.....	31
1.3.1. Gestion de la neutropénie fébrile au domicile.....	31
1.3.1.1. Conseils aux patients à risque de neutropénie	31
1.3.1.2. Prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile	31
1.3.2. Gestion de la neutropénie fébrile à l'admission en hospitalisation.....	32

1.3.2.1.	Examen clinique	32
1.3.2.2.	Bilan paraclinique	35
1.3.2.3.	Traitement antibiotique empirique.....	36
1.3.2.3.1.	A l'admission – patient à bas risque de complications	36
1.3.2.3.2.	A l'admission – patient à haut risque de complications	37
1.3.2.3.3.	Intérêt de l'adjonction d'un aminoglycoside	38
1.3.2.3.4.	Intérêt de l'adjonction d'un glycopeptide.....	38
1.3.2.3.5.	Identification des patients à risque d'infection à BMR	38
1.3.2.3.6.	Autres situations nécessitant une adaptation du traitement antibiotique	39
1.3.2.4.	Suspicion clinique d'une infection de cathéter	40
1.3.2.5.	Traitement antiviral empirique	40
1.3.2.6.	Utilisation curative des G-CSF	40
1.3.3.	Gestion de l'évolution de la neutropénie fébrile	41
1.3.3.1.	Adaptation du traitement antibiotique.....	41
1.3.3.2.	Durée de l'antibiothérapie	42
1.3.3.3.	Infection du cathéter et indications de retrait de la VVC.....	43
1.3.3.4.	Conduite à tenir si persistance de la fièvre	43
1.3.3.5.	Traitement antifongique empirique.....	44
2.	OBJECTIF.....	46
3.	MATERIEL ET METHODES	46
3.1.	Type d'étude	46
3.2.	Matériels	46
3.2.1.	Critères d'inclusion.....	46
3.2.2.	Critères d'exclusion	47
3.2.3.	Extraction informatique	47
3.3.	Méthodes	48
3.3.1.	Conformité de la prise en charge par rapport aux recommandations	48
3.3.1.1.	Recommandations choisies.....	48
3.3.1.1.1.	Prise en charge optimale en amont de l'épisode de neutropénie fébrile	48
3.3.1.1.2.	Prise en charge optimale de l'état fébrile et de la neutropénie fébrile en amont de l'hospitalisation	49
3.3.1.1.3.	Prise en charge optimale à l'admission hospitalière.....	49

3.3.1.1.4.	Prise en charge optimale lors de l'évolution du patient	50
3.3.1.1.5.	Prise en charge ultérieure du patient	50
3.3.2.	Variables recueillies.....	50
3.3.2.1.	Variables concernant la période en amont de l'épisode de neutropénie fébrile .	50
3.3.2.2.	Variables concernant la prise en charge en amont en ambulatoire	51
3.3.2.3.	Variables concernant l'admission en hospitalier	51
3.3.2.4.	Variables concernant l'évolution	52
4.	RESULTATS.....	54
4.1.	Caractéristiques générales de la population étudiée	54
4.2.	Etude de la prise en charge en amont de l'épisode de neutropénie fébrile.....	60
4.2.1.	Caractéristiques des traitements chimiothérapeutiques reçus	60
4.2.2.	Information préalablement reçue.....	62
4.2.3.	Traitement prophylactique par GCSF	63
4.2.4.	Traitement anti-bactérien et anti-viral prophylactique	66
4.2.5.	Vaccination	67
4.3.	Etude de la prise en charge de l'épisode de neutropénie fébrile en amont de l'admission	67
4.3.1.	Antibiothérapie ambulatoire.....	67
4.3.2.	Contact avec le médecin traitant	67
4.3.3.	Bilan biologique ambulatoire	68
4.3.4.	Particularité des patients à épisodes multiples de NF	69
4.4.	Prise en charge de l'épisode de neutropénie fébrile à l'admission	72
4.4.1.	Lieux et motifs d'admission.....	72
4.4.2.	Examen clinique	73
4.4.3.	Bilan biologique à l'admission.....	76
4.4.3.1.	Bilan standard.....	76
4.4.3.2.	Prélèvements microbiologiques.....	77
4.4.3.2.1.	Hémocultures	77
4.4.3.2.2.	ECBU	78
4.4.3.2.3.	Autres prélèvements microbiologiques	78
4.4.3.3.	Examens iconographiques.....	79

4.4.3.3.1.	Radiographie pulmonaire.....	79
4.4.3.3.2.	Autres examens iconographiques	79
4.4.4.	MASCC score	79
4.4.5.	Prescription d'antibiothérapie à l'admission	80
4.4.6.	Prescription de GCSF	89
4.4.7.	Avis spécialisé demandé.....	90
4.5.	Etude de la prise en charge de l'évolution dans le service hospitalier	90
4.5.1.	Service d'hospitalisation d'aval et transfert éventuel.....	90
4.5.2.	Sur le plan infectieux	91
4.5.2.1.	Documentation microbiologique	91
4.5.2.2.	Demande d'avis infectieux	94
4.5.2.3.	Modification du traitement antibiotique et ses raisons	94
4.5.2.3.1.	Changement pour un traitement empirique de deuxième ligne	94
4.5.2.3.2.	Changements pour un traitement empirique de 3 ^{ème} ligne	100
4.5.2.4.	Examens complémentaires réalisés pendant l'évolution	103
4.5.2.5.	Examens complémentaires réalisés depuis l'admission suivant la symptomatologie	104
4.5.2.6.	Durée du traitement antibiotique.....	105
4.5.3.	Sur le plan hématologique	105
4.5.3.1.	Durée de la neutropénie	105
4.5.3.2.	Prescription de GCSF	105
4.5.3.3.	Conséquences de l'épisode sur la prise en charge ultérieure.....	106
4.5.4.	Durée d'hospitalisation	107
4.5.5.	Ablation de la VVC.....	107
4.5.6.	Décès	108
5.	DISCUSSION	111
5.1.	Forces et faiblesses	111
5.1.1.	Faiblesses	111
5.1.2.	Forces	112
5.2.	Interprétation des résultats	113
5.2.1.	Discussion concernant la population étudiée	113

5.2.1.1.	Caractéristiques de la population étudiée	113
5.2.2.	Discussion sur la prise en charge en amont de l'épisode fébrile	117
5.2.3.	Discussion sur la prise en charge de l'épisode en amont de l'admission	121
5.2.4.	Discussion sur la prise en charge à l'admission.....	126
5.2.5.	Discussion sur la prise en charge de l'évolution	136
5.2.5.1.	Prise en charge infectieuse	136
5.2.5.2.	Prise en charge hématologique.....	141
5.2.5.3.	Durée d'hospitalisation et retour à domicile	142
5.2.5.4.	Patients décédés	143
6.	PERSPECTIVES ET CONCLUSION	145
7.	BIBLIOGRAPHIE.....	148
8.	ANNEXES	157
	Annexe 1 - Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	157
	Annexe 2 - score SOFA	158
	Annexe 3 – Protocole Isolement protecteur – CLIN CHD Vendée	159
	Annexe 4 - Protocole de chimiothérapie et ligne de traitement	162
	Annexe 5 - Abréviations des protocoles de chimiothérapie	164
	Annexe 6 - Type d'antibiothérapie initiée selon MASCC score.....	165
	Annexe 7 - Lettre type pour le médecin généraliste :.....	167
	Annexe 8 – Protocole de prise en charge - Service des Urgences	168

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1. Risque de complications graves et de décès selon le Modèle de Talcott

Tableau 2. Score de prédiction des neutropénies à bas risque de complications graves de la MASCC

Tableau 3. Caractéristiques générales de la population

Tableau 4. Antécédents de neutropénie, présence de VVC, IMC et PS

Tableau 5. Nombre d'épisodes de neutropénie fébrile selon le nombre de lignes antérieures de traitement

Tableau 6. Répartition des épisodes de neutropénies fébriles selon le risque aplasiant et le nombre de lignes de traitement antérieures

Tableau 7. Répartition des prescriptions de GCSF prophylactique selon la hauteur du risque aplasiant et la pathologie oncologique ou hématologique.

Tableau 8. Caractéristiques des patients ayant présenté plusieurs épisodes de neutropénie fébrile

Tableau 9. Motifs d'admission

Tableau 10. Traitement antibiotique instauré au Service des Urgences

Tableau 11. Répartition des identifications bactériémiques

Tableau 12. Identification microbiologique selon le type de prélèvement microbiologique

Tableau 13. Elargissement empirique du traitement antibiotique lors de la 2ème ligne d'antibiothérapie

Tableau 14. Restriction empirique du traitement antibiotique lors de la 2ème ligne d'antibiothérapie

Tableau 15. Elargissement empirique du traitement antibiotique lors de la 3ème ligne d'antibiothérapie

Tableau 16. Restriction empirique du traitement antibiotique lors de la 3ème ligne d'antibiothérapie

Tableau 17. Score CISNE

Tableau 18. Classement des patients en sous-groupes selon le score CISNE

Tableau 19. Données sur les résistances antibiotiques – Commission Antibiotique Régionale CHD-Vendée

Figures

Figure 1. Répartition des patients admis en fonction de l'instauration ou non d'une antibiothérapie à l'admission

Figure 2. Répartition des différentes étiologies du syndrome fébrile

Figure 3. Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie

LISTE DES ABREVIATIONS

ATCD	Antécédents
BLSE	Bétalactamase à spectre élargi
BMR	Bactéries multi-résistantes
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BU	Bandelette urinaire
CHD Vendée	Centre Hospitalier Départemental Vendée
CISNE	Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CGP	Cocci Gram positif
CRP	C-reactive protein
ECBU	Examen cyto-bactériologique des urines
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EVR	Entérocoque vancomycine résistant
FDA	Food and Drug administration
GCSF	Granulocyte colony stimulating factor
HDJ	Hôpital de Jour
HSV	Herpès simplex virus
IMC	Indice de masse corporelle
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MPU	Médecine post-urgence
NF	Neutropénie fébrile
NR	Non renseigné(e)
OMS	Organisation mondiale de la santé

PAC	Port-à-cathéter
PAM	Pression artérielle moyenne
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PS	Performans status
SAU	Service d'accueil des urgences
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible à la Méricilline
TDR	Test de diagnostic rapide
UHCD	Unité d'hospitalisation de courte durée
VA	Ventilation assistée
VVC	Voie veineuse centrale
VZV	Varicella Zoster Virus

1. INTRODUCTION

1.1. Neutropénie fébrile chez les patients traités par chimiothérapie pour une pathologie hématologique ou oncologique

1.1.1. Généralités

La neutropénie fébrile chimio-induite est une complication fréquente et potentiellement grave des traitements cytotoxiques anti-cancéreux.

Ses impacts sont nombreux, tant pour le patient lui-même (diminution de la qualité de vie, de l'autonomie, éventuel retard et/ou réduction de doses des cures de chimiothérapies ultérieures) que sur l'économie de la santé, par les recours hospitaliers et les consommations thérapeutiques qu'elle engendre.

La neutropénie fébrile a ainsi entraîné par exemple en France en 2010-2011, 13559 séjours pour un coût total de 53,2 millions d'euros pour l'assurance maladie (1).

L'augmentation de la fréquence des cancers, la mise sur le marché de thérapeutiques de plus en plus agressives et de plus en plus immunosuppressives, et le nombre toujours plus élevé de patients âgés traités, ont des conséquences sur l'incidence des neutropénies fébriles post-chimiothérapeutiques. Celle-ci demeure élevée (voisine de 6 à 8 %) faisant d'elle un problème de santé d'actualité.

Malgré l'amélioration de la prise en charge médicale sur les dernières décennies, une neutropénie fébrile reste une complication grave, car source de décompensation de comorbidité(s) préexistante(s), voire du décès du patient. Selon la littérature, la mortalité varie de 5 à 11 %, ce pourcentage est en baisse continue mais reste néanmoins élevé (2,3).

Elle constitue une urgence sur le plan diagnostique et thérapeutique, sa prise en charge se doit donc d'être conforme aux recommandations actuelles, et nécessite l'implication de tous les acteurs du parcours de soin du patient.

Par ce travail, nous avons voulu étudier les modalités de prise en charge des patients admis avec un diagnostic de neutropénie fébrile au centre hospitalier départemental de la Roche-sur-Yon, et analyser la conformité des prises en charges des différents acteurs du parcours de soin, au vu des recommandations actuelles.

Après quelques rappels concernant ces recommandations, nous présenterons nos objectifs et résultats, puis discuterons de ceux-ci en regard des données les plus récentes de la littérature.

1.1.2. Définitions

La neutropénie est définie par une baisse de polynucléaires neutrophiles en dessous d'un seuil de $1900/\text{mm}^3$

L'OMS définit 4 grades de neutropénies selon le taux de PNN en mm^3 (4) :

Grade I : $1500-1900$ / Grade II : $1000-1400$ / Grade III : $500-900$ / Grade IV : $< \text{à } 500$.

La neutropénie fébrile est définie par la présence d'une température corporelle supérieure à 38.3°C d'emblée, ou supérieure à 38°C à 2 reprises à au moins une heure d'intervalle ; associée à un taux de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou attendu comme tel dans les 48 heures (ou taux de leucocytes inférieur à $1000/\text{mm}^3$ en l'absence de formule) (5).

Lors d'un épisode neutropénique, le risque de survenue d'un épisode infectieux est augmenté selon la profondeur et la durée prévisible de la neutropénie. Ce risque est défini comme majeur si $\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$ et/ou si la durée prévisible de la neutropénie est $> \text{à } 7$ jours.

Le risque de survenue de NF dépend par ailleurs de la nature de la chimiothérapie, de la fréquence et de l'intensité des doses reçues ; mais aussi de facteurs intrinsèques au patient, tels que son âge, la présence de comorbidités, son Performans status, ses antécédents de neutropénie fébrile, la présence d'une voie veineuse centrale, ou encore la présence d'une mucite (6).

(Le Performans status de l'OMS est un indicateur jugeant du degré d'activité du patient, classé de 0 à 4, « zéro » représentant une activité équivalente à l'activité classique d'une personne avant la maladie, « 4 » représentant un patient alité en permanence.)

1.1.3. Stratification du risque de complications de la neutropénie fébrile

La NF constituant une urgence thérapeutique, elle nécessite la mise en route rapide d'une antibiothérapie probabiliste adaptée.

Cette complication touche une population hétérogène et nécessite donc d'identifier les personnes et les paramètres individuels corrélés à un haut risque de complications.

Il existe en effet une grande variabilité interindividuelle pour un même traitement chimio-thérapeutique reçu.

Il a ainsi été mis en place différents modèles et scores prédictifs de la hauteur du risque de complication tels que le modèle de Talcott et le MASCC score.

Le plus ancien, le modèle de Talcott (7), permet d'identifier les patients à bas risque de complications, chez lesquels une prise en charge hospitalière courte ou ambulatoire peut être discutée, tout comme l'administration d'un traitement antibiotique par voie orale.

Ce modèle identifie 4 groupes de patients différents présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Risque de complications graves et de décès selon le Modèle de Talcott

Groupe	Critères	Complications graves %	Décès %
I	Patient hospitalisé	35	9
II	Patient ambulatoire avec comorbidité sévère	33	12
III	Cancer évolutif	21	14
IV	Aucun de ces critères	5	0

Une étude ultérieure en 2002, multicentrique et rétrospective (8), a établi un score de risque appelé MASCC permettant en 8 items, d'identifier les patients neutropéniques à bas risque de complications graves, (6% de risque de complications sévères et 1% de risque de mortalité) ainsi définis par un score supérieur ou égal à 21.

Ce score a été validé sur la dernière décennie, comme ayant une bonne sensibilité (71%) et une bonne spécificité (68%) sur plusieurs groupes de patients. Sa valeur prédictive positive est supérieure à 90 % (9).

Tableau 2. Score de prédiction des neutropénies à bas risque de complications graves de la MASCC (Klatersky et al, 2001)

PARAMETRES	POINTS
Age < 60 ans	2
Patient ambulatoire	3
Tumeur solide ou hémopathie sans Antécédents d'infection fongique	4
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence de BPCO	4
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Absence d'hypotension artérielle systolique (<90mmHg)	5
Faible risque de complications si score ≥ 21	/26

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Patient ambulatoire : tout patient qui n'était pas hospitalisé jusqu'au moment du diagnostic de neutropénie fébrile.

Cette stratification permet d'adapter la prise en charge notamment en termes d'antibiothérapie (molécules utilisées et voie d'abord) et de décision de poursuite de prise en charge en milieu ambulatoire ou hospitalier.

Les patients à faible risque de complications peuvent ainsi être traités par une antibiothérapie orale et la question d'une poursuite de la prise en charge en ambulatoire peut être discutée, au regard de critères supplémentaires notamment socio-économiques et logistiques.

Les patients ayant un risque élevé de complications doivent rester hospitalisés, traités le plus rapidement possible avec une antibiothérapie intraveineuse à large spectre et doivent bénéficier d'une surveillance régulière.

Le MASCC score a ainsi permis un progrès considérable dans la classification des patients neutropéniques fébriles.

Il présente néanmoins une limite par l'appréciation subjective de certains de ses critères (tels que l'évaluation de la sévérité des symptômes ou de l'état de déshydratation).

Son utilisation doit être couplée à la prise en compte de critères supplémentaires socio-économiques et logistiques. En pratique, ce score est finalement peu utilisé dans les centres hospitaliers.

1.1.4. Etiologie des infections lors d'une neutropénie fébrile

1.1.4.1. Agents infectieux causals

Une identification microbiologique est possible seulement dans 30-35% des épisodes de fièvre chez les patients neutropéniques (10).

Pendant les années 1990, les agents pathogènes responsables les plus fréquents étaient des bactéries Gram-positif, mais on constate plus récemment une augmentation du taux d'infections dues aux bactéries Gram-négatif (10,11).

Les données de la littérature, concernant les agents pathogènes les plus fréquemment responsables de bactériémies chez les patients souffrant de pathologies oncologiques et hématologiques, sont parfois contradictoires. Selon certains auteurs les bactéries Gram-positif sont la cause la plus fréquente de bactériémie (12,13), selon d'autres il s'agit des bactéries Gram-négatif (14,15). Enfin certains auteurs décrivent des pourcentages similaires de bactéries Gram-négatif et Gram- positif (16).

Il existe également des différences concernant l'agent pathogène responsable selon que le patient soit traité pour une pathologie hématologique ou oncologique.

Le taux d'infections dues à des bactéries Gram-négatif multi-résistantes ou à une cause fongique est ainsi plus important chez les patients souffrant de pathologies hématologiques.

Parmi les bactéries Gram-négatif les agents infectieux le plus souvent identifiés sont les *Pseudomonas spp.*, l'*Escherichia coli*, le *Klebsiella pneumoniae*, l'*Enterobacter cloacae* et le *Stenotrophomonas* (12–17).

Parmi les bactéries Gram-positif, on retrouve le plus souvent les *Staphylococcus coagulase négative*, le *Staphylococcus aureus*, les entérocoques (*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*) et le *Streptococcus viridans* (12–15,17).

1.1.4.2. Sources de bactériémies

Les sources de bactériémies le plus souvent identifiées sont les sources endogènes (infection par les propres germes du patient). La porte d'entrée peut être une mucite, une infection de cathéter, une pneumonie, une infection des voies urinaires, une infection d'origine abdominale (infection péritonéale, cholangite) une infection de la peau ou des tissus mous (15).

La source de la bactériémie est également différente chez les patients ayant des cancers solides ou des pathologies hématologiques, avec une incidence plus importante de bactériémies dues à des infections des voies veineuses centrales chez les patients hématologiques. En effet, les patients hématologiques sont plus souvent porteurs de ces voies veineuses centrales et présentent également plus fréquemment une immunosuppression sévère (13,15).

1.1.4.2.1. Bactériémies associées à une voie centrale

Les patients souffrant de pathologies onco-hématologiques sont souvent porteurs d'une voie veineuse centrale, nécessaire pour l'administration de la chimiothérapie, pour le support transfusionnel et le cas échéant pour l'administration d'une alimentation parentérale.

Les différents types de cathéters veineux centraux utilisés sont :

- La chambre implantable (ou PAC pour *port-à-cathéter*) : réservoir d'accès vasculaire central, introduit par ponction de la veine jugulaire droite ou de la sous-clavière droite. Sa pose est contre-indiquée lors de troubles de la coagulation ou de profonde thrombopénie réfractaire aux transfusions.
- Le cathéter veineux brachial (ou Picc-line) : il est inséré dans une veine périphérique du bras, dont l'extrémité se retrouve à la terminaison de la veine cave supérieure. Il a l'avantage de présenter moins de complications lors de la pose (pas de risque de pneumothorax, pas de contre-indications si troubles d'hémostase, ...) mais sa durée d'utilisation dans le temps est moindre comparé au PAC.

La Société Française d'Hygiène Hospitalière a édicté en 2012 un guide de bonnes pratiques et de gestion des risques associés à l'usage des PAC :

La pose de ce dernier est un acte opératoire et doit être réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale avec préparation chirurgicale du site opératoire.

Son utilisation régulière doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, l'opérateur utilisant le dispositif doit porter masque et gants stériles.

L'utilisation se fait de préférence avec une aiguille de Huber ; le site d'insertion de l'aiguille doit être protégé par un pansement adhésif stérile et occlusif. Le pansement transparent semi-perméable peut être gardé 8 jours au maximum, s'il s'agit d'un pansement adhésif avec compresse stérile il peut être gardé 4 jours au maximum.

La Société Française d'Hygiène Hospitalière a également édicté en 2013 un guide de bonnes pratiques et de gestions des risques associés cette fois-ci à l'usage des picc-line :

Celui-ci doit également être posé dans des conditions d'asepsie chirurgicale avec préparation cutanée préalable du patient.

Son utilisation régulière doit se faire dans un respect de l'asepsie, en regroupant au maximum toute utilisation ou manipulation. Lors de toute injection de produit via le picc-line, une désinfection de la valve avant et après l'utilisation doit être réalisée (pendant au moins 30 secondes). Il convient par ailleurs de réaliser un rinçage hebdomadaire au minimum. Comme pour un PAC, le pansement doit au moins être changé tous les 8 jours si le pansement est transparent et tous les 4 jours si le pansement est non transparent (18).

Il existe des pratiques complémentaires locales, comme dans le service d'onco-hématologie du CHD-Vendée, qui prévoit de plus que tout patient bénéficie, lors de son retour à domicile, d'un prestataire de service qui livre au domicile du patient le matériel adéquat et forme les infirmières du patient à l'entretien du picc-line.

Les bactériémies associées à ces voies centrales sont une complication fréquente du traitement par chimiothérapie (19).

Chez les adultes, 5.6 à 8% des patients porteurs d'une voie veineuse centrale présenteront une infection associée au cathéter (20). La neutropénie est un facteur de risque indépendant pour ce type d'infection (21).

Les agents pathogènes responsables des infections liées aux voies intra-vasculaires sont les Staphylocoques coagulase-négative, le *Staphylococcus aureus*, l'*Enterococcus spp.*, l'*Escherichia coli*, le *Klebsiella spp.*, le *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que le *Candida albicans* (20–23).

Chez les patients souffrant de pathologies oncologiques et hématologiques les bactéries Gram-positif sont responsables d'environ 60 à 70% des bactériémies associées aux voies centrales (21).

Chez les patients onco-hématologiques, aussi bien que chez les autres patients porteurs d'une voie veineuse centrale, les staphylocoques coagulase-négative sont la cause la plus fréquente d'infection. Cependant le taux d'infection dû aux Staphylocoques coagulase-négative, *S.aureus*, non-albicans *Candida spp* et *Enterococcus faecalis*, est moins important chez les patients onco-hématologiques que dans la population générale (35% vs 47%). En revanche les patients onco-hématologiques présentent un taux plus élevé d'infection à *E. Coli*, *E.faecium* et streptocoques du groupe viridans (29 % vs 12 %) (24).

Selon les recommandations actuelles, il est proposé, en cas de suspicion d'infection de ces voies centrales, de réaliser des hémocultures différentielles avant l'initiation d'un traitement antibiotique.

Pour le diagnostic définitif d'une infection associée à un cathéter, le même agent pathogène doit être présent sur les hémocultures prélevées via le cathéter central et en périphérie. S'il s'agit d'hémocultures quantitatives, les colonies microbiennes du sang prélevé via le cathéter doivent être 3 fois plus importantes que les colonies microbiennes du sang périphérique (23). Toutefois, l'indicateur le plus utilisé en pratique est le temps différentiel de positivité ; la positivité des hémocultures provenant du cathéter central au moins 2 heures avant la positivité des hémocultures périphériques est la meilleure façon de définir une bactériémie associée à un cathéter (21–23). En cas de sécrétion purulente au niveau de la partie proximale du cathéter, la réalisation d'un frottis ne permettra pas de faire la différence entre une colonisation et une infection.

1.1.4.3. Résistance aux antibiotiques

Plusieurs études ont démontré une augmentation du taux d'infections dues aux bactéries multi-résistantes (12,15,17,25–28).

Les patients souffrant de pathologies hématologiques présentent plus fréquemment des infections dues à des bactéries multi-résistantes (surtout dues à des entérobactéries BLSE) que les patients avec des cancers solides, car ils ont plus souvent reçu de traitements antibiotiques antérieurs (15).

Il existe plusieurs facteurs de risque d'infection à BMR tels que : l'âge, le diagnostic de leucémie aiguë, l'antécédent d'une BPCO, l'utilisation d'un traitement par stéroïdes dans les 30 jours avant l'infection, une colonisation antérieure par des bactéries multi-résistantes (BLSE, SARM, VRE), une exposition récente à une antibiothérapie à large spectre et en particulier à des céphalosporines de troisième génération, une hospitalisation prolongée ou des hospitalisations répétées, une hospitalisation en unité de soins intensifs, une infection nosocomiale, la présence de signes de gravité, la présence d'une sonde urinaire (26–28).

Les bactéries les plus fréquemment impactées par la résistance aux antibiotiques sont les bactéries Gram-négatif résistantes aux quinolones, les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*) BLSE, les *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants, les staphylocoques coagulase-négative méthicilline résistants ainsi que, dans une moindre mesure, le *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant. Le type ainsi que le taux de résistance est différent d'un pays à l'autre mais aussi d'une institution à l'autre, il est donc important de connaître au mieux l'épidémiologie locale.

1.2. Bonnes pratiques concernant les traitements prophylactiques

1.2.1. Utilisation des G-CSF en prévention primaire et secondaire

Le G-CSF, facteur de croissance de la lignée granulocytaire permet d'augmenter le taux de polynucléaires neutrophiles par régulation de la production et libération des

PNN fonctionnels à partir de la moelle osseuse, en se fixant sur des récepteurs spécifiques au niveau des progéniteurs granuleux.

Selon la littérature, l'utilisation de G-CSF est sans effet sur la mortalité globale mais permet une diminution de la durée de la neutropénie, de la période fébrile, et donc influe sur la durée de l'antibiothérapie et la durée moyenne du séjour en milieu hospitalier (29–31).

Il permet aussi de maintenir une dose-intensité (maintien de la dose de chimiothérapie administrée) et dose-densité (maintien de l'intervalle de temps entre deux cures) de la chimiothérapie la plus optimale possible et donc d'agir indirectement sur la survie des patients.

Néanmoins, l'utilisation des G-CSF est pourvoyeuse d'effets secondaires, et représente sur le plan économique un coût élevé, elle ne doit donc pas être systématique (32).

La stratification du risque de complication après chimiothérapie permet également une utilisation raisonnée des thérapeutiques prophylactiques, incluant celle des facteurs de croissance

1.2.1.1. Usage en prophylaxie primaire

Selon les recommandations actuelles validées, il faut préalablement à la cure de chimiothérapie définir le risque aplasiant de la chimiothérapie (32–34).

- Si l'incidence de NF attendue pour les produits utilisés est supérieure à 20 %, l'utilisation de G-CSF est alors recommandée.
- Si l'incidence de NF attendue pour les produits utilisés est inférieure à 10 %, l'utilisation de G-CSF n'est pas recommandée.
- Si l'incidence attendue est entre 10 et 20 % il peut être justifié d'utiliser les G-CSF selon les facteurs de risque liés aux patients, facteurs qui augmentent alors le risque global.

Ces facteurs personnels sont classés en trois sous-groupes :

- groupe à risque important : un âge supérieur à 65 ans ;
- groupe à risque accru (niveau de preuve I-II) : maladie évolutive ou avancée, antécédent de neutropénie fébrile, pas de prophylaxie antibiotique, pas de prophylaxie par G-CSF ;

- groupe à risque accru (niveau de preuve III-IV) : le sexe féminin, un Performans status supérieur à 1, la présence de dénutrition, une anémie avec hémoglobine < 12 g/dl, une pathologie cardio-vasculaire ou rénale associée.

(Les différents niveau de preuve scientifique sont présentés en annexe 1)

On différencie les formes à injection quotidienne, à élimination rénale importante (filgrastim / lénograstim) et les formes retard pégylées à injection unique (pegfilgrastim) dont l'élimination se fait essentiellement via les PNN.

La forme retard est d'utilisation plus pratique, notamment en ambulatoire, mais elle implique la délivrance d'une dose maximale d'emblée, contrairement aux formes quotidiennes que l'on peut suspendre dès l'objectif leucocytaire atteint ou si apparition de douleurs osseuses liées à un excès de stimulation.

De plus, le coût de la forme retard est environ deux fois plus élevé que celui des formes à injection quotidienne (35).

Par ailleurs, il existe pour certaines molécules des biosimilaires (par ex. le Zarzio, bio-similaire du filgrastim) dont la prescription est maintenant préférée, ayant pour principal avantage un coût moindre, pour une efficacité similaire.

La posologie des formes quotidiennes est d'une injection par jour (dose de 5µg/kg/jour par ex. pour le filgrastim) débutée, selon les protocoles de recherche clinique, à J+6 et à poursuivre jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le taux soit revenu à une valeur supérieure à 2000/mm³. La durée moyenne de traitement de ces formes quotidiennes est de 5,5 jours (36).

La forme retard est une injection unique réalisée à J+2, et couvrant théoriquement 12 jours.

Le profil des effets secondaires des G-CSF est essentiellement composé de douleurs musculo-squelettiques et/ou articulaires.

En septembre 2013, l'Agence Française du Médicament a alerté les professionnels de santé (37), sur des cas rapportés de syndrome de fuite capillaire imputés à l'utilisation de G-CSF. Le syndrome de fuite capillaire, effet indésirable rare mais grave, est caractérisé par une hypotension artérielle majeure, un œdème, une hypoalbuminémie et une hémococoncentration.

1.2.1.2. Usage en prophylaxie secondaire

Les G-CSF sont utilisés en prophylaxie secondaire lorsque la cure précédente a entraîné une NF ; et/ou un évènement neutropénique entraînant une diminution de la dose-intensité et/ou dose-densité, préjudiciable pour la survie sans maladie et la survie globale du patient (38).

S'il n'y a ni diminution de la dose ni évènement neutropénique fébrile après un épisode de neutropénie post-chimiothérapie, il faut redéfinir le risque aplasiant comme en prophylaxie primaire.

1.2.2. Traitements antibactériens prophylactiques

Pendant plusieurs années un traitement antibiotique prophylactique, surtout par fluoroquinolones, a été utilisé pour la prévention des épisodes neutropéniques fébriles chez les patients sous chimiothérapie. Certaines études (39–41), ainsi qu'une méta-analyse publiée en 2012 (42), retrouvent un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues et le risque de décès dû à une infection.

Néanmoins, compte tenu du haut risque d'émergence de bactéries multi-résistantes avec l'utilisation des fluoroquinolones, les guidelines actuelles recommandent de limiter l'utilisation de l'antibiothérapie prophylactique par fluoroquinolones.

Une prophylaxie par fluoroquinolones pourrait donc en théorie être proposée chez les patients à haut risque, avec une neutropénie attendue profonde (≤ 100 cellules/mm³) et longue (> 7 jours) p.ex. dans le cas de chimiothérapie pour le traitement des leucémies aiguës ou dans le contexte de transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (33,43,44). En pratique, cette prophylaxie est peu voire pas utilisée en raison du risque élevé de sélection de BMR.

1.2.3. Traitement prophylactique pour la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*

La pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* est une complication à haut risque de mortalité chez les patients immunodéprimés, surtout en cas de lymphopénie. Il est donc essentiel de réaliser un dosage de lymphocytes CD4 avant et pendant le traitement par chimiothérapie afin d'en évaluer le risque.

Une étude prospective française étudiant les facteurs favorisant de la pneumocystose chez les malades immunodéprimés VIH négatifs mentionne la nécessité de prendre en compte la maladie sous-jacente, les traitements immunosuppresseurs et le chiffre de lymphocytes totaux dans la décision de mise en place d'une prophylaxie (45).

Les recommandations actuelles proposent la mise en place d'une prophylaxie chez les patients hématologiques dans les situations suivantes (46–48) :

- leucémie aiguë ou lymphome ;
- chimiothérapie immunosuppressive (notamment à base d'analogues des purines) ;
- traitement par des anticorps monoclonaux ;
- autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- patients ayant reçu plusieurs lignes de traitements chimiothérapeutiques ;
- patients avec un taux de lymphocytes CD4 < 200 cellules/ μ L (avant la réalisation de la chimiothérapie, ou pendant celle-ci) ;
- corticothérapie prolongée et/ou à haute dose (dose de corticoïdes équivalente à 6-25 mg de prednisolone par jour ou $\geq$ 4mg de dexaméthasone par jour pour une durée $\geq$ 4 semaines).

Concernant les patients d'oncologie, des infections à *Pneumocystis jirovecii* ont été signalées chez des patients recevant différents schémas de chimiothérapie. Cependant il existe très peu de données dans la littérature suggérant une efficacité clinique de l'utilisation systématique d'une prophylaxie vis-à-vis de *Pneumocystis jirovecii*. Dans le contexte de chimiothérapie pour des tumeurs solides une prophylaxie est recommandée en cas de chimiothérapie associée à une corticothérapie à hautes doses (équivalente 16-25 mg de prednisolone ou $\geq$ 4mg de dexaméthasone/jour pour une durée $\geq$ 4 semaines) ou dans le contexte des tumeurs cérébrales, en particulier si un traitement par temozolomide ou par irradiation est réalisé (47,48).

Actuellement le traitement prophylactique de première intention de la pneumocystose est le triméthoprim/sulfaméthoxazole (soit 160 + 800 mg par jour per os, soit 80 + 400 mg par jour per os, soit 160 + 800 mg per os trois fois par semaine). En cas d'intolérance un traitement par dapson (100mg par jour per os), ou par aérosol

de pentamidine (300mg toutes les 4 semaines) ou atovaquone (1500mg par jour per os) est proposé (46–48).

1.2.4. Traitement antiviral prophylactique

Un traitement antiviral par valaciclovir (500mg per os une ou deux fois par jour) ou famciclovir, afin d'éviter les réactivations HSV et VZV est recommandé pour les patients avec une hémopathie maligne, HSV ou VZV séropositifs (ou ayant des antécédents cliniques d'infection à HSV et/ou VZV), dans les situations suivantes (44,49–52):

- leucémie aiguë ;
- transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques ;
- traitement par inhibiteurs du protéasome et traitement par analogues de purine ;
- si présence de facteurs de risque tels qu'un traitement de 2^{ème} ligne, un traitement prolongé par corticoïdes, CD4<50/μl, âge > 65 ans, taux de neutrophiles < 1G/L).

L'utilisation d'une prophylaxie dans le cadre d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques est controversée mais la plupart des centres utilisent une prophylaxie par valaciclovir dans ce contexte.

Un traitement antiviral pour éviter une réactivation d'une hépatite B ancienne, est recommandé chez les patients avec une hémopathie maligne à haut risque, dans les situations suivantes : lymphome, traitement par anthracyclines, corticothérapie à hautes doses, ou anticorps monoclonaux, CD4<50/μl, âge > 65 ans et stade avancé de la maladie (43,53).

Le taux de réactivation décrit chez les patients oncologiques étant inférieur à 1 %, ils ne sont pas concernés par cette prophylaxie antivirale.

1.2.5. Traitement antifongique prophylactique

Une prophylaxie antifongique pour les infections à *Candida* est recommandée chez les patients à haut risque d'infection invasive (transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, traitement intensif pour une leucémie aiguë, neutropénie

profonde ≥ 7 jours et mucite (43,44). Le traitement par fluconazole (400mg par jour per os) est le gold standard depuis plusieurs années (10).

Un traitement par posaconazole est indiqué en prophylaxie contre les infections à *Aspergillus* (10,43,44).

1.2.6. Mises à jour vaccinales

Le Haut Conseil de la Santé Publique a émis en 2012 un rapport (54) concernant notamment la vaccination des patients traités par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.

Il est recommandé de mettre à jour si possible les vaccinations **avant de débiter la chimiothérapie** (cette dernière entraînant une déplétion lymphocytaire pendant la durée du traitement et les mois suivants)

Les vaccins recommandés sont les vaccins du calendrier vaccinal et les vaccins grippe et pneumocoque.

Les mises à jour vaccinales recommandées concernant **les vaccins inactivés** sont les suivantes :

- **Le pneumocoque (vaccination fortement recommandée) :** en cours de chimiothérapie : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la première injection.
- **La Grippe saisonnière (vaccin injectable) :** une injection annuelle à l'automne (à défaut pendant la période épidémique) pendant ou après la chimiothérapie. La réponse immunitaire est par ailleurs meilleure lorsque la vaccination est réalisée entre deux cures de chimiothérapie plutôt qu'au cours de la cure elle-même (55).
Le vaccin vivant nasal est, de par son caractère vivant, contre-indiqué.

Ces deux vaccinations peuvent être réalisées en même temps.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant la chimiothérapie et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de cette dernière.

Il est par ailleurs également recommandé la mise à jour des vaccinations de l'entourage proche des patients.

1.3. Bonnes pratiques concernant la prise en charge de la neutropénie fébrile

1.3.1. Gestion de la neutropénie fébrile au domicile

1.3.1.1. Conseils aux patients à risque de neutropénie

Il n'existe pas de recommandations de niveau international ou national sur le sujet, seulement des attitudes locales.

Au CHD Vendée, il est donc d'usage :

En premier lieu, d'informer le patient des effets secondaires de la chimiothérapie (et donc du risque de neutropénie fébrile) lors de la consultation d'annonce. Après une cure de chimiothérapie, dans l'inter-cure à domicile, il est conseillé au patient :

- La prise de la température en cas d'apparition de symptômes infectieux ou inhabituels, de sensations fébriles, ou de frissons.
- D'éviter les lieux publics aux heures de fréquentation maximale, éviter le contact avec des personnes ayant une pathologie infectieuse en cours.
- D'éviter l'automédication de manière générale mais notamment les levures et ferments lactiques qui exposent à des risques d'infection fongique systémique par translocation digestive ou manuportée. La prise d'antalgiques antipyrétiques est réservée aux seules situations algiques.
- Le patient doit avoir en sa possession le numéro du service référent et les modalités de contact.

1.3.1.2. Prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile

Au CHD Vendée, les patients suivant une chimiothérapie, reçoivent des informations sur la conduite à tenir en cas de fièvre quel que soit le taux de PNN :

- Débuter en urgence un traitement antibiotique par l'association amoxicilline/acide clavulanique (ou clindamycine en cas d'allergie) et fluoroquinolone.
- Réaliser en urgence un bilan biologique avec NFS plaquettes (+/- CRP, ionogramme, créatininémie et hémocultures selon les praticiens).

- Consulter leur médecin traitant ou le médecin de garde, le jour même (permettant d'évaluer l'état clinique du patient, la présence ou non de signes de gravité, la possibilité de prendre l'antibiothérapie orale correctement, etc...).

Pour certains praticiens, l'ordonnance du traitement antibiotique fait état également de la nécessité de contacter systématiquement le service en cas de persistance de la fièvre au-delà de 48h d'une antibiothérapie bien conduite. Les coordonnées permettant de contacter le service à toute heure sont notées sur l'ordonnance.

A noter que la documentation sur la biologie de ville d'une neutropénie avant, ou lors de l'apparition d'un syndrome fébrile, ne modifie pas la conduite à tenir donnée au patient pour les 48 premières heures.

Nous n'avons trouvé aucune recommandation dans la littérature sur une prise en charge exclusivement ambulatoire. Dans la littérature, un traitement antibiotique oral peut être proposé chez les patients à bas risque de complications ; et une période de surveillance en milieu hospitalier est conseillée, qui varie de 4 à 48 heures, selon les auteurs (8,43,44), impliquant donc en théorie que tout patient ayant une neutropénie fébrile soit hospitalisé de première intention.

1.3.2. Gestion de la neutropénie fébrile à l'admission en hospitalisation

1.3.2.1. Examen clinique

A l'admission, une fois le diagnostic de neutropénie fébrile posé ou suspecté, le patient doit être examiné rapidement.

L'examen clinique du patient fébrile neutropénique s'attache dans un premier temps à repérer d'éventuels signes de gravité pouvant faire modifier rapidement sa prise en charge ; le délai d'initiation de l'antibiothérapie chez les patients ayant des signes de sepsis sévère ou de choc septique étant primordial, tout retard à cette initiation étant générateur d'une hausse de la mortalité.

Depuis février 2016 les concepts de sepsis et de choc septique ont été redéfinis (56) :

Le sepsis est une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection, défini soit par un score SOFA $\geq$ à 2, soit par une

augmentation de plus de 2 points de ce score si la dysfonction d'organe était présente avant l'infection. Le score SOFA est présenté en annexe 2.

Le choc septique quant à lui, est défini comme un sepsis nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne $\geq$ à 65 mmHg ; associé à une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L malgré la correction d'une hypovolémie.

Néanmoins, notre étude portant sur des séjours hospitaliers majoritairement antérieurs à février 2016, nous avons fait le choix, par simplification, de se référer aux anciennes définitions, spécifiées par les critères de Bone (57) :

Le Sepsis « non compliqué » est l'association d'une infection suspectée ou avérée et d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique, nécessitant au moins 2 critères parmi les suivants :

- une température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 35,5^{\circ}\text{C}$;
- une tachycardie > 90 bpm/min ;
- une tachypnée > 20 cycles /min ou une $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ;
- un taux de leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$.

Le Sepsis sévère est un sepsis associé à une ou plusieurs dysfonction(s) d'organe(s) parmi les suivantes :

- hémodynamique avec une pression artérielle systolique < 90 mmHg (ou diminuée de 40 mmHg) ou diastolique < 70 mmHg ou un taux de lactates > 2 mmol/L ;
- neurologique avec un score de Glasgow < 13 ;
- rénale avec une créatinémie $> 175\,\mu\text{mol/l}$ ou une oligurie < 30 mL/h ;
- respiratoire avec une $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg ;
- hépatique avec une bilirubinémie > 2 mg/dl.

Le Choc septique est un sepsis sévère avec une hypotension artérielle persistante ne répondant pas à un remplissage vasculaire adapté qualitativement et quantitativement.

Devant la présence de signes de gravité (sepsis sévère ou choc septique) un avis réanimatoire doit être demandé. Ce dernier, en partenariat avec l'hématologue ou l'oncologue, décide de la nécessité de manœuvres réanimatoires et du lieu

d'hospitalisation, notamment en regard de l'état clinique et du pronostic onco-hématologique du patient.

Par la suite, l'examen clinique s'attache à repérer tout éventuel signe clinique infectieux (33).

Les sites infectieux les plus fréquemment impliqués sont le pharynx, la cavité buccale, les poumons, le tractus digestif, le périnée, la marge anale et les plis cutanés ; ils doivent donc faire l'objet d'un examen clinique méticuleux.

Les voies centrales doivent également être l'objet d'un examen clinique rigoureux à leur abord.

En cas d'infection du cathéter (infection intra ou extra-luminale, thrombophlébite infectieuse) le patient peut présenter une induration, une chaleur, un érythème, une douleur ou une sensibilité autour de la partie proximale du cathéter, voire un écoulement purulent.

S'il s'agit d'une chambre implantable on peut aussi constater une infection de la poche d'implantation, avec présence d'un liquide infecté dans la poche du cathéter, souvent associé à des signes inflammatoires en regard de la poche d'implantation avec plus rarement une rupture et un drainage spontanés ou une nécrose de la peau (23).

La neutropénie impactant la qualité de la réponse immunitaire, certains signes infectieux classiques peuvent être atténués voire absents, le moindre symptôme, le moindre signe clinique infectieux doit donc être pris en compte dans la réflexion diagnostique et étiologique.

Par ailleurs, tout au long de l'hospitalisation, et dès l'admission, le patient neutropénique doit bénéficier de la mise en place d'un isolement protecteur.

Cet isolement est défini par l'ensemble des mesures visant à protéger le patient de toute contamination infectieuse exogène, et consiste en un isolement géographique signalisé et un isolement contact (avec gestion spécifique du matériel, des déchets, et de l'environnement...comme par exemple le port de masques, gants et surblouses au contact du malade).

Sa prescription et sa levée sont médicales et doivent être tracées dans le dossier. Il existe des mesures additionnelles à cet isolement protecteur si la neutropénie est

inférieure à 100/mm³. Les détails de cet isolement protecteur au CHD Vendée sont définis en annexe 3 par le protocole édicté par le CLIN.

1.3.2.2. Bilan paraclinique

Le bilan paraclinique initial standard hospitalier nécessite (33) :

- Des prélèvements microbiologiques systématiques :
 - Des hémocultures sur la voie périphérique avec deux paires d'hémocultures dans les premières 24 heures suivant l'apparition de la fièvre sont recommandées (58).
 - Chez les patients porteurs d'une voie veineuse centrale, il est proposé de réaliser des hémocultures « différentielles » avant l'initiation d'un traitement antibiotique ; en procédant à une désinfection appropriée préalable de la peau afin d'éviter une contamination, puis en prélevant simultanément une paire d'hémocultures par le cathéter central et une paire en périphérie, avec des volumes adéquats (≥ 20 ml) et identiques dans tous les flacons et en marquant correctement la provenance de chaque flacon. En cas de cathéter avec plusieurs lumières, il est recommandé de prélever du sang de toutes les (21,23).
 - Un ECBU.
- Un bilan biologique (NFS plaquettes, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan d'hémostase, CRP, et éventuellement albuminémie).
- Une radiographie du thorax.

Puis selon les particularités de l'examen clinique :

- Des prélèvements orientés (coproculture avec recherche de toxine de *Clostridium difficile* en cas de diarrhée, antigénurie légionnelle ou pneumocoque, sérologie chlamydia et mycoplasme, ECBC si expectorations ou pneumopathie, ponction lombaire, prélèvement nasopharyngé si syndrome grippal, ...)
- Echographie abdominale, scanner thoraco-abdominopelvien, échographie cardiaque si souffle cardiaque,
- En cas de suspicion d'une infection endo-luminale du cathéter central, un examen échodoppler (21).

1.3.2.3. Traitement antibiotique empirique

La quasi-totalité de la littérature actuelle sur le traitement antibiotique empirique divise les patients à l'admission en groupe à bas risque de complications et groupe à haut risque de complications

1.3.2.3.1. A l'admission – patient à bas risque de complications

Les patients sans comorbidités, ayant un risque de complications bas selon le MASCC score, non atteints d'une leucémie aiguë, qui sont hémodynamiquement stables avec une fonction rénale et hépatique stables, sans signes de pneumonie ou d'infection des tissus mous ni de symptomatologie neurologique, qui ne sont pas porteurs d'une sonde à demeure et chez lesquels la durée de la neutropénie estimée est inférieure à 7 jours, peuvent être traités par un traitement antibiotique oral en ambulatoire.

D'autres facteurs doivent être également pris en considération : le patient doit habiter à moins d'une heure de trajet (48km) de l'hôpital, le médecin traitant ou l'oncologue/hématologue traitant du patient acceptent une surveillance en ambulatoire, le patient est compliant concernant la prise du traitement antibiotique et le suivi ambulatoire, un membre de la famille est présent 24 heures sur 24 au domicile du patient, le patient a accès au téléphone et un transport à l'hôpital est possible (43).

Une observation d'au moins 4 heures afin de vérifier que le patient est stable et peut tolérer un traitement antibiotique oral est recommandée par certains auteurs (43). D'autres auteurs proposent un retour à domicile avec relais per os du traitement antibiotique si le patient reste apyrétique 24 heures après l'initiation d'une antibiothérapie (33,44).

Les patients doivent être de nouveau admis à l'hôpital et pris en charge comme des patients à haut risque de complications en cas de persistance ou aggravation de la fièvre 2 à 3 jours après l'initiation de l'antibiothérapie empirique, de réapparition de la fièvre, d'apparition de nouveaux symptômes ou en cas d'intolérance/impossibilité de poursuivre le traitement antibiotique oral (43,44).

Si un patient à bas risque de complications initialement, ayant débuté une antibiothérapie en ambulatoire adaptée depuis plus de 48h, se présente toujours

fébrile ou avec une détérioration de son état clinique, il est nécessaire de l'hospitaliser et de réaliser un relais antibiotique de plus large spectre par voie IV.

En pratique, au CHD-Vendée, il est admis que tout patient se présentant aux urgences avec un diagnostic de NF est hospitalisé et reçoit une antibiothérapie par bêta-lactamines par voie intraveineuse.

1.3.2.3.2. A l'admission – patient à haut risque de complications

Les patients présentant à l'admission un risque de complications élevé, soit défini par le MASCC score, soit jugé par le médecin en charge, doivent être hospitalisés pour recevoir un traitement antibiotique à large spectre (33,44,50,59–61). En dehors du MASCC score, il existe également d'autres facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation d'un patient ; une neutropénie estimée de durée prolongée (> 7 jours) et profonde (< 100 PNN/mm³), la présence de comorbidités, l'âge avancé du patient (>60 ans), l'hypotension, la présence de signes de pneumonie, l'apparition d'une douleur abdominale nouvelle, la présence de signes de mucite, des signes d'insuffisance hépatique ou rénale ou la présence de symptômes neurologiques. Ces patients doivent également bénéficier d'une prise en charge hospitalière (44).

Selon les recommandations actuelles les patients à haut risque de complications doivent donc recevoir un traitement antibiotique intraveineux à large spectre. Une monothérapie avec une bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas est recommandée en tant que traitement de première intention ; la ceftazidime, le céfépime, les carbapénèmes et la piperacilline/tazobactam font partie des antibiotiques proposés. Le choix de l'antibiothérapie doit également respecter les facteurs épidémiologiques locaux de chaque institution (33,44,59–61). Plusieurs centres n'utilisent plus la ceftazidime en raison des résistances des bactéries gram-négatif et sa pauvre activité contre les bactéries gram-positif comme les streptocoques (44). Une méta-analyse par Yahav et al (51) a noté une mortalité augmentée associée à l'utilisation du céfépime en tant que monothérapie lors de la prise en charge de la neutropénie fébrile mais n'a pas été confirmée par une analyse de la FDA ; le céfépime fait donc toujours partie des antibiotiques recommandés pour la prise en charge de l'aplasie fébrile.

1.3.2.3.3. Intérêt de l'adjonction d'un aminoglycoside

De multiples études ainsi que des méta-analyses ont démontré des taux de succès similaires des bêta-lactamines en monothérapie ou en combinaison avec un aminoglycoside (51,62–64). Un traitement antibiotique combinant une bêta-lactamine et un aminoglycoside peut être justifié : dans les hôpitaux ayant une haute incidence d'infections dues à des bactéries Gram négatif résistantes, lors de la colonisation connue par un germe résistant ou lorsqu'un patient présente des signes de gravité (sepsis sévère ou choc) (33,44,59,61).

1.3.2.3.4. Intérêt de l'adjonction d'un glycopeptide

De même, il n'existe pas d'évidence de bénéfice de l'adjonction empirique initiale d'un traitement antibiotique couvrant les staphylocoques (dorés ou coagulase négative) (51,65). Ce traitement peut être indiqué dans les situations suivantes (33,44,59,61) :

- instabilité hémodynamique ou signes de sepsis sévère ;
- suspicion clinique d'infection liée à une voie centrale ;
- signes d'infection des tissus mous ;
- signes de mucite sévère ;
- documentation radiologique d'une pneumonie ;
- hémocultures positives pour des bactéries Gram-positif avant l'identification finale et la réception des résultats de l'antibiogramme ;
- colonisation connue par *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant, entérocoques vancomycine résistants ou *Streptococcus pneumoniae* pénicilline résistant ;
- traitement prophylactique antérieur par une fluoroquinolone ;
- traitement empirique préalable par ceftazidime.

1.3.2.3.5. Identification des patients à risque d'infection à BMR

Il est primordial d'identifier les patients qui présentent des facteurs prédisposant à une infection à bactéries multi-résistantes (facteurs préalablement décrits dans le paragraphe concerné) afin d'adapter le choix de l'antibiothérapie.

Un traitement antibiotique à large spectre (p.ex. carbapénèmes) associé à un aminoglycoside peut être bénéfique chez les patients neutropéniques présentant une anamnèse d'infection ou de colonisation récente à une bactérie multi-résistante, ou un traitement récent avec un antibiotique à large spectre (15).

Le risque d'apparition de bactéries multi-résistantes pouvant augmenter avec l'utilisation prolongée de certains antibiotiques inadaptés, une désescalade thérapeutique est proposée dès que possible en fonction de la documentation bactériologique (49).

1.3.2.3.6. Autres situations nécessitant une adaptation du traitement antibiotique

En cas de signes cliniques ou radiologiques de pneumonie, un traitement antibiotique couvrant la légionellose et les bactéries atypiques (*Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*) par macrolide ou fluoroquinolone doit se discuter (33).

Une infection à *Pneumocystis jirovecii* doit être suspectée si le patient présente une polypnée et/ou une hypoxie sévère, une augmentation inexpliquée des LDH, un tableau de pneumopathie interstitielle bilatérale (images en verre dépoli très évocatrices) ; surtout s'il a été exposé à des facteurs de risque (lymphopénie chronique, corticothérapie prolongée à fortes doses, traitement immunosuppresseur, traitement par analogues de purines, absence de prophylaxie par triméthoprime/sulfaméthoxazole). Dans ce contexte un traitement par triméthoprime/sulfaméthoxazole peut être envisagé avant la réalisation d'une bronchoscopie et d'un lavage broncho-alvéolaire (33,61).

En cas de signes de méningite bactérienne, un traitement par ceftazidime associé à l'ampicilline afin de couvrir la *Listeria monocytogenes* ou un traitement par meropenem est indiqué.

En cas de suspicion d'un foyer intra-abdominal, un traitement par metronidazole couvrant les bactéries anaérobies est associé sauf si le patient est sous traitement par carbapenem ou piperacilline/tazobactame.

Enfin en cas de diarrhée, une recherche de toxine de *Clostridium difficile* dans les selles doit être réalisée, et un traitement par vancomycine orale ou metronidazole doit être administré (33).

1.3.2.4. Suspicion clinique d'une infection de cathéter

Un traitement empirique par vancomycine est recommandé, sauf pour les institutions avec présence d'un taux augmenté de SARM avec une CIM > 2µg/mL pour la vancomycine, où un traitement par daptomycine est alors préférable.

Chez les patients neutropéniques, un traitement empirique couvrant les bactéries Gram-négatif (y compris le *Pseudomonas aeruginosa*) doit également être initié (21–23). Un traitement empirique couvrant le *Candida* doit être envisagé chez les patients en état critique ou pour les patients en sepsis présentant les facteurs de risque suivants : nutrition parentérale totale, utilisation prolongée d'une antibiothérapie à large spectre, pathologie hématologique, transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide, présence de cathéter fémoral ou colonisation par *Candida* sur plusieurs sites.

1.3.2.5. Traitement antiviral empirique

En cas de signes cliniques ou biologiques d'infection virale à HSV ou VZV un traitement par aciclovir IV est indiqué.

Un traitement par aciclovir à hautes doses IV est indiqué si le patient présente des signes d'encéphalite ou de méningite virale (33,44). Un traitement par ganciclovir est indiqué en cas d'infection invasive à CMV (33,66).

Si le patient présente une symptomatologie faisant suspecter une infection à virus influenza, un frottis nasopharyngé doit être réalisé et un traitement par oseltamivir doit être rapidement initié en attendant la réception des résultats (44).

1.3.2.6. Utilisation curative des G-CSF

Il est recommandé de poursuivre lors de l'épisode de NF tout traitement par G-CSF initié en amont en prophylaxie ; sauf en cas d'utilisation d'une forme retard, où il n'est alors pas indiqué d'utiliser un traitement additionnel.

Chez les patients sans traitement prophylactique par G-CSF en aval de la dernière cure de chimiothérapie, l'utilisation à visée curative est réservée aux patients neutropéniques fébriles présentant des risques de développer une infection grave :

- durée de la neutropénie attendue supérieure à 7-10 jours ;
- neutropénie profonde (inférieure à 100/mm³) ;
- présence de signes de sepsis sévère ou de choc septique ;
- suspicion d'infection fongique ;
- suspicion de pneumopathie ;
- contexte d'infection nosocomiale ;
- pathologie initiale infectieuse ne répondant pas à l'antibiothérapie adaptée ;
- âge supérieur à 65 ans.

La dose est alors de 5 µg/kg/jour de filgrastim jusqu'à ce que les neutrophiles soient revenus à un niveau normal et stable (34).

1.3.3. Gestion de l'évolution de la neutropénie fébrile

1.3.3.1. Adaptation du traitement antibiotique

Il existe deux stratégies différentes concernant le changement du traitement antibiotique : l'escalade et la désescalade thérapeutique.

- Escalade thérapeutique (élargissement du spectre)

Elle est proposée si un patient, initialement stable, sous traitement antibiotique empirique continue à se détériorer ou si un pathogène résistant au traitement reçu est identifié. Si l'état clinique du patient s'aggrave et qu'aucun pathogène n'est identifié, il est proposé d'élargir le spectre de l'antibiothérapie empirique, de poursuivre la réalisation des hémocultures, de rechercher une infection virale ou fongique, de réaliser des galactomannanes ou des β -(1-3)-D glucan dans le sérum ainsi qu'un contrôle radiologique avec un scanner thoracique, abdominal, cérébral et des sinus (59).

- Désescalade thérapeutique

Chez les patients présentant initialement des signes de gravité avec une stabilisation ultérieure, il n'est pas recommandé de changer le traitement antibiotique à large spectre si les prélèvements microbiologiques restent négatifs.

En revanche, lorsqu'une antibiothérapie à large spectre a été instaurée (en raison d'une colonisation connue avec une bactérie multi-résistante) chez un patient stable initialement sur le plan clinique, une désescalade avec restriction du spectre peut être envisagée avec (59):

- Arrêt d'aminoglycoside, quinolone, colistine si ces antibiotiques étaient donnés en association.
- Restriction du spectre avec par exemple changement d'une carbapénème pour la cefepime ou la piperacilline/tazobactam.

1.3.3.2. Durée de l'antibiothérapie

Concernant l'arrêt du traitement il existe des recommandations différentes selon la sortie ou non d'agranulocytose et l'identification ou non d'un foyer infectieux. En général, le traitement antibiotique peut être arrêté si le patient est sorti d'agranulocytose, est asymptomatique et apyrétique depuis au moins 48 heures et si les prélèvements microbiologiques sont négatifs (33,44).

Si le patient est toujours neutropénique, n'a pas eu de complications et est apyrétique depuis 5 à 7 jours, le traitement antibiotique peut être arrêté. Dans certains cas à haut risque (leucémie aiguë ou dans les suites d'une chimiothérapie à hautes doses), il est proposé de poursuivre le traitement antibiotique pendant au moins 10 jours ou jusqu'à la sortie d'agranulocytose (33).

Certains auteurs (59) proposent un arrêt du traitement antibiotique indépendamment de la sortie ou non de l'agranulocytose chez les patients hémodynamiquement stables depuis leur admission, sans foyer identifié, apyrétiques depuis au moins 48 heures et ayant reçu un traitement antibiotique intraveineux pour au moins 72 heures. Si un arrêt du traitement est décidé dans ce contexte, le patient doit rester hospitalisé pour observation au moins 24 à 48 heures. En cas de réapparition de la fièvre, il est

recommandé de réaliser à nouveau des prélèvements microbiologiques et de réinstaurer un traitement antibiotique.

Dans le cas d'une infection documentée, la durée du traitement dépend de l'agent microbiologique identifié et le site de l'infection ; une antibiothérapie adaptée est proposée au moins jusqu'à la sortie d'agranulocytose ($\text{PNN} \geq 500 \text{ cellules/mm}^3$) (44).

1.3.3.3. Infection du cathéter et indications de retrait de la VVC

L'utilisation d'un traitement antibiotique type lock peut permettre de conserver le cathéter malgré l'infection. Les principaux traitements antibiotiques qui peuvent être utilisés sont la vancomycine, la daptomycine, la teicoplanine, l'amikacine et la gentamicine (21,23,67–69).

Il est indiqué de procéder à une ablation du cathéter infecté, si l'état clinique du patient se détériore, en cas de sepsis ne répondant pas au traitement, d'hémocultures positives persistantes malgré une antibiothérapie adaptée, de complications sévères (endocardite, thrombophlébite septique, formation d'abcès ou d'ostéomyélite), ou s'il s'agit de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* ou *Candida* (21,23).

1.3.3.4. Conduite à tenir si persistance de la fièvre

La fièvre persistante ne justifie pas à elle seule une escalade thérapeutique.

Lorsque celle-ci est persistante au-delà de 48 heures, il est indiqué de poursuivre le traitement à l'identique si le patient est stable. Chez les patients hémodynamiquement instables, le spectre est élargi (carbapénème associé à un glycopeptide par ex.).

Toute fièvre persistante qui se prolonge doit amener à des examens cliniques répétés et approfondis ainsi qu'à de nouveaux prélèvements microbiologiques voire des examens iconographiques à la recherche d'un foyer profond (imagerie abdomino-pelvienne, échographie trans-thoracique...).

Un traitement antifongique empirique ainsi que des investigations à la recherche d'une infection fongique invasive doivent être réalisés en cas de persistance de la fièvre au-delà de 4 à 7 jours, surtout pour les patients pour lesquels la durée de la neutropénie est supérieure à 7 jours (10,44).

1.3.3.5. Traitement antifongique empirique

La mise en place d'un traitement antifongique n'est recommandée lors de la présentation initiale d'une neutropénie fébrile que si le patient présente des signes cliniques ou radiologiques d'infection fongique. Il doit être envisagé en cas de fièvre persistante associée à une détérioration clinique malgré un traitement antibiotique adapté. Les patients en neutropénie profonde (<100 cellules/mm³) et prolongée (>10 -15 jours) présentent un risque particulièrement élevé d'infection (10,44).

Une infection fongique à *Candida* doit être suspectée en cas de fièvre persistante avec détérioration de l'état du patient, sans foyer clinique ou radiologique évident et sans agent microbiologique identifié. Dans ce contexte un traitement par caspofungine ou micafungine est indiqué en traitement empirique (10,44,70).

Le scanner thoracique peut orienter le diagnostic vers une aspergillose invasive en cas de signes radiologiques typiques. En cas de présence d'infiltrats non typiques d'infection à *Pneumocystis jirovecii* ou bactérienne, un traitement antifongique contre les champignons filamenteux doit également être envisagé (66). Le dosage des galactomannanes dans le sérum doit alors être pratiqué, ainsi qu'une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire et dosage des galactomannanes sur le LBA (33,66). Dans ce contexte, un traitement par voriconazole ou isavuconazole est indiqué (10,44,66,70).

Concernant l'interprétation du résultat de galactomannanes dans le sérum, il est important de prendre en compte la possibilité de faux positifs, surtout si le patient est sous traitement antibiotique par piperacilline/tazobactam (probablement due à l'utilisation de *Penicillium sp.* lors de la synthèse de cet antibiotique).

En cas de suspicion de mucormycose (zygomycose) le traitement indiqué est un traitement antifongique (amphotéricine B liposomale ou une combinaison d'amphotéricine B liposomale et caspofungine ou d'amphotéricine B liposomale et posaconazole) associé si possible à un traitement chirurgical (66,70).

La neutropénie fébrile reste donc une urgence diagnostique et thérapeutique, dont la prise en charge est surtout bien codifiée pour les patients déjà hospitalisés ou admis en hospitalisation pour ce motif. Néanmoins, les

médecins hospitaliers qui accueillent ce type de patients, quand l'hospitalisation ne se fait pas directement dans un service d'onco-hématologie ou d'infectiologie, peuvent méconnaître les spécificités de cette prise en charge. Il convient qu'il existe au sein de l'hôpital un référentiel « simplifié » pour la gestion des neutropénies fébriles, accessible à tous rapidement.

Par ailleurs, de par le développement croissant de la prise en charge des patients d'onco-hématologie dans des structures ambulatoires type « Hospitalisation De Jour », cette complication survient de plus en plus fréquemment quand le patient est à son domicile, impliquant alors, au côté des onco-hématologues et infectiologues, le médecin généraliste et le médecin urgentiste.

Mieux codifier la prise en charge ambulatoire des patients présentant à domicile une fièvre dans les suites d'une chimiothérapie, afin d'identifier le plus vite possible les patients nécessitant d'être hospitalisés, est un défi majeur en termes de qualité des soins et d'économie de santé.

2. OBJECTIF

L'objectif de notre étude est :

- De rapporter les particularités épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et évolutives des patients adultes traités par chimiothérapie dans le service d'onco-hématologie du CHD de la Roche sur Yon et admis en hospitalisation pour neutropénie fébrile objectivée en ambulatoire.
- D'étudier la conformité de leur prise en charge avec les recommandations déjà publiées.
- D'étudier la conformité de leur prise en charge avec les référentiels de bonnes pratiques édités au sein du CHD-Vendée.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle, monocentrique, des épisodes de neutropénies aiguës fébriles chimio-induits, survenant chez des patients adultes, en cours de traitement pour une pathologie hématologique ou néoplasique dans le service d'onco-hématologie du centre hospitalier départemental de Vendée ; épisodes diagnostiqués en ambulatoire et conduisant ces patients en hospitalisation.

3.2. Matériels

3.2.1. Critères d'inclusion

- Patients adultes, suivis et traités par chimiothérapie dans le service d'onco-hématologie du CHD de la Roche sur Yon.
- Neutropénie objectivée en ambulatoire par le biais d'un examen biologique sanguin réalisé dans l'intercure avant l'hospitalisation.

- Fièvre objectivée à domicile par le patient lui-même ou par tout personnel de soins consulté par le patient.
- Les patients présentant plusieurs épisodes de neutropénies fébriles différents sur la période du recueil de données ont été acceptés dans l'inclusion. Chaque épisode étant alors traité séparément, en dehors des caractéristiques épidémiologiques propres au patient.

3.2.2. Critères d'exclusion

- Tout patient dont la fièvre était constatée seulement lors de l'admission à l'hôpital ou en cours d'hospitalisation.
- Tout patient pour lequel le diagnostic de neutropénie n'a pas été fait en ville avant l'admission à l'hôpital.
- Tout patient présentant une neutropénie préalable à la dernière cure de chimiothérapie.

3.2.3. Extraction informatique

Le recueil de données a porté sur la période du 01 janvier 2013 au 15 octobre 2016.

L'extraction informatique des épisodes de soins a été réalisée par requête informatique dans le PMSI avec les codes CIM-10 suivants (diagnostic principal et diagnostic associé) :

- Agranulocytose D70
- Aplasies médullaires médicamenteuses D61.1
- Aplasie médullaire due à d'autres agents externes D 61.2
- Autres aplasies médullaires précisées D61.8
- Aplasie médullaire, sans précision D61.9.

Sur les dossiers provenant de cette extraction informatique, nous avons alors procédé à la sélection des épisodes de soins selon les critères d'inclusion et d'exclusion cités

préalablement, et donc retenus les dossiers sur le critère « présence d'une fièvre et documentation d'une neutropénie avant admission à l'hôpital ».

3.3. Méthodes

3.3.1. Conformité de la prise en charge par rapport aux recommandations

3.3.1.1. Recommandations choisies

Pour chaque épisode de neutropénie fébrile, nous avons donc souhaité étudier la conformité de la prise en charge au regard des recommandations actuelles en vigueur lorsqu'elles existaient, et à défaut au regard des bonnes pratiques locales.

Nous avons donc, pour chaque étape de la prise en charge du patient, résumé la prise en charge « optimale », nous permettant ainsi de recueillir les variables correspondantes dans chaque dossier.

3.3.1.1.1. Prise en charge optimale en amont de l'épisode de neutropénie fébrile

La prise en charge optimale en amont de toute neutropénie fébrile repose dans un premier temps sur une prévention adaptée des complications de type neutropénie fébrile par :

- Une consultation d'annonce systématique avec l'explication des effets secondaires de la chimiothérapie au patient et au médecin traitant par le médecin référent, et la remise des ordonnances à réaliser en cas d'état fébrile.
- Une information écrite au médecin traitant du patient concernant les modalités de prise en charge en cas d'un état fébrile.
- Une prophylaxie primaire par G-CSF lorsqu'elle est nécessaire, lors d'une chimiothérapie à risque aplasiant :
 - supérieur à 20% ,
 - intermédiaire entre 10 à 20% avec présence de facteurs de risque personnels du patient appartenant aux groupes « important » et « accru de niveau de preuve I-II » ,

en optant de préférence pour la prescription d'un biosimilaire en termes d'économie de santé.

- Une prophylaxie anti-infectieuse adaptée aux recommandations.
- Des vaccinations à jour, notamment anti-grippale et anti-pneumococcique.

3.3.1.1.2. Prise en charge optimale de l'état fébrile et de la neutropénie fébrile en amont de l'hospitalisation

En ce qui concerne la prise en charge de la fièvre post-chimiothérapeutique et la prise en charge de la neutropénie fébrile en amont de l'hospitalisation, devant l'absence de recommandations de haut niveau de preuve, nous n'avons pas « défini » de conduite optimale.

Nous nous sommes seulement attachés à vérifier la bonne conformité de l'antibiothérapie débutée en ambulatoire.

3.3.1.1.3. Prise en charge optimale à l'admission hospitalière

A l'admission, la prise en charge correcte du patient repose sur :

- La traçabilité de l'examen clinique d'admission qui doit permettre de retrouver la présence ou non de signes de gravité (avec appel du réanimateur le cas échéant), la présence ou non d'une VVC avec d'éventuel(s) signes locaux d'infections retrouvés.
- La traçabilité de tout patient « à risque BMR » dans l'observation initiale.
- Le bilan complémentaire retrouvant le bilan standard préalablement décrit (biologie, hémocultures (différentielles si présence de VVC), ECBU, radiographie thoracique) ainsi que le bilan orienté selon l'examen clinique.
- La traçabilité des prescriptions retrouvant : la notion d'isolement protecteur prescrit médicalement, l'antibiothérapie choisie adaptée aux recommandations, la prescription ou non de G-CSF (relais d'une prescription déjà débutée au domicile ou initiée aux urgences).
- Nous avons considéré comme antibiothérapie adaptée :
 - Chez les patients à bas risque de complications, ne présentant pas de signes de gravité : un traitement per os par amoxicilline/acide clavulanique + fluoroquinolone (ou en cas d'allergie à la pénicilline

clindamycine + fluoroquinolone), ou un traitement intraveineux par céfépime, carbapénème, pipéracilline/tazobactam ou ceftazidime.

- Chez les patients à haut risque de complications, ne présentant pas de signes de gravité : un traitement intraveineux par céfépime, carbapénème, pipéracilline/tazobactam ou ceftazidime.
- Chez les patients à haut risque de complications, présentant des signes de gravité : un traitement intraveineux par céfépime, carbapénème, pipéracilline/tazobactam ou ceftazidime en association avec un aminoglycoside.

3.3.1.1.4. Prise en charge optimale lors de l'évolution du patient

La prise en charge adaptée les jours suivants l'admission repose sur :

- La réévaluation du patient et des thérapeutiques prescrites à 48H de l'admission ;
- l'adaptation du traitement antibiotique empirique, puis l'adaptation en fonction de l'éventuelle documentation ;
- la répétition voire l'élargissement du bilan complémentaire en cas de persistance de la fièvre ;
- une durée d'antibiothérapie adaptée au contexte ;
- un traitement par G-CSF curatif si indication.

3.3.1.1.5. Prise en charge ultérieure du patient

L'Indication de G-CSF secondaire lors de la cure de chimiothérapie ultérieure

3.3.2. Variables recueillies

Une fois l'inclusion des épisodes de soins réalisée, et en fonction de la définition des pratiques optimales, nous avons recueilli pour chaque dossier sélectionné les variables suivantes :

3.3.2.1. Variables concernant la période en amont de l'épisode de neutropénie fébrile

- L'âge et le sexe du patient
- Le statut familial
- Les comorbidités notables et la présence de matériel endogène
- La notion d'allergie connue antérieurement
- Les variables concernant la pathologie hématologique ou cancéreuse du patient :
 - Le nombre de ligne(s) de traitement,
 - Le type de traitement actuel avec l'incidence de neutropénie fébrile,
- Le PS et l'IMC du patient à la date de la dernière cure
- Les antécédents de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'infection dans les trois derniers mois
- L'information donnée au patient lors de la consultation précédant le début du protocole de chimiothérapie :
 - Explications tracées des effets secondaires,
 - Remise de documents écrits au patient,
 - Envoi de documents au médecin traitant,
 - Traçabilité des ordonnances remises au patient.
- L'antibioprophylaxie et les traitements antiviraux prescrits
- Les vaccinations préconisées
- La prescription de G-CSF prophylactique.

3.3.2.2. Variables concernant la prise en charge en amont en ambulatoire

- Le recours au médecin traitant : contact téléphonique ? consultation ?
- L'antibiothérapie débutée en ambulatoire, depuis combien de temps ?

3.3.2.3. Variables concernant l'admission en hospitalier

- Qui adresse le patient ?

- Dans quel service ?
- Motif d'admission du patient ?
- L'examen clinique à l'admission, avec présence de signes de gravité ou non
- La présence ou non d'une VVC, de quel type, est-elle examinée lors de l'examen d'admission ?
- La présence d'un foyer infectieux clinique
- La traçabilité de la prescription médicale de l'isolement
- Le Bilan biologique réalisé à l'admission
- La réalisation d'hémocultures, et d'hémocultures différentielles si présence d'une VVC
- La réalisation d'un ECBU
- Les examens iconographiques réalisés
- Le calcul rétrospectif du MASCC score à l'admission
- Le traitement antibiotique instauré
- La prescription de G-CSF : si G-CSF prescrit, est-ce la poursuite d'une prescription instaurée avant hospitalisation ou une initiation ?
- Avis spécialisé demandé avec précision de la spécialité.

3.3.2.4. Variables concernant l'évolution

- Le service d'hospitalisation d'aval ?
- Sur le plan infectieux
 - Documentation du germe incriminé avec précision du site de documentation
 - Ablation de la voie centrale
 - Demande d'avis infectieux
 - Modification du traitement antibiotique empirique et ses raisons
 - Examens complémentaires réalisés pendant l'évolution

- Durée du traitement antibiotique
- Sur le plan hématologique
 - Durée de la neutropénie
 - Indication d'instauration d'un traitement G-CSF à visée curatif
- Conséquences de l'épisode d'aplasie fébrile sur la poursuite de la prise en charge : report de la cure suivante, diminution de doses, instauration de GCSF pour la prochaine cure, ...
- Durée d'hospitalisation
- Statut du patient à la fin de l'épisode d'aplasie fébrile
 - Vivant, décédé, cause du décès

Les données du recueil sont majoritairement retrouvées à l'aide du dossier informatisé du patient, sur le serveur du CHD : nous avons principalement utilisé pour se faire les observations du service des urgences, les comptes rendus d'hospitalisation et de consultations des différents services, les différents résultats des biologies ambulatoires et hospitalières.

Les prescriptions de chimiothérapie, d'antibiothérapie et les ordonnances de sortie sont retrouvées, soit dans le dossier informatisé, soit dans les dossiers papiers des archives du CHD.

L'ensemble des données est recueilli, saisi informatiquement et anonymisé pour analyse.

4. RESULTATS

Sur la période étudiée du 1er janvier 2013 au 15 octobre 2016, l'extraction informatique selon les codes diagnostiques préalablement décrits permet d'isoler **1288 épisodes de soins**.

Après étude des dossiers correspondants, et au regard des critères d'inclusion définis, **74 épisodes de soins sont inclus au total, concernant 65 patients**.

4.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

Soixante-quatorze épisodes neutropéniques fébriles sont donc inclus, intéressant 65 patients différents.

Certains patients présentent ainsi plusieurs épisodes de NF pendant la période d'étude, cinq patients présentent deux épisodes, deux patients présentent trois épisodes. Les épisodes récidivants concernant ces patients représentent 12 % de l'échantillon total.

Concernant les caractéristiques générales propres aux patients (âge, sexe, allergie, comorbidités, statut familial, pathologie oncologique ou hématologique sous-jacente et matériel endogène) nous avons analysé nos résultats sur un effectif de 65 patients.

Par la suite, nous avons analysé nos données sur l'effectif de 74 épisodes de NF.

Parmi les 65 patients, 30 patients (46%) présentent une pathologie oncologique et 35 patients (54 %) présentent une pathologie hématologique.

Trente-deux épisodes de NF (43%) se sont développés chez les patients d'oncologie, 42 (57%) chez des patients d'hématologie.

La moyenne d'âge de la population à l'étude est de 62 ans avec des extrêmes de 20 à 86 ans et un sexe ratio M/F est de 0.91.

En oncologie, les pathologies les plus fréquentes sont le cancer du sein (27%), les cancers digestifs (20%), le cancer du poumon (13%). En hématologie, les pathologies les plus fréquentes sont le lymphome non hodgkinien B de haut grade (26%), la

maladie de Hodgkin (17%), les LLC/lymphomes non hodgkiniens lymphocytiques (17%) et le myélome multiple (12%).

Quarante-sept patients (72%) présentent des comorbidités significatives.

Les pathologies cardiovasculaires sont les plus fréquentes (63% des patients), incluant un patient transplanté cardiaque atteint d'un lymphome du manteau, puis viennent le diabète (9%) et les pathologies génétiques (6%).

Les pathologies génétiques représentées sont : une trisomie 21 (patient atteint d'un carcinome mixte testiculaire non séminomateux), une dystrophie musculaire de Becker (patient atteint d'un séminome rétro-péritonéal primitif), une maladie de Charcot-Marie-Tooth (patient atteint d'un carcinome épidermoïde du cardia) et une maladie de Strumpell-Lorrain (patient atteint d'un lymphome B de haut grade).

La présence d'un autre cancer est décrite dans 8% des cas. Les pathologies respiratoires, rénales et hépatiques chroniques représentent respectivement 5%, 3% et 3% des comorbidités décrites.

La présence d'un matériel endogène est retrouvée chez 9 patients (14%) ; il s'agit principalement de matériel orthopédique (6 patients).

Une allergie à un antibiotique est décrite chez 6 patients (9%). Pour tous ces patients il s'agirait d'une allergie à la Pénicilline (dont 4 sans documentation avérée de l'allergie retrouvée dans les dossiers).

Onze patients (17%) vivent seuls à leur domicile (d'une moyenne d'âge de 54 ans). Pour 12 patients (18%) nous n'avons pas retrouvé de renseignements permettant de connaître l'environnement familial.

Les différentes pathologies ainsi que les différentes caractéristiques épidémiologiques de la population sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques		Nombre (%)
Âge (en années)	Moyenne	62
	Médiane	65
	Âges extrêmes	[20 – 86]
Sexe	Ratio M/F	0.91
Type de cancer	Oncologie	30 (46 %)
Nombre de patients (%)	Cancer mammaire	8
	Cancer pulmonaire	4
	Cancer gastrique	3
	Cancer colique	3
	Cancer du col utérin	2
	Cancer vésical	2
	Neuroendocrinien	2
	Carcinome/sarcome rétro-péritonéal	2
	Cancer testiculaire	1
	Cancer ORL	1
	Cancer de l'ovaire	1
	Glioblastome	1
	Hématologie	35(54%)
	Lymphome B de haut grade	9
	LLC/lymphome lymphocytaire	6
	Lymphome de Hodgkin	6
	Myélome multiple /leucémie à plasmocytes	4
	Lymphome folliculaire	3
	Leucémie à tricholeucocytes	2
	Lymphome du manteau	2
	Lymphome de Burkitt	1

	Maladie de Waldenstrom	1
	Lymphome de la zone marginale	1
Comorbidités	Hypertension artérielle	25 (38 %)
Nombre de patients (%)	Cardiopathie	16 (25 %)
	Diabète	6 (9 %)
	Autre néoplasie concomitante	5 (8 %)
	Maladies génétiques	4 (6 %)
	Pathologie respiratoire chronique	3 (5 %)
	Pathologie thyroïdienne	3 (5%)
	Hépatopathie	2 (3%)
	Pathologie neurologique	2 (3%)
	Pathologie rénale	2 (3%)
	Splénectomie	1 (1%)
Allergie aux antibiotiques	Pénicillines	6 (9%)
Nombre de patients (%)		
Matériel endogène	Tout matériel endogène	9
Nombre de patients (%)	Matériel orthopédique	6
	Valve cardiaque	2
	Pace maker	1
Statut familial	Seul au domicile	11 (17 %)
Nombre de patients (%)	Non renseigné	12 (18%)

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

M : Masculin

F : Féminin

Il existait un antécédent de neutropénie pour 49 (66%) épisodes, dont 27 épisodes de neutropénie fébrile. Un antécédent de NF est donc retrouvé pour 36 % de l'effectif. Il est à noter que 20 % des épisodes de NF étaient précédés d'un épisode infectieux dans les 3 derniers mois.

Soixante épisodes de NF (81%) concernent des patients porteurs d'une VVC, les PAC étant les plus représentés (68%).

Lors de la réalisation de la cure de chimiothérapie précédant l'épisode de NF, la majorité des patients (58%) avaient un IMC normal, 38% un IMC supérieur à la normale, et seuls 4% des patients avaient un IMC inférieur à la normale. Cinquante épisodes (68%) retrouvent un Performans status de 0-1 et 23 (31%) un Performans status de 2-3. Le Performans status n'est pas connu pour un seul épisode de la cohorte.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Antécédents de neutropénie, présence de VVC, IMC et PS

Antécédents	Neutropénie	49 (66%)
	Neutropénie fébrile	27 (36%)
Nombre d'épisodes (%)	Episode infectieux dans les 3 derniers mois	15 (20%)
VVC	VVC (PAC + Picc line)	60 (81%)
Nombre d'épisodes (%)	PAC	41 (68%)
	Picc line	19 (32%)
IMC	Normal (18.5-25)	43 (58%)
Nombre d'épisodes (%)	Supérieur à 25	28 (38%)
	Inférieur à 18.5	3(4%)
Performans Status	0	18 (24%)
Nombre d'épisodes (%)	1	32 (43%)
	2	19 (26%)
	3	4 (5%)
	NR	1 (1%)

IMC : Indice de masse corporelle

NR : Non renseigné

PAC : Port-à-cathéter

PS : Performans status

VVC : Voie veineuse centrale

4.2. Etude de la prise en charge en amont de l'épisode de neutropénie fébrile

4.2.1. Caractéristiques des traitements chimiothérapeutiques reçus

Pour 38 épisodes (51%) la chimiothérapie à l'origine de l'épisode de neutropénie fébrile était la première ligne de traitement.

Trente-six épisodes (49%) avaient déjà été traités par une ou plusieurs ligne(s) de traitement, le nombre moyen de lignes de chimiothérapie antérieures étant de 3, allant de 1 ligne (19% de l'effectif) à 6 lignes (3%).

Les différents protocoles et lignes de traitement de chimiothérapie délivrés sont détaillés dans l'annexe 4.

La répartition entre les dossiers hématologiques et oncologiques est détaillée dans le tableau suivant.

Tableau 5. Nombre d'épisodes de neutropénie fébrile selon le nombre de lignes antérieures de traitement

Nombre de lignes antérieures de traitement	Nombre d'épisodes de neutropénie fébrile		
	Dossiers oncologiques (% dossiers onco)	Dossiers hématologiques (% dossiers hémato)	Totalité des dossiers (% totalité des dossiers)
0 (De novo)	19 (59%)	19 (45%)	38 (51%)
1	9 (28%)	5 (12%)	14 (19%)
2	0 (0%)	8 (19%)	8 (11%)
3	1 (3%)	6 (14%)	7 (9%)
4	2 (6%)	1 (2%)	3 (4%)
5	1 (3%)	1 (2%)	2 (3%)
6	0 (0%)	2 (5%)	2 (3%)

Parmi les 74 épisodes de neutropénie fébrile identifiés, le risque aplasiant dû au protocole de chimiothérapie était :

- Elevé (>20%) pour 25 épisodes (34%) dont :
 - 8 dossiers oncologiques
 - 17 dossiers hématologiques

- Intermédiaire (10 à 20%) pour 29 épisodes (39%) dont
 - 15 dossiers oncologiques
 - 14 dossiers hématologiques
- Faible (<10%) pour 20 épisodes (27%) dont
 - 9 dossiers oncologiques
 - 11 dossiers hématologiques

En hématologie, plus le traitement est aplasiant, plus le nombre d'épisodes de neutropénie fébrile est important (dans 40% des épisodes de NF de ce sous-groupe, les patients avaient reçu un traitement à risque aplasiant élevé, 33% un traitement à risque intermédiaire, et 26% un traitement à risque faible).

En oncologie, le nombre d'épisodes de NF est le plus important lors de traitement à risque intermédiaire (47 % des épisodes du sous-groupe en risque intermédiaire, seulement 25 % en risque élevé et 28% en risque faible).

La répartition du nombre d'épisodes de NF, en fonction du risque aplasiant, de la pathologie oncologique ou hématologique, et des lignes de traitements antérieures est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6. Répartition des épisodes de neutropénies fébriles selon le risque aplasiant et le nombre de lignes de traitement antérieures

		RISQUE APLASANT					
		Elevé > 20 %		Intermédiaire 10-20%		Faible < 10%	
		25		29		20	
Nombre d'épisodes de neutropénie fébrile		Oncologie	Hématologie	Oncologie	Hématologie	Oncologie	Hématologie
		8	17	15	14	9	11
Ligne(s) antérieure(s) de traitement	0	4	10	11	4	4	5
	1	3	2	4	1	2	2
	2	0	3	0	3	0	2
	3	1	1	0	3	0	2
	4	0	1	0	0	2	0
	5	0	0	0	1	1	0
	6	0	0	0	2	0	0

4.2.2. Information préalablement reçue

La traçabilité d'une fiche explicative sur les effets secondaires de la chimiothérapie remise au patient est retrouvée dans 61 % des cas **lors de la consultation d'annonce** avec le médecin référent ou l'infirmière d'annonce (48% des dossiers hématologiques et 78% des dossiers oncologiques).

Une traçabilité des informations données au patient sur les effets secondaires de la chimiothérapie est retrouvée dans 81 % des **courriers du médecin référent** lors de la consultation d'annonce (71 % des dossiers hématologiques et 94% des dossiers oncologiques), avec une description précise pour 38 % des courriers (56 % des dossiers hématologiques et 24 % des dossiers oncologiques).

La traçabilité des informations délivrées au patient concernant **la conduite à tenir en cas de fièvre** lors de l'intercure n'est retrouvée que dans 11% des courriers (17 % des dossiers hématologiques et 3% des dossiers oncologiques).

La copie informatique des ordonnances inter-cures remises au patient et à utiliser en cas de fièvre (antibiothérapie à débiter et ordonnance de bilan biologique à réaliser en cas de fièvre) est retrouvée dans 47 % des dossiers-patients (45 % des dossiers hématologiques et 50% des dossiers oncologiques).

4.2.3. Traitement prophylactique par G-CSF

Dans 43 épisodes de neutropénie fébrile (58 %), un traitement prophylactique post-chimiothérapeutique par G-CSF a été prescrit. A noter que pour un épisode le traitement n'a pas été administré mais avait été prescrit, il est donc inclus dans la cohorte d'analyse pour ce paragraphe.

Pour 36 (84%) des épisodes bénéficiant de G-CSF à visée prophylactique, il s'agit d'une forme à libération immédiate, et 27 de ces 36 épisodes (75%) reçoivent un biosimilaire.

Dans 7 épisodes (16%) une forme retard par *pegfilgrastim* est prescrite.

Prescription de G-CSF selon le risque aplasiant

Au total, nous avons identifié 51 dossiers qui avaient une indication à un traitement primaire prophylactique par G-CSF. Trente-six épisodes (71 % de conformité) ont bénéficié d'un tel traitement (45 % pour les dossiers d'oncologie et 87 % pour les dossiers d'hématologie)

- Sur les 25 dossiers dont la chimiothérapie reçue est à haut risque aplasiant, 21 patients reçoivent bien du G-CSF soit 84 % de conformité :
 - 16 dossiers sur 17 en hématologie (94% de conformité)
 - 5 dossiers sur 8 en oncologie (62% de conformité)
- Parmi les 29 dossiers présentant un risque aplasiant intermédiaire, 26 dossiers avaient une indication à une prophylaxie par G-CSF. Parmi ces 26 patients, 11 soit 42% ont bien reçu ce traitement :
 - 11 dossiers sur 14 en hématologie (79% de conformité)
 - 4 dossiers sur 12 en oncologie (33% de conformité)

Parmi les 20 dossiers présentant un risque aplasiant faible, 7 dossiers reçoivent du G-CSF (6 dossiers en hématologie et 1 dossier en oncologie) dont uniquement deux

prescriptions adaptées car instaurées en prophylaxie secondaire (soit 10% de conformité).

La répartition des prescriptions de G-CSF prophylactique selon la hauteur du risque aplasiant et la pathologie oncologique ou hématologique est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7. Répartition des prescriptions de G-CSF prophylactique selon la hauteur du risque aplasiant et la pathologie oncologique ou hématologique.

Hauteur du risque Aplasiant								
Nombre d'épisodes	Elevé		Intermédiaire avec indication G-CSF		Intermédiaire sans indication G-CSF		Faible	
	25		26		3		20	
	Oncologie	Hématologie	Oncologie	Hématologie	Oncologie	Hématologie	Oncologie	Hématologie
	8	17	12	14	3	0	9	11
Nombre de prescription de GCSF								
	21		15		0		7	
	5	16	4	11	0	0	1	6

G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factor

4.2.4. Traitement anti-bactérien et anti-viral prophylactique

Traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Pour 34 épisodes (81%) des 42 épisodes hématologiques de NF, les patients recevaient un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, par triméthoprime/sulfaméthoxazole pour 30 épisodes et par atovaquone pour 4 épisodes. La prescription était conforme aux recommandations dans tous les cas.

Nous avons également identifié 3 épisodes (soit 7%) où les patients ne recevaient pas de traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* malgré la présence d'une indication :

- 1 patient sous FCR et dexaméthasone pour une leucémie lymphoïde chronique ;
- 1 patient sous RCHOP 14 pour une rechute de lymphome B de haut grade, ayant déjà reçu une ligne antérieure de traitement ;
- 1 patient sous R-mini CHOP pour un lymphome lymphocytaire en rechute, ayant déjà reçu deux lignes antérieures de traitement.

Traitement prophylactique antiviral

Concernant le traitement prophylactique antiviral contre les réactivations de VZV et HSV, 36 (86%) des 42 épisodes hématologiques recevaient un traitement prophylactique par valaciclovir. La prescription était conforme aux recommandations pour 5 sur 36 dossiers (14%).

Nous avons identifié un seul des 6 épisodes sans traitement prophylactique (17% de non-conformité) contre la réactivation de VZV et HSV ayant une indication pour un tel traitement.

Aucun patient sous traitement pour un cancer solide n'a reçu de traitement antibiotique ou antiviral prophylactique. Aucun n'avait d'indication pour un tel traitement.

4.2.5. Vaccination

Nous disposons de très peu de données concernant la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque. Six dossiers (dont 5 concernant des patients d'hématologie) comportent une traçabilité de ces vaccinations ; 4 retracent une vaccination antigrippale et 5 une vaccination contre le pneumocoque. Ainsi, seulement 8 % des dossiers respectent les recommandations en vigueur concernant la vaccination, si l'on s'en tient à la traçabilité des vaccinations dans le dossier.

4.3. Etude de la prise en charge de l'épisode de neutropénie fébrile en amont de l'admission

4.3.1. Antibiothérapie ambulatoire

Malgré la délivrance au patient d'une ordonnance d'antibiothérapie à débiter en cas de fièvre, une antibiothérapie ambulatoire n'a été débutée que dans 28 (38%) des épisodes de NF.

- Pour 17 (61 %) épisodes les modalités de l'antibiothérapie étaient conformes (par association orale *amoxicilline/acide clavulanique* + *fluoroquinolone*).
- Pour 11 (39%) épisodes l'antibiothérapie était inadaptée :
 - monothérapie sans fluoroquinolone pour sept dossiers (25%),
 - association non conforme par l'association *pristinamycine* ou *cefprozime* + fluoroquinolone pour 4 (14%) épisodes pour lesquels les patients étaient allergiques aux pénicillines.

4.3.2. Contact avec le médecin traitant

Pour 27 épisodes (36%) les patients ont eu un contact ambulatoire préalable (consultation ou appel téléphonique) avec le médecin traitant : 17 (40%) des épisodes hématologiques et 10 (31%) des épisodes oncologiques.

Parmi ces épisodes, 22 (81%) ont eu un examen clinique, et seulement 12 (54%) d'entre eux reçoivent une antibiothérapie :

- Antibiothérapie adaptée (*amoxicilline/acide clavulanique* + *fluoroquinolone*) pour 7 épisodes.
- Antibiothérapie inadaptée pour 5 épisodes (*amoxicilline/acide clavulanique* pour trois patients, *amoxicilline* pour un patient et *cefprozime* + *fluoroquinolone* pour 1 patient allergique).

Ainsi seul 32 % des épisodes de NF pour lesquels les patients ont été examinés par leur médecin traitant arrivent en hospitalisation avec une antibiothérapie adaptée (soit 7 épisodes (9%) de l'ensemble de la cohorte).

4.3.3. Bilan biologique ambulatoire

La biologie ambulatoire étant un des critères d'inclusion, celle-ci est présente dans tous les cas.

- Un bilan par NFS plaquettes seul a été réalisé pour 25 dossiers (34%).
- Un bilan biologique complémentaire associé à la NFS plaquettes est retrouvé dans 14 épisodes (19%) comprenant au moins :
 - un ionogramme sanguin pour 10 épisodes,
 - une fonction rénale pour 11 épisodes,
 - un bilan hépatique pour 4 épisodes,
 - une CRP pour 9 épisodes.

Nous avons retrouvé 5 dossiers (7%) avec un bilan biologique associant « NFS plaq, ionogramme sanguin, fonction rénale et CRP » et 2 dossiers (3%) avec un bilan biologique associant « NFS plaq, ionogramme sanguin, fonction rénale, **bilan hépatique** et CRP ».

- Pour 35 dossiers, soit 47% de notre échantillon, les résultats de la NFS ambulatoire ont été transmis, mais nous n'avons pu retrouver de traçabilité écrite exacte concernant le reste du bilan biologique réalisé en ambulatoire.

4.3.4. Particularité des patients à épisodes multiples de NF

Nous avons identifié 7 patients (soit 11% des patients) ayant présenté plusieurs épisodes de neutropénie fébrile pendant la période étudiée ; 5 patients ont présenté 2 épisodes et 2 patients 3 épisodes.

L'âge moyen de ces patients était 52 ans (âges extrêmes : 21-72 ans) et ces épisodes intéressaient 2 patients de sexe masculin et 5 patients de sexe féminin. Trois patients présentaient des comorbidités significatives : 1 patient une HTA et un diabète, 1 patient une trisomie 21 et 1 patient une pathologie respiratoire chronique.

Cinq patients recevaient un traitement pour une hémopathie maligne :

- 1 patient pour une maladie de Waldenström ;
- 1 patient pour un lymphome de Burkitt ;
- 1 patient pour un lymphome de Hodgkin ;
- 1 patient pour un lymphome B de haut grade ;
- 1 patient pour un myélome multiple.

Deux patients recevaient une chimiothérapie pour un cancer solide :

- 1 patiente pour un cancer du sein ;
- 1 patient pour un carcinome mixte testiculaire.

Parmi les 16 épisodes de NF correspondant à ces 7 patients, nous avons retrouvé la présence d'une VVC pour 15 (94%) épisodes ; dont un PAC pour 5 épisodes et un picc-line pour 10 épisodes. Aucun patient n'était porteur de matériel endogène. Un antécédent de neutropénie a été retrouvé pour 15 (94%) épisodes, un antécédent de neutropénie fébrile pour 13 (81%) épisodes et un épisode infectieux dans les 3 derniers mois pour 8 (50%) épisodes.

Cinq patients ont présenté plusieurs épisodes de neutropénie fébrile pour la même ligne de traitement : 2 épisodes de NF pour 4 patients et 3 épisodes pour 1.

Il s'agissait de la 1ère ligne de traitement pour 3 patients, de la deuxième ligne pour un et de la sixième ligne pour un autre.

Le risque de neutropénie fébrile dû au protocole de chimiothérapie était haut pour 2 patients et intermédiaire pour 3 patients :

- Pour les 2 patients ayant reçu un traitement à haut risque de NF, les 2 avaient bénéficié d'un traitement prophylactique par G-CSF avant tous les épisodes de NF concernés.
- Pour les 3 patients qui ont bénéficié d'un traitement de chimiothérapie à risque intermédiaire :
 - 2 patients avaient une indication pour un traitement prophylactique par G-CSF : 1 patient était sous traitement prophylactique par G-CSF pour tous les épisodes inclus et 1 patient n'avait pas bénéficié d'un traitement par G-CSF lors du 1er épisode mais en avait bénéficié lors du 2ème épisode.
 - 1 patient ne présentait pas d'indication pour un traitement prophylactique par G-CSF lors du 1er épisode. Il n'avait pas reçu de G-CSF prophylactique pour le 1^{er} épisode mais en avait reçu lors du 2ème épisode.

Trois patients ont présenté deux épisodes de neutropénie fébrile lors de deux lignes de traitement différentes.

Deux patients avaient une indication pour un traitement prophylactique par G-CSF aussi bien pour le 1er que pour le 2ème épisode de neutropénie fébrile. Les deux patients étaient sous traitement prophylactique par G-CSF lors de tous les épisodes.

Un patient présentait un risque faible de neutropénie fébrile lors de 2 épisodes inclus. Un traitement prophylactique par G-CSF était instauré lors de ces deux épisodes.

Les différentes caractéristiques concernant cette population de patients sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques des patients ayant présenté plusieurs épisodes de neutropénie fébrile

	Pathologie	Episode de NF	Lignes antérieurs	Risque de NF	ATCD de neutropénie	ATCD de NF	ATCD infectieux récent	G-CSF prophylactique
Patient 1	Hématologique	1	0	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
		2	0	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
		3	0	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient 2	Hématologique	1	0	Elevé	Oui	Non	Non	Oui
		2	1	Elevé	Oui	Oui	Non	Oui
		3	1	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient 3	Oncologique	1	0	Intermédiaire	Oui	Oui	Oui	Non
		2	0	Intermédiaire	Oui	Oui	Non	Oui
Patient 4	Oncologique	1	0	Intermédiaire	Non	Non	Non	Non
		2	0	Intermédiaire	Oui	Oui	Non	Oui
Patient 5	Hématologique	1	6	Intermédiaire	Oui	Oui	Oui	Oui
		2	6	Intermédiaire	Oui	Oui	Oui	Oui
Patient 6	Hématologique	1	1	Faible	Oui	Non	Non	Oui
		2	2	Faible	Oui	Oui	Non	Oui
Patient 7	Hématologique	1	4	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
		2	5	Intermédiaire	Oui	Oui	Non	Oui

ATCD : Antécédent

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

NF : Neutropénie fébrile

4.4. Prise en charge de l'épisode de neutropénie fébrile à l'admission

4.4.1. Lieux et motifs d'admission

Services d'admission

Sur les 74 épisodes de NF étudiés :

- 50 (68 %) bénéficient d'une prise en charge initiale aux urgences ;
- 13 (18 %) bénéficient d'une prise en charge directement en service (7 en onco-hématologie, 3 en pneumologie, 2 en MPU et un en gastro-entérologie) ;
- 11 (15%) bénéficient d'une prise en charge initiale via l'HDJ d'onco-hématologie.

Qui adresse les patients ?

Vingt-trois (31%) épisodes sont adressés par leur médecin généraliste, 8 (11%) par le spécialiste en onco-hématologie ; la majorité des patients (58%) se présentent d'eux même sans avoir été adressés par un médecin.

- Parmi les 23 épisodes adressés par leur médecin traitant, 16 (70%) sont adressés aux urgences, 6 (26%) directement dans un service (4 en onco-hématologie et 2 en MPU) et 1 (4%) en HDJ.
- Parmi les 8 patients adressés par l'onco-hématologue, 4 (50%) sont adressés aux urgences, 3 (38%) directement dans le service (les 3 en pneumologie) et 1 (12%) en HDJ.
- Pour les 43 épisodes non adressés par un médecin, 31 (72%) patients se présentent spontanément aux urgences, 9 (21%) en HDJ (dont 4 convoqués pour leur cure, 4 autres convoqués pour transfusion de culots globulaires et 1 de présentation spontanée) et 3 (7%) directement dans le service hospitalier.

Motifs d'hospitalisation

Concernant les motifs pour lesquels les patients sont hospitalisés : 69% des épisodes sont adressés pour neutropénie fébrile et 12 (16%) sont adressés pour symptomatologie associée à une fièvre (malaise, AEG, dyspnée, épistaxis).

Huit (11%) épisodes ne comportent pas la notion de « fièvre » dans le motif d'admission.

Les différents motifs d'admission sont présentés au tableau 9.

Tableau 9. Motifs d'admission

Motif d'admission	Nombre de patients (%)
Neutropénie Fébrile	51 (71%)
Altération de l'état général fébrile	5 (7%)
Support transfusionnel	3 (4%)
Réalisation d'une cure de chimiothérapie	3 (4%)
Epistaxis fébrile	3 (4%)
Malaise fébrile	2 (3%)
Dyspnée fébrile	2 (3%)
Placard cutané inflammatoire	1 (1%)
Suspicion de pyélonéphrite	1 (1%)
Suspicion d'embolie pulmonaire	1 (1%)

4.4.2. Examen clinique

Présence de signes de gravité

Au total, 20 (27%) épisodes de NF présentaient des signes de gravité lors de l'admission (sepsis sévère, choc septique, confusion, détresse respiratoire, hypotension), 19 arrivent aux urgences et 1 en admission directe.

Ils représentent 38% de l'effectif passant par les urgences.

Ces 20 épisodes concernaient 12 (60%) dossiers hématologiques et 8 (40%) dossiers oncologiques.

Quatorze (70%) d'entre eux présentaient des comorbidités. Huit (40%) avaient un antécédent connu de neutropénie fébrile. Cinq (25%) épisodes concernaient des patients à épisodes multiples.

Il s'agissait de la première ligne de traitement pour 10 (50%) dossiers et de la deuxième ligne de traitement pour 4 (20%) dossiers. Le traitement était à risque aplasiant élevé pour 5 dossiers, intermédiaire pour 10 dossiers et faible pour 5 dossiers.

Une prophylaxie par G-CSF avait été instaurée pour 11 (55%) épisodes. Pour les 9 n'en recevant pas, 5 en avaient l'indication.

Parmi ces 20 dossiers :

- 5 (25 %) ont eu un examen clinique par leur médecin traitant :
 - 4 sans initiation aucune d'antibiothérapie (à noter qu'un de ces patients n'a pas été adressé aux urgences par le médecin généraliste à l'issue de la consultation, et s'est présenté de lui-même aux urgences) ;
 - 1 avec une antibiothérapie inadaptée (amoxicilline/acide clavulanique seul).
- 15 (75%) épisodes concernaient des patients n'ayant pas bénéficié d'un examen clinique par leur médecin traitant, et seulement 4 ont débuté une antibiothérapie ambulatoire (dont 3 adaptées et une inadaptée par amoxicilline/acide clavulanique seul).

Ainsi sur ces 20 dossiers, seulement 3 (15%) avaient débuté une antibiothérapie adaptée en ambulatoire.

Lors de l'admission :

- 13 se présentent d'eux-mêmes aux urgences, sans avoir été adressés par un médecin.
- 6 sont adressés par leur médecin traitant,
 - 4 ayant été examinés, adressés aux urgences
 - 2 ayant eu un contact téléphonique seul avec le médecin traitant (un adressé directement dans un service, l'autre adressé aux urgences)
- 1 adressé aux urgences par l'onco-hématologue.

Suspicion clinique de foyer infectieux

Lors de l'examen clinique initial, un foyer infectieux (soit à l'anamnèse soit à l'examen clinique) était suspecté ou identifié pour 34 épisodes de neutropénies fébriles (46%).

Parmi eux :

- 13 épisodes (38%) avec un foyer pulmonaire ;
- 6 épisodes (18%) avec un foyer cutané ;
- 5 épisodes (15%) avec un foyer digestif ;
- 5 épisodes (15%) avec un foyer urinaire ;
- 2 épisodes (6%) avec un foyer ORL ;
- 2 épisodes (6%) avec une suspicion d'infection du picc line ;
- 1 épisode (3%) avec un foyer gynécologique.

Examen de la VVC

Pour 60 épisodes (81%) les patients sont porteurs d'une VVC. Il est retrouvé une trace écrite de la présence de cette VVC à l'examen d'admission pour 26 de ces épisodes (43% de conformité), et seulement 50% d'entre eux ont une description précise de cet examen clinique.

Aux urgences, pour les 40 épisodes (80%) sur 50 pour lesquels les patients sont porteurs d'une VVC ; 21 (52%) retrouvent une trace écrite de la présence de cette VVC, dont 9 avec une description précise de son examen clinique. Dix-neuf (48%) ne comportent pas de trace de cette VVC sur l'observation d'entrée.

En admission hospitalière directe, 20 des 24 épisodes (83%) sont porteurs de VVC, 5 d'entre eux (25%) ont une trace écrite de sa présence dans l'observation d'entrée, dont 4 avec une description précise de l'examen clinique. Quinze (75%) dossiers ne tracent pas la présence de la VVC.

Isolement protecteur du patient prescrit

L'isolement protecteur est bien prescrit dans 55 épisodes (74 %)

Aux urgences, il est prescrit dans 31 (62 %) épisodes et en admission dans 100% des cas.

4.4.3. Bilan biologique à l'admission

4.4.3.1. Bilan standard

Soixante-douze épisodes ont eu un bilan biologique prélevé à l'admission. Les 2 dossiers pour lesquels les patients n'ont pas été prélevés concernent deux patients admis en HDJ.

Cinquante-trois épisodes (74%) ont bénéficié d'un bilan biologique comprenant « NFS plaquettes, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique et CRP » :

- 38 (76 %) des épisodes admis aux urgences ;
- 15 (68 %) des épisodes en admission hospitalière.

Le bilan biologique prélevé comprenait en plus une albuminémie pour 41 épisodes (57%) :

- 28 (56 %) des épisodes admis aux urgences ;
- 13 (59 %) des épisodes en admission hospitalière.

Le bilan biologique comprenait également une LDH pour 31 épisodes (43%) :

- 22 (44 %) des épisodes admis aux urgences ;
- 9 (41%) des épisodes en admission hospitalière.

Lorsque le bilan biologique est réalisé, nous ne disposons pas de :

- fonction rénale pour 2 (3%) dossiers, tous deux admis en service hospitalier ;
- bilan hépatique pour 11 (15%) dossiers, dont 7 (64%) sont admis aux urgences et 4 en service hospitalier ;
- CRP pour 10 (14%) dossiers, dont 7 (70%) sont admis aux urgences et 3 en service hospitalier ;
- albuminémie pour 20 (28%) dossiers, dont 15 (75%) sont admis aux urgences et 5 en service hospitalier ;

- LDH pour 37 (51%) dossiers, dont 27 (73%) sont admis aux urgences et 10 en service hospitalier.

4.4.3.2. Prélèvements microbiologiques

4.4.3.2.1. Hémocultures

Patients porteurs de VVC

Parmi les 60 épisodes pour lesquels les patients sont porteurs d'une VVC :

- 41 (68%) ont eu des hémocultures différentielles ;
- 16 (27%) ont eu des hémocultures non conformes :
 - 11 prélevées seulement sur la voie périphérique,
 - 3 prélevées seulement sur la voie centrale,
 - 2 pour lesquelles le site de ponction n'a pas été renseigné ;
- 3 (5%) n'ont pas eu d'hémocultures prélevées.

Patients sans VVC

Parmi les 14 épisodes pour lesquels les patients n'ont pas de VVC :

- 12 (86%) ont eu des hémocultures conformes ;
- 2 (14%) n'ont pas eu d'hémocultures prélevées.

Au total, des hémocultures ont été réalisées à l'admission pour 69 dossiers (93% des dossiers). Pour 16 (23%) d'entre eux, la réalisation des hémocultures n'est pas conforme. Quinze (94%) de ces hémocultures non conformes proviennent du service des urgences (représentant 30% de l'effectif total des urgences) :

- 10 sont prélevées sur la voie périphérique seule malgré la présence d'une VVC (dont 50 % ont une trace de la présence de VVC notée dans l'examen clinique d'admission) ;
- 3 sont prélevées sur la VVC seule (dont deux avec une présentation clinique de sepsis sévère/choc septique) ;
- 2 sont prélevées sans indication de la voie de ponction sur le flacon.

Parmi les 5 épisodes restants (7%) pour lesquels il n'est donc pas prélevé d'hémocultures, 2 épisodes concernent des patients admis en HDJ qui rentrent à domicile sans aucun bilan complémentaire réalisé. Il n'est pas retrouvé d'explication à l'absence de prélèvement pour les 3 autres épisodes.

4.4.3.2.2. ECBU

Un examen d'urines avec culture a été réalisée dans 58 épisodes (78%).

- 39 (78%) épisodes aux urgences.
- 19 (79 %) épisodes en hospitalisation directe.

4.4.3.2.3. Autres prélèvements microbiologiques

Aux urgences, 7 (14%) dossiers ont bénéficié de prélèvements microbiologiques complémentaires, tous réalisés en fonction de la symptomatologie clinique :

- 3 coprocultures ;
- 1 analyse de prélèvement vaginal ;
- 1 culture d'expectorations bronchiques ;
- 2 recherches d'antigènes pneumococcique et légionnelle urinaires ;
- 1 dossier des PCR virales (CMV, EBV et parvovirus B19).

En admission directe, 12 (50%) dossiers bénéficient de prélèvements microbiologiques complémentaires, réalisés en fonction de la symptomatologie clinique :

- 5 coprocultures réalisées ;
- 2 cultures d'expectorations bronchiques ;
- 1 recherche d'antigènes pneumocoque et légionnelle urinaires ;
- 2 recherches de PCR virales ;
- 1 recherche de virus grippal ;
- 1 examen microbiologique sur liquide d'ascite ;
- 1 culture de prélèvement sous-cutané ;
- 1 culture de picc-line.

4.4.3.3. Examens iconographiques

4.4.3.3.1. Radiographie pulmonaire

Pour 51 (69%) épisodes, une radiographie pulmonaire est effectuée lors du bilan complémentaire d'admission. Cela concerne 38 (76%) dossiers passant par les urgences et 13 (54%) dossiers en admission directe.

4.4.3.3.2. Autres examens iconographiques

Aux urgences, 6 (12%) dossiers ont bénéficié de la réalisation d'examens iconographiques complémentaires, réalisés en fonction de la symptomatologie clinique :

- 2 dossiers (4%) avec échographie abdominale ;
- 1 dossier (2%) avec échographie rénale ;
- 1 dossier (2%) avec scanner abdominal ;
- 1 dossier (2%) avec scanner cérébral ;
- 1 dossier (2%) avec scanner des sinus.

En admission directe, un seul (4%) examen complémentaire iconographique est réalisé, un échodoppler du membre supérieur sur une suspicion de thrombose septique du picc-line.

4.4.4. MASCC score

Le MASCC score à l'admission, calculé rétrospectivement par nos soins était supérieur ou égal à 21 pour 64 % des épisodes.

Aux urgences, le MASCC score pour les épisodes pris en charge était supérieur ou égal à 21 pour 28 épisodes (56%) et inférieur à 21 pour 22 épisodes (44%).

Lorsqu'on s'intéresse à la sous-population des patients présentant des signes de gravité aux urgences, 18 (90%) présentaient bien un MASCC score inférieur à 21. Un patient avait un MASCC score faussement rassurant supérieur à 21.

En admission directe, le MASCC score était supérieur ou égal à 21 pour 19 épisodes (79%) et inférieur à 21 pour 5 épisodes (21%). Le seul patient présentant des signes de gravité en admission directe avait bien un MASCC score inférieur à 21.

4.4.5. Prescription d'antibiothérapie à l'admission

Nous avons identifié 2 épisodes, pour lesquels les patients sont admis en HDJ, qui rentrent à domicile après leur passage le jour même ; sans aucune administration ni modification d'antibiothérapie en milieu hospitalier. Les 2 patients présentaient un MASCC score ≥ 21 et n'avaient pas de signes de gravité. Ils avaient tous les 2 débuté une antibiothérapie orale adaptée en ambulatoire, par amoxicilline/acide clavulanique et ciprofloxacine.

Les résultats de ce paragraphe seront donc analysés sur les 72 épisodes ayant nécessité une hospitalisation.

Parmi ces épisodes un traitement antibiotique à l'admission est prescrit pour 67 épisodes (93%) et non prescrit pour 5 épisodes (7%).

Concernant les 67 épisodes avec une prescription d'une antibiothérapie à l'admission :

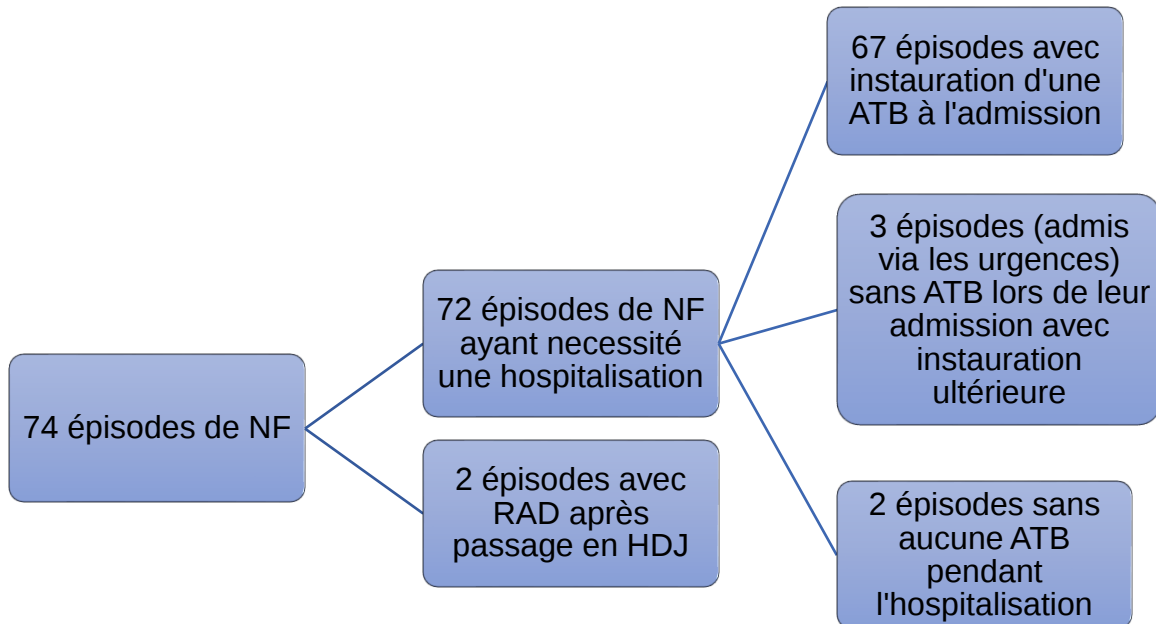
- Une première ligne d'antibiothérapie est prescrite à l'admission pour 43 épisodes (59% des épisodes ayant nécessité une hospitalisation) ; elle est adaptée (selon le MASCC score et la présence ou non de signes de gravité) pour 22 patients (51% des prescriptions)
- L'antibiothérapie prescrite en ambulatoire est modifiée pour une 2^{ème} ligne de traitement antibiotique pour 17 patients (23% des épisodes ayant nécessité une hospitalisation). Ces prescriptions sont adaptées pour 10 patients (59% des prescriptions).
- L'antibiothérapie prescrite en ambulatoire est poursuivie pour 7 patients (10% des épisodes ayant nécessité une hospitalisation) ; il s'agit d'une antibiothérapie adaptée pour 5 patients (71% des prescriptions).

Concernant les 5 épisodes sans antibiothérapie prescrite à l'admission :

- 3 épisodes (admis via les urgences) pour lesquels aucun traitement antibiotique n'a été administré lors de l'admission, mais initié ultérieurement pendant l'hospitalisation (2 ayant reçu une antibiothérapie préalable en ambulatoire et 1 n'en ayant pas reçu).
- 2 épisodes, admis pour NF, pour lesquels aucun traitement antibiotique n'a été administré ni en ambulatoire ni pendant toute la durée de leur hospitalisation :
 - 1 épisode où le patient a présenté un seul épisode fébrile dans un contexte post-transfusionnel sans autre récurrence. Le patient est hospitalisé via l'HDJ d'Onco-Hématologie pour bilan étiologique infectieux et surveillance simple.
 - 1 épisode où le patient a présenté un épisode fébrile à domicile, sans nouvelle récurrence au service des Urgences ni pendant son hospitalisation. Il est hospitalisé suite à son passage aux Urgences en raison d'une décompensation diabétique.

Ces résultats sont présentés sur la figure 1.

Figure 1. Répartition des patients admis en fonction de l'instauration ou non d'une antibiothérapie à l'admission



Pour mémoire, nous avons considéré comme antibiothérapie adaptée :

- Chez les patients à bas risque de complications, ne présentant pas de signes de gravité : un traitement per os par amoxicilline/acide clavulanique + fluoroquinolone (ou en cas d'allergie à la pénicilline : clindamycine + fluoroquinolone), ou un traitement intraveineux par cefepime, carbapénème, piperacilline/tazobactam ou ceftazidime
- Chez les patients à haut risque de complications, ne présentant pas de signes de gravité : un traitement intraveineux par céfépime, carbapénème, piperacilline/tazobactam ou ceftazidime
- Chez les patients à haut risque de complications, présentant de signes de gravité : un traitement intraveineux par cefepime, carbapénème, piperacilline/tazobactam ou ceftazidime en adjonction avec un aminoglycoside.

Les différentes molécules prescrites selon le MASCC score et le lieu d'initiation, sont présentées de façon détaillée dans le tableau en annexe 6.

Admission via les Urgences

Parmi les 50 épisodes pour lesquels les patients sont admis au service des urgences nous avons identifié :

- 4 épisodes (8%) sans prescription d'antibiothérapie
- 46 épisodes (92%) avec prescription d'une antibiothérapie

Concernant les 4 dossiers sans prescription d'antibiothérapie, nous avons identifié :

- Un patient (MASCC score < 21 et présence de signes de gravité) ayant débuté en ambulatoire une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique pour lequel le même traitement a été poursuivi après le transfert dans un service d'hospitalisation ultérieure.
- Un patient (MASCC score < 21 et présence de signes de gravité) ayant débuté en ambulatoire un traitement par amoxicilline/acide clavulanique pour lequel une antibiothérapie empirique de 2^{ème} ligne par imipénem/cilastatine et amikacine a été prescrit après le transfert dans un service d'hospitalisation.
- Un patient (MASCC score $\geq$ 21 sans présence de signes de gravité), n'ayant pas reçu de traitement antibiotique en ambulatoire ni au service des urgences, pour lequel une 1^{ère} ligne d'antibiothérapie empirique par piperacilline/tazobactam et amikacine a été prescrite après le transfert dans un service d'hospitalisation.
- Un patient (MASCC score $\geq$ 21 sans présence de signes de gravité), n'ayant pas reçu de traitement antibiotique empirique en ambulatoire, hospitalisé suite à son passage aux Urgences en raison d'une décompensation diabétique, sans traitement antibiotique par la suite (épisode fébrile à domicile, sans nouvelle récurrence au service des urgences ni pendant son hospitalisation).

Concernant les 46 épisodes avec prescription d'une antibiothérapie :

- Une 1^{ère} ligne d'antibiothérapie est instaurée pour 29 (63%) épisodes ; elle est adaptée pour 12 épisodes (41% des prescriptions).

- L'antibiothérapie prescrite en ambulatoire est modifiée pour une 2^{ème} ligne de traitement antibiotique pour 10 (22%) épisodes ; elle est adaptée pour 6 patients (60% des prescriptions).
- L'antibiothérapie prescrite en ambulatoire est poursuivie pour 7 épisodes ; elle est adaptée pour 5 patients (71% des prescriptions).

Au total une antibiothérapie adaptée selon le MASCC score et la présence ou non de signes de gravité a été administrée dans 23 épisodes (46%) et non adaptée pour 23 épisodes (46%).

Une antibiothérapie de spectre plus large que celui recommandé a été administré pour 9 épisodes (1 épisode avec un MASCC score < 21 et 8 épisodes avec un MASCC score ≥ 21 sans présence de signes de gravité) avec :

- prescription d'une bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas en association avec un aminoglycoside pour 5 épisodes (1 épisode avec un MASCC score < 21 et 4 épisodes avec un MASCC score ≥ 21) ;
- prescription de ceftriaxone en association avec une fluoroquinolone pour 3 épisodes (MASCC score ≥ 21) ;
- prescription d'une bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas en association avec une fluoroquinolone pour 1 patient (MASCC score ≥ 21).

Une antibiothérapie de spectre moins large que celui recommandé a été administrée pour 14 épisodes :

- 12 épisodes avec un MASCC score < 21 :
 - 3 épisodes avec signes de gravité ayant reçu piperacilline/tazobactam ;
 - 2 épisodes avec signes de gravité ayant reçu ceftriaxone en association avec un aminoglycoside ;
 - 1 épisode sans signe de gravité ayant reçu amoxicilline/acide clavulanique en association avec une fluorouinolone et un aminoglycoside ;
 - 2 épisodes avec signes de gravité ayant reçu ceftriaxone en association avec une fluoroquinolone ;
 - 1 épisode avec signes de gravité ayant reçu ceftriaxone en association avec rovamycine ;

- 2 épisodes (1 avec et 1 sans signes de gravité) ayant reçu amoxicilline/acide clavulanique en association avec une fluoroquinolone ;
- 1 épisode avec signes de gravité ayant reçu pristnamycine en association avec une fluoroquinolone.
- 2 épisodes avec un MASCC score ≥ 21 sans signes de gravité :
 - 1 épisode ayant reçu un traitement par ceftriaxone ;
 - 1 épisode ayant reçu un traitement par amoxicilline/acide clavulanique.

Parmi les 50 épisodes admis aux urgences, 19 (soit 38%) présentaient des signes de gravité ; 18 présentaient un MASCC score < 21 et 1 patient un MASCC score ≥ 21 :

- 7 épisodes (37%) ont reçu une antibiothérapie adaptée ;
- 9 épisodes (47%) ont eu une antibiothérapie non adaptée ;
- 3 épisodes (16%) n'ont reçu aucune antibiothérapie pendant le temps passé aux Urgences.

Nous avons identifié 15 épisodes pour lesquels les patients ont développé un sepsis sévère ou choc septique lors de leur passage aux urgences :

- 14 avec signes de gravité dès leur arrivée ;
- 1 sans signes de gravité à l'arrivée. Aucune antibiothérapie suite à l'évaluation initiale n'a été instaurée. Par la suite, le patient a été retrouvé en état de choc septique par l'équipe médicale prenant le relais aux urgences.

La répartition des prescriptions d'antibiothérapie aux urgences en fonction de la présence de signe de gravité ou non et du MASCC score est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10. Traitement antibiotique instauré au Service des Urgences

	PRESENCE DE SIGNES DE GRAVITE	ABSENCE DE SIGNES DE GRAVITE
	Nombre d'épisodes (%)	
<u>ANTIBIOTHERAPIE INITIALE INSTAUREE AUX URGENCES</u>	29 (58%)	
	14	15
MASCC SCORE $\geq$ 21	1	11
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	1	6
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	0	5
MASCC SCORE < 21	13	4
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	4	1
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	9	3
<u>CHANGEMENT D'ANTIBIOTHERAPIE PREALABLEMENT INSTAUREE EN AMBULATOIRE</u>	10 (20%)	
	2	8
MASCC SCORE $\geq$ 21	0	8
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	0	4
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	0	4
MASCC SCORE < 21	2	0
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	2	0
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	0	0
<u>POURSUITE D'ANTIBIOTHERAPIE PREALABLEMENT INSTAUREE EN AMBULATOIRE</u>	7 (14%)	
	1	6
MASCC SCORE $\geq$ 21	0	6
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	0	5
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	0	1
MASCC SCORE < 21	1	0
ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE	0	0
ANTIBIOTHERAPIE NON ADAPTEE	1	0

<u>PAS D'ANTIBIOTHERAPIE ADMINISTREE AUX URGENCES</u>	4 (8%)	
ANTIBIOTHERAPIE DEBUTEE EN AMBULATOIRE	2	0
MASCC SCORE $\geq$ 21	0	0
MASCC SCORE $<$ 21	2	0
PAS D'ANTIBIOTHERAPIE DEBUTEE EN AMBULATOIRE	0	2
MASCC SCORE $\geq$ 21	0	1
MASCC SCORE $<$ 21	0	1

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Signes de gravité : sepsis sévère, choc septique, confusion, détresse respiratoire, hypotension.

Pas d'antibiothérapie administrée aux Urgences : absence de prescription d'une antibiothérapie aux Urgences

Admission dans un service d'hospitalisation :

Parmi les 22 épisodes admis directement dans un service hospitalier, nous avons identifié :

- 1 épisode (5%) sans prescription d'une antibiothérapie ;
- 21 épisodes (95%) avec prescription d'une antibiothérapie.

Concernant le patient n'ayant pas reçu de traitement antibiotique, il s'agissait d'un patient ayant présenté un seul épisode fébrile dans un contexte post-transfusionnel sans autre récurrence. Le patient a été hospitalisé via l'HDJ d'onco-hématologie pour bilan étiologique infectieux et une surveillance simple. Aucune antibiothérapie n'a été administrée pendant son séjour. Le MASCC score était $\geq$ 21 et le patient ne présentait pas de signes de gravité à l'admission.

Concernant les 21 épisodes avec prescription d'une antibiothérapie :

- Une antibiothérapie empirique de première ligne a été initiée pour 14 épisodes (67%) ; elle est adaptée pour 10 épisodes (71% des prescriptions).

- L'antibiothérapie prescrite en ambulatoire est modifiée pour une 2^{ème} ligne de traitement antibiotique pour 7 patients (33%) ; elle est adaptée pour 4 épisodes (57% des prescriptions).

Au total parmi les 21 prescriptions d'antibiothérapie une antibiothérapie adaptée selon le MASCC score et la présence ou non de signes de gravité a été administrée pour 14 épisodes (67%) et non adaptée pour 7 épisodes (33%).

Une antibiothérapie de spectre moins large que celui recommandée a été instauré pour 3 épisodes avec :

- traitement par amoxicilline/acide clavulanique et fluoroquinolone avec 1 épisode avec un MASCC score < 21 sans signes de gravité ;
- traitement par ceftriaxone pour 1 épisode avec un MASCC score $\geq$ 21 sans signes de gravité ;
- traitement par caspofungine et valganciclovir pour 1 épisode avec un MASCC score $\geq$ 21 sans signes de gravité.

Une antibiothérapie de spectre plus large que celui recommandée a été instauré pour 4 épisodes (MASCC score $\geq$ 21 sans signes de gravité) :

- traitement par bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas en association avec un aminoglycoside et vancomycine pour 2 épisodes ;
- traitement par bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas en association avec un aminoglycoside pour 1 épisode ;
- traitement par bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas en association avec fluconazole et aciclovir pour 1 épisode.

Nous avons identifié un seul patient présentant de signes de gravité (MASCC score <21). Ce patient a reçu une antibiothérapie adaptée.

Nous avons également identifié 3 patients admis via le service des Urgences pour lesquels une première prescription d'antibiothérapie empirique en hospitalier est réalisée après l'admission dans un service hospitalier (absence de prescription au service des urgences) :

- Pour un épisode (MASCC score ≥ 21 sans présence de signes de gravité) il s'agit d'une première ligne d'antibiothérapie. L'antibiothérapie initiée était non adaptée (spectre plus large que celui recommandé).
- Pour un épisode (MASCC score < 21 avec présence de signes de gravité), il s'agit d'une 2^{ème} ligne d'antibiothérapie empirique (antibiothérapie préalable en ambulatoire). Il s'agissait d'une antibiothérapie adaptée.
- Pour un patient (MASCC score < 21 avec présence de signes de gravité), pour lequel le traitement antibiotique initié en ambulatoire a été poursuivi suite à son admission dans un service hospitalier. Il s'agissait d'un traitement non adapté (spectre moins large que celui recommandé).

Au total, parmi les 24 prescriptions d'antibiothérapie empirique prescrites après l'admission dans un service d'hospitalisation (épisodes avec admission directe dans un service hospitalier ou épisodes avec admission via les Urgences sans prescription d'une antibiothérapie empirique au service des Urgences), nous avons retrouvé 15 prescriptions (63%) adaptées selon le MASCC score et la présence ou non de signes de gravité. Concernant les patients présentant des signes de gravité, 2 patients ont reçu une antibiothérapie adaptée et 1 patient a poursuivi une antibiothérapie non adaptée.

4.4.6. Prescription de G-CSF

Il existait une prophylaxie de forme immédiate en amont de l'admission pour 36 épisodes. A l'admission, 21 (58%) de ces prescriptions sont poursuivies :

- 12 aux urgences (46%) sur les 26 patients admis ayant eu une prophylaxie ;
- 9 en admission (90%) sur les 10 patients admis ayant eu une prophylaxie.

En plus des 21 prescriptions poursuivies, Il existe 9 prescriptions initiées à l'admission : 4 aux urgences et 5 en admission directe hospitalière.

Au total, pour 30 épisodes (41%), une prescription de G-CSF est retrouvée lors de l'admission dont 16 épisodes admis aux urgences. Un avis onco-hématologique avait été demandé pour 14 (87%) de ces épisodes aux urgences et un avis infectiologique pour 1 dossier.

4.4.7. Avis spécialisé demandé

Au total, il est demandé :

- 38 avis onco-hématologiques (51%) : 37 concernant les urgences (74% de l'effectif des urgences) et 1 concernant l'admission directe ;
- 14 avis auprès d'un réanimateur (19%), 13 concernant les urgences (26% de l'effectif des urgences) et 1 concernant l'admission directe ;
- 1 avis infectieux (1%) aux urgences ;
- 1 avis pneumologique (1%) en admission directe.

Parmi les 20 épisodes pour lesquels les patients présentent des signes de gravité à l'admission, un avis auprès du service de réanimation a été demandé pour 13 patients (65% des dossiers avec signes de gravité) et un avis onco-hématologique a été demandé pour 15 patients (75%).

4.5. Etude de la prise en charge de l'évolution dans le service hospitalier

4.5.1. Service d'hospitalisation d'aval et transfert éventuel

Suite au séjour dans le service des Urgences (50 épisodes de NF), l'hospitalisation se fait pour :

- 13 épisodes (26%) dans le service d'UHCD ;
- 13 (26%) en onco-hématologie ;
- 13 (26%) en USC/Réanimation ;
- 5 (10%) en MPU ;
- 2 (4%) en gynécologie (dont un faute de place en médecine) ;
- 2 (4%) en néphrologie ;

- 1 (2%) en rhumatologie ;
- 1 (2%) patient est rentré à domicile.

Parmi les patients arrivés en service hospitalier (24 épisodes de NF),

- 13 épisodes en hospitalisation conventionnelle :
 - 2 d'entre eux sont transférés en réanimation, l'un pour sepsis sévère, l'autre pour insuffisance rénale aigue sévère
- 11 dossiers passant par l'HDJ :
 - 7 sont transférés en onco-hématologie ;
 - 1 en MPU ;
 - 1 en gastro-entérologie ;
 - 2 rentrent à domicile.

Deux patients rentrent ainsi à domicile le jour même, l'épisode de neutropénie fébrile ayant débuté antérieurement (respectivement 4 et 6 jours) à leur admission en HDJ. Nous avons étudié leur prise en charge en amont de l'admission et à l'admission en HDJ. Ils sortent de l'analyse concernant l'étude de leur prise en charge évolutive, hormis sur les critères de durées de neutropénie et d'antibiothérapie et de modification de prise en charge ultérieure.

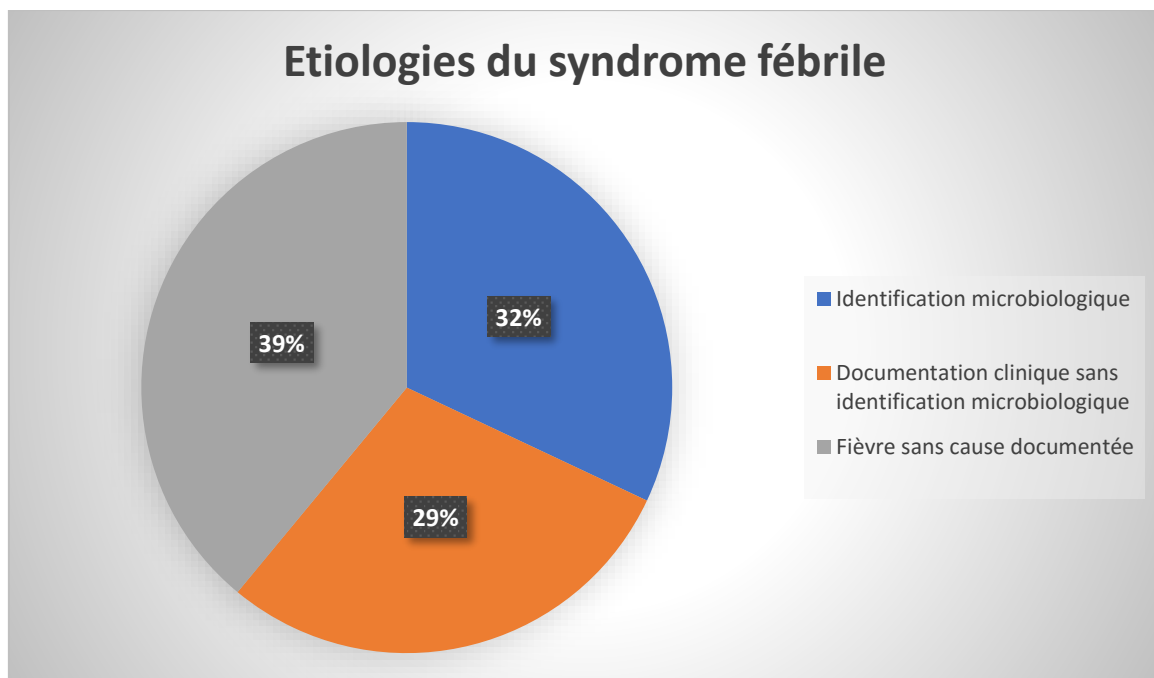
La suite des résultats est donc analysée sur 72 épisodes sauf mention contraire.

4.5.2. Sur le plan infectieux

4.5.2.1. Documentation microbiologique

Il existe une identification microbiologique pour 23 épisodes (32 %), 21 patients (29%) ont une infection cliniquement documentée sans identification microbiologique. Enfin, 39% des épisodes neutropéniques fébriles étudiés sont sans cause documentée.

Figure 2. Répartition des différentes étiologies du syndrome fébrile



Bactériémies

Parmi les 69 dossiers ayant eu des hémocultures prélevées, 9 (13%) retrouvent une hémoculture positive, représentant ainsi 12% de bactériémies sur l'effectif des 72 patients hospitalisés.

- Trois de ces hémocultures positives retrouvent une identification poly-microbienne, à savoir :
 - *Staphylococcus pasteurii* + *Staphylococcus epidermis* ;
 - *Streptococcus parasanguis* + *E.coli* ;
 - *Enterobacter cloacae* + *Acinetobacter baumannii* + *Klebsiella pneumoniae*.

Les 3 patients correspondants présentent des signes de gravité clinique ou un sepsis sévère/choc septique.

- Les six hémocultures restantes retrouvent chacune un seul germe :
 - 2 *E.Coli* multi-sensible ;
 - 2 *E.Coli* BLSE ;
 - 1 *Klebsielle pneumoniae* ;
 - 1 *Staphylococcus epidermis*.

Nous retrouvons une proportion de 2/3 de gram négatif (majoritairement des souches d'*E.Coli*) et 1/3 de gram positif. La répartition des identifications bactériémiques est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11. Répartition des identifications bactériémiques

Bactérie identifiée		Nombre d'identifications
Bactérie gram positif 31%	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	1
	<i>Staphylococcus epidermis</i>	2
	<i>Streptococcus parasanguis</i>	1
Bactéries gram négatif 69%	<i>Escherichia coli</i>	5
	- multi-sensible	3
	- BLSE	2
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
	<i>Klebsielle pneumoniae</i>	2
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1

BLSE : Bêtalactamase à spectre élargi

ECBU

Parmi les 58 épisodes pour lesquels un ECBU a été analysé, 8 (14%) retrouvent une identification microbiologique. Ces ECBU positifs représentent 11% de l'effectif des épisodes hospitalisés.

Nous retrouvons 6 *E.coli* (dont 2 BLSE) 1 SARM et 1 *Enteroccus faecalis*.

Les différents types de prélèvements permettant une identification microbiologique sont présentés dans le tableau 12.

Pour deux patients, l'identification est faite sur deux types de prélèvements différents : ECBU + hémoculture (*E.coli* retrouvé dans les deux cas).

Tableau 12. Identification microbiologique selon le type de prélèvement microbiologique

Type de prélèvement positif	Nombre de dossiers concernés
Hémoculture	9
ECBU	8
Coproculture	2 (<i>Campylobacter jejuni</i> – <i>Clostridium difficile</i>)
TDR influenzae	1 (grippe A)
Liquide céphalo-rachidien	1 (VZV)
Prélèvement vaginal	1 (<i>Streptococcus dysgalactiae</i>)
Culture picc-line	1 (SASM)
Antigénurie pneumocoque	1 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Liquide de drainage	1 (<i>Staphylococcus aureus</i>)

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

TDR : Test de diagnostic rapide

VZV : Varicella zoster virus

4.5.2.2. Demande d'avis infectieux

Il est demandé un avis infectiologique lors de l'évolution pour 15 (21 %) épisodes.

4.5.2.3. Modification du traitement antibiotique et ses raisons

L'antibiothérapie de 1^{ère} ligne est détaillée (molécules et lieu d'instauration) dans le tableau présenté en annexe 6.

4.5.2.3.1. Changement pour un traitement empirique de deuxième ligne

Au total, 41 épisodes sur 72 (57%) ont eu un changement du traitement antibiotique empirique pour un traitement de 2^{ème} ligne.

Un élargissement du spectre antibiotique a été réalisé pour 33 patients (80%) :

- 14 patients ont eu un élargissement du spectre Gram-négatif seul (par bêta-lactamine de spectre plus large ou ajout de quinolone) ;
- 8 patients avec ajout d'un aminoglycoside ;

- 3 patients avec ajout de rovamycine ;
- 3 patients avec ajout d'un traitement antifongique ;
- 1 patient avec ajout d'un traitement antifongique et antiviral ;
- 1 patient avec élargissement du spectre Gram-positif seul (ajout de vancomycine) ;
- 1 patient un élargissement du spectre Gram-positif (ajout de vancomycine) avec ajout d'un aminoglycoside ;
- 2 patients un élargissement du spectre Gram-négatif (bêta-lactamine de spectre plus large ou ajout de quinolone), du spectre Gram-positif (ajout de vancomycine) et ajout d'un aminoglycoside.

Nous avons retrouvé une justification pour l'élargissement du spectre pour 29 patients :

- 11 patients ont présenté une persistance de la fièvre (dont 2 avec présence d'une mucite) ou une nouvelle apparition d'un état fébrile sous traitement antibiotique,
- 11 patients ont présenté une aggravation clinique et/ou hémodynamique ;
- 2 patients ont présenté des images radiologiques compatibles avec un foyer infectieux pulmonaire ;
- 1 patient a présenté des images radiologiques et une symptomatologie clinique compatibles avec une colite ;
- 2 patients n'avaient pas reçu initialement une antibiothérapie adaptée (antibiothérapie initiale par *amoxicilline/acide clavulanique* avec ajout dans un deuxième temps de fluoroquinolone) ;
- 1 patient a présenté une infection cutanée ;
- 1 patient a eu un retrait de voie centrale dans les jours qui avaient précédé l'épisode de neutropénie fébrile.

Parmi les patients ayant nécessité une antibiothérapie de deuxième ligne avec élargissement du spectre antimicrobien, seulement 15 patients (45%) ont bénéficié d'une antibiothérapie de première ligne adaptée selon le MASCC score et la présence ou non de signes de gravité.

Si nous nous intéressons :

- Aux épisodes pour lesquels les patients avaient débuté une antibiothérapie ambulatoire adaptée par amoxicilline/acide clavulanique et fluoroquinolone, nous constatons un taux d'échec de 41% (7 épisodes sur 17 identifiés).
- Aux épisodes pour lesquels les patients avaient débuté un traitement empirique de 1^{ère} ligne adaptée (sans présence de signes de gravité), par bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas, nous constatons un taux d'échec de 38% (3 épisodes sur 8 identifiés).

Les différents changements antimicrobiens lors de l'élargissement du spectre pendant la 2^{ème} ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13. Elargissement empirique du traitement antibiotique lors de la 2^{ème} ligne d'antibiothérapie

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre des épisodes (%)
2 ^{ème} ligne		41 (55%)
	Elargissement du spectre	33 (45%)
	<u>Elargissement de la couverture Gram –</u>	32 (43%)
	Changement pour carbapeneme	5
	Traitement antérieur :	
	Piperacilline/Tazobactam	4
	Amoxicilline/acide clavulanique	1
	Changement pour piperacilline/tazobactam	21
	Traitement antérieur :	
	Amoxicilline/acide clavulanique	2
	Amoxicilline/acide clavulanique + quinolone	12
	Cefpodoxime + quinolone	2
	Ceftriaxone	3
	Ceftriaxone + quinolone	2
	Changement pour ceftriaxone	3
	Traitement antérieur :	
	Amoxicilline/acide clavulanique + quinolone	2
	Pristinamycine + quinolone	1
	Ajout de quinolone	3
	Amoxicilline	1

Amoxicilline/acide clavulanique	1	
Piperacilline/Tazobactam	1	
<u>Elargissement de la couverture Gram +</u>	4	(5%)
Ajout de vancomycine	4	
<u>Ajout de macrolide (spiramycine)</u>	4	(5%)
<u>Ajout d'aminoglycoside</u>	12	(16%)
<u>Ajout de traitement antifongique</u>	4	(5%)
Fluconazole	3	
Caspofungine	1	
<u>Ajout de traitement antiviral</u>	1	(1%)
Aciclovir	1	

Une restriction empirique du spectre, a été réalisée pour 8 patients (20% des patients ayant reçu une antibiothérapie empirique de 2^{ème} ligne).

- 7 patients en raison d'une amélioration clinique et/ou apyrexie,
- 1 patient en raison de la présence d'un foyer pulmonaire (sans identification microbiologique).

Les différents changements antimicrobiens lors de la restriction du spectre pendant la 2^{ème} ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14. Restriction empirique du traitement antibiotique lors de la 2^{ème} ligne d'antibiothérapie

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre des épisodes (%)	
2 ^{ème} ligne		41	(55%)
	Restriction du spectre	8	(11%)
	<u>Arrêt d'aminoglycoside</u>	2	(3%)
	Traitement antérieur		
	Piperacilline/Tazpbactam + Amikacine	1	
	Piperacilline/Tazobactam + Gentamicine	1	
	<u>Arrêt de fluoroquinolone</u>	3	(4%)
	Traitement antérieur :		
	Amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine	2	
	Ceftriaxone + ciprofloxacine	1	
	<u>Changement pour amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine</u>	1	(1%)
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/Tazpbactam + Amikacine	1	
	<u>Changement pour amoxicilline/acide clavulanique</u>	1	(1%)
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/Tazpbactam + Rovamycine	1	
	<u>Changement pour pristinamycine</u>	1	(1%)
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/Tazpbactam	1	

4.5.2.3.2. Changements pour un traitement empirique de 3^{ème} ligne

Nous avons identifié 8 épisodes (11%) qui ont bénéficié d'un changement du traitement antibiotique empirique pour un traitement de 3^{ème} ligne.

Cinq patients (63% des patients), ont eu un élargissement du spectre antimicrobien :

- 2 patients ont eu un élargissement du spectre Gram-négatif seul (bêta-lactamine de spectre plus large ou ajout de quinolone) ;
- 1 patient un élargissement du spectre Gram-négatif (ceftazidime) et Gram-positif (ajout de vancomycine) ;
- 1 patient un élargissement du spectre Gram-négatif (bêta-lactamine de spectre plus large ou ajout de quinolone) avec ajout d'un traitement antifongique ;
- 1 patient a eu un traitement antiviral ajouté.

Nous avons trouvé une justification pour l'élargissement du spectre concernant le traitement empirique de 3^{ème} ligne pour les 5 patients :

- persistance de la fièvre associée à une aggravation clinique et/ou hémodynamique pour 2 patients ;
- nouvelle apparition d'un état fébrile pour 2 patients ;
- aggravation sur le plan neurologique (coma) avec une suspicion d'encéphalite herpétique pour 1 patient.

Les différents changements antimicrobiens lors de l'élargissement du spectre pendant la 3^{ème} ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15. Elargissement empirique du traitement antibiotique lors de la 3^{ème} ligne d'antibiothérapie

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre des épisodes (%)	
3 ^{ème} ligne		8	(10%)
	Elargissement du spectre	5	(8%)
	<u>Elargissement de la couverture Gram –</u>	4	(5%)
	Changement pour piperacilline/tazobactam	1	
	Traitement antérieur :		
	Cloxacilline	1	
	Changement pour carbapeneme	2	
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/Tazobacam	2	
	Changement pour ceftazidime	1	
	Traitement antérieur :		
	Ceftriaxone	1	
	<u>Elargissement de la couverture Gram +</u>	1	(1%)
	Ajout de vancomycine	1	
	Ajout de traitement antifongique	1	(1%)
	Caspofungine	1	
	Ajout de traitement antiviral	1	(1%)
	Aciclovir	1	

Trois patients (37% des patients) ont eu une restriction empirique du spectre antimicrobien :

- 2 patients en raison d'une amélioration clinique ;
- 1 patient en raison de la mise en évidence d'un foyer pulmonaire.

Les différents changements antimicrobiens lors de la restriction du spectre pendant la 3^{ème} ligne d'antibiothérapie sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16. Restriction empirique du traitement antibiotique lors de la 3^{ème} ligne d'antibiothérapie

Ligne d'antibiothérapie empirique	Changement réalisé	Nombre des épisodes (%)	
3 ^{ème} ligne		8	(10%)
	Restriction du spectre	3	(4%)
	<u>Arrêt d'aminoglycoside</u>	2	(3%)
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/tazobactam + gentamicine	1	
	Ceftriaxone + gentamicine	1	
	<u>Changement pour amoxicilline/acide clavulanique</u>	1	(1%)
	Traitement antérieur :		
	Piperacilline/Tazobactam + Vancomycine + Gentamicine	1	

4.5.2.3.3. Adaptation de l'antibiothérapie selon l'identification microbiologique

Une identification microbiologique est retrouvée pour 23 dossiers (32%) :

- Nous avons retrouvé une adaptation du traitement antibiotique suite à cette 'identification microbiologique pour 20 épisodes :
 - 17 ont eu une restriction du spectre antibiotique ;
 - 3 ont poursuivi l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne (amoxicilline/acide clavulanique pour les 3 épisodes) en raison de la sensibilité du germe pathogène identifié.
- Nous avons identifié 3 épisodes pour lesquels le traitement antibiotique n'a pas été modifié ; 2 des patients de ces épisodes étaient décédés avant la réception du résultat d'identification microbiologique.

4.5.2.4. Examens complémentaires réalisés pendant l'évolution

Pour 58 (81%) épisodes, les patients ont bénéficié d'examens iconographiques complémentaires durant leur séjour, avec pour chaque examen, en nombre d'épisodes :

- Radiographie pulmonaire : 48
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : 8
- Scanner cérébral : 4
- Scanner thoracique : 7
- Scanner abdomino-pelvien : 1
- Echographie cardiaque : 6
- Echographie abdominale : 7
- Echo-doppler à la recherche d'une thrombose : 4
- Echographie des voies urinaires : 2
- Echographie des parties molles : 1
- IRM cérébrale : 1
- Scintigraphie cardiaque : 1

Par ailleurs, les patients ont également bénéficié dans un épisode d'une consultation gynécologique, dans un épisode d'un lavage broncho-alvéolaire et dans un épisode d'une rectosigmoïdoscopie.

4.5.2.5. Examens complémentaires réalisés depuis l'admission suivant la symptomatologie

Symptomatologie respiratoire

Parmi les 13 épisodes qui présentaient une symptomatologie clinique compatible avec une infection des voies aériennes, 9 cas ont bénéficié d'une radiographie du thorax. Un foyer radiologique est retrouvé dans 3 dossiers. La radiographie du thorax est normale pour 1 patient présentant une symptomatologie respiratoire et un antigène pneumococcique urinaire positif.

Un scanner thoracique est réalisé chez 3 patients présentant une symptomatologie respiratoire initiale. Pour 2 de ces patients le scanner thoracique a été réalisé lors de la prise en charge initiale, avec présence d'un foyer pulmonaire scannographique dans les 2 cas. Pour le 3^{ème} patient, le scanner thoracique a été réalisé en raison d'une persistance de la fièvre, associée à une aggravation clinique ; un foyer pulmonaire scannographique a été retrouvé. Aucun de ces 3 patients n'avait bénéficié d'une radiographie thoracique au préalable.

Symptomatologie digestive

Un scanner abdominal a été réalisé chez 3 des 4 patients présentant un foyer digestif, des signes scannographiques de colite ont été mis en évidence chez 2 patients.

Symptomatologie urinaire

Parmi les 5 épisodes pour lesquels les patients présentaient une symptomatologie urinaire, 1 des patients a bénéficié d'une échographie abdominale, 1 patient d'un scanner abdomino-pelvien et 1 patient d'une échographie abdominale et d'un scanner abdomino-pelvien.

Symptomatologie cutanée

Un patient présentant une symptomatologie cutanée (escarre au niveau du talon) a bénéficié d'une écho-doppler et d'une imagerie par scanner.

Symptomatologie ORL

Parmi les 2 épisodes pour lesquels les patients présentaient une symptomatologie de la sphère ORL ; 1 patient a bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien

Symptomatologie gynécologique

La patiente présentant une symptomatologie gynécologique a bénéficié d'une consultation gynécologique.

4.5.2.6. Durée du traitement antibiotique

Dans ce paragraphe, les résultats prennent en compte les 74 épisodes.

La durée moyenne de l'antibiothérapie par voie intraveineuse est de 7 jours avec une médiane à 6,5 jours et des extrêmes de 0 à 30 jours.

4.5.3. Sur le plan hématologique

4.5.3.1. Durée de la neutropénie

Dans ce paragraphe, les résultats prennent en compte les 74 épisodes.

La durée moyenne de la neutropénie est de 4,4 jours, avec une médiane à 6 jours et des extrêmes de 1 à 25 jours.

Dix patients (14 % de l'effectif) présentent une neutropénie de durée prolongée (> 7 jours).

4.5.3.2. Prescription de G-CSF

Parmi 72 dossiers, 51 (71%) reçoivent un traitement par G-CSF pendant l'hospitalisation.

Quarante-cinq (88%) avaient une indication conforme. Il s'agit :

- D'une poursuite d'un traitement prophylactique à libération immédiate pour 32 (71%) dossiers,

- D'une indication à une prescription curative pour 13 (29%) dossiers. (8 sur un facteur d'âge, 2 sur un facteur de neutropénie profonde, 2 sur une suspicion de pneumopathie, 1 sur une pathologie initiale ne répondant pas à l'antibiothérapie.)

Les 6 (12%) dossiers non conformes étaient :

- Une prophylaxie par pegfilgrastim poursuivie par G-CSF à forme immédiate pour deux dossiers,
- Une initiation curative de G-CSF en l'absence de critères d'indication pour 4 dossiers.

Vingt-et-un (29%) dossiers ne reçoivent pas de G-CSF pendant l'hospitalisation :

Neuf (43%) étaient conformes car n'en avaient pas l'indication. Il s'agissait :

- D'une prophylaxie par pegfilgrastim en amont pour 5 dossiers
- D'une absence d'indication à l'initiation curative pour 4 dossiers

Parmi les 12 (57%) dossiers non conformes, il s'agissait :

- D'une indication théorique de poursuite de prophylaxie de forme immédiate pour 3 dossiers
- D'une indication à une initiation curative pour 9 dossiers (5 sur un critère d'âge, 1 sur une neutropénie profonde, 2 sur un foyer pulmonaire, 1 sur une infection ne répondant pas au traitement)

4.5.3.3. Conséquences de l'épisode sur la prise en charge ultérieure

Dans ce paragraphe, les résultats prennent en compte les 74 épisodes

Pour 31 épisodes (42%), l'épisode de NF étudié entraîne des modifications dans la prise en charge ultérieure de la pathologie onco-hématologique. Il est donc décidé :

- D'une prise en charge palliative pour un épisode (dossier hématologique)
- D'un arrêt de la ligne de chimiothérapie en cours pour 2 épisodes (2 dossiers oncologiques) sans notion de rémission

- D'une diminution de dose ou suppression d'une des molécules du protocole de chimiothérapie en cours pour 10 épisodes (7 dossiers oncologiques et 3 hématologiques)
- D'une suppression ou d'un décalage de cure pour 11 épisodes (6 hématologiques et 5 oncologiques)
- D'une prescription de GCSF en tant que prophylaxie secondaire pour 10 épisodes (6 oncologiques et 4 hématologiques)
- D'un report ou d'une annulation d'allogreffe pour 2 épisodes (2 hématologiques)

4.5.4. Durée d'hospitalisation

Pour ce paragraphe, les résultats prennent en compte les 74 épisodes.

La durée moyenne de séjour hospitalier est de 10 jours, avec une médiane à 8 jours. L'hospitalisation la plus courte est inférieure à 24H et la plus longue est de 42 jours.

Le pourcentage d'hospitalisations courtes (≤ 72 heures) est de 11% (8 épisodes).

Si l'on étudie le sous-groupe de patients ayant un MASCC score supérieur à 21, une absence de signe de gravité à l'admission et une absence d'apparition de sepsis sévère ou de choc septique dans l'évolution, ces derniers ont une DMS de 7,8 jours avec 14% d'entre eux ayant une durée d'hospitalisation inférieur ou égal à 3 jours.

4.5.5. Ablation de la VVC

Il sera décidé de l'ablation de la voie centrale dans 8 % des cas, soit 6 épisodes, les patients étant tous porteurs d'un picc-line.

Le motif de l'ablation était :

- 1 thrombose septique pour 2 épisodes ;
- 1 aggravation hémodynamique avec persistance du syndrome fébrile pour 3 épisodes ;
- aucune traçabilité sur l'indication d'ablation pour 1 épisode

Quatre des 6 dossiers avaient une identification microbiologique. Il est retrouvé :

- 3 hémocultures positives dont deux poly-microbiennes :
 - *Klebsiella pneumoniae* ;
 - *Staphylococcus pasteurii et epidermis* ;
 - *Entérobacter cloacae* – *Acinetobacter* - *Klebsiella oxycota* ;
- 1 culture de picc-line positive à SASM.

Les deux dossiers restants sont sans identification microbiologique retrouvée.

Parmi ces 6 dossiers, 3 ont bénéficié d'un avis infectieux et 2 autres ont eu un passage en réanimation pendant leur hospitalisation.

4.5.6. Décès

Onze épisodes ont amené au décès des patients (15 % de l'effectif) lors de leur hospitalisation.

La moyenne d'âge des patients décédés était de 71 ans avec des extrêmes d'âge de 55 à 82 ans.

Neuf d'entre eux (82%) présentaient des comorbidités significatives, dont 2 avec pathologie génétique associée (dystrophie musculaire de Becker et maladie de Strümpell Lorrain) et 2 autres avec une néoplasie prostatique concomitante associée.

Parmi les 11 patients décédés, il s'agissait de 4 patients suivis en oncologie (un cancer de vessie métastatique, un adénocarcinome gastrique stade T4, un carcinome neuro-endocrine métastatique et un séminome rétro-péritonéal) et de 7 patients suivis en hématologie (3 lymphomes B de haut grade, un lymphome de la zone marginale, un lymphome folliculaire, une leucémie à plasmocytes et une maladie de Waldenström)

Deux patients présentaient du matériel endogène : une valve mécanique aortique pour l'un et un pace-maker pour l'autre.

Sept avaient un antécédent préalable de neutropénie dont 6 de neutropénie fébrile. Deux patients avaient présenté un épisode infectieux dans les trois derniers mois.

L'IMC était supérieur à 25 pour 7 patients, et normal pour 4. Le Performans Status était à O-1 pour 2, à 2-3 pour 8, et non renseigné pour 1.

Il s'agissait de la première ligne de traitement pour 5 patients, de la deuxième ligne pour 2, de la troisième ligne pour 3 et de la quatrième ligne pour 1.

La hauteur du risque aplasiant du traitement chimiothérapeutique était faible pour 3 patients, intermédiaire pour 5 et élevé pour 3.

Une prophylaxie par G-CSF avait été instaurée pour 8 patients. Sur les 3 n'ayant pas eu de G-CSF prophylactique, 2 en avaient l'indication (un car risque aplasiant élevé, un pour antécédent de neutropénie fébrile).

Sur les 11 patients décédés, 8 n'en n'ont reçu aucune antibiothérapie ambulatoire et 3 ont reçu une antibiothérapie inadaptée (par amoxicilline/acide clavulanique seul).

Trois des patients décédés avaient vu en amont leur médecin généraliste en consultation, sans mise en route pour ces 3 patients d'antibiothérapie adaptée (1 patient sans antibiothérapie prescrite et 2 prescriptions par amoxicilline/acide clavulanique seul).

Parmi ces 11 décès :

- 9 ont été hospitalisés via les urgences, dont 7 patients présentant des signes de gravité dès leur admission. Trois patients n'ont reçu aucune antibiothérapie lors de leur séjour aux urgences, 2 ont reçu une antibiothérapie non adaptée et 2 une antibiothérapie adaptée.
- 2 patients hospitalisés par admission directe ne présentaient pas de signe de gravité à l'admission.

Neuf patients avaient un MASCC score inférieur à 21 lors de leur admission (et 2 un MASCC score faussement rassurant supérieur à 21).

Le décès survient après une moyenne de 19 jours d'hospitalisation (extrêmes de 2 à 42 jours).

Sept patients décèdent en onco-hématologie, 2 en réanimation, 1 en MPU et 1 en cardiologie.

Sept patients sont décédés des suites immédiates de leur sepsis, 2 autres par dégradation de leur fonction cardiaque, un par progression cérébrale de la maladie sous-jacente, et enfin un d'un syndrome de glissement.

Pour 7 patients une décision de prise en charge palliative avait été prise pendant l'hospitalisation.

5. DISCUSSION

5.1. Forces et faiblesses

5.1.1. Faiblesses

Effectif statistique

La principale faiblesse de notre étude réside dans son faible effectif de dossiers inclus.

Les résultats de notre étude ne permettent donc pas de réelle extrapolation, pour l'analyse des résultats dans les sous-groupes de population (type patients avec signes de gravité, patients décédés, ...)

Ce faible nombre de dossiers inclus est tout d'abord dû aux critères d'inclusion choisis. Il était ainsi nécessaire pour l'inclusion que le patient soit neutropénique ET fébrile à domicile.

Après étude de 1288 dossiers extraits informatiquement, et au regard des critères d'inclusion définis, nous avons pu inclure seulement 74 épisodes des soins, compte tenu qu'un nombre important de patients ne remplissait qu'une seule des deux conditions au domicile.

Réalisant une thèse de médecine générale, il nous a semblé important de ne sélectionner que les patients dont nous pouvions analyser les modalités de la prise en charge ambulatoire en amont. Mais il en résulte pour l'analyse de la prise en charge stricte de l'aplasie fébrile, une perte conséquente de données exploitables et de pouvoir statistique.

Présence de Biais

Biais de classement

Concernant le MASCC score, il a été calculé par nos soins, donc de manière rétrospective, ce qui implique un biais non négligeable de classement.

Nous avons en effet accès à l'intégralité du dossier lors du calcul et donc la connaissance de complications ultérieures, pouvant ainsi nous influencer sur le calcul (portant sur les items les plus subjectifs) et classer à tort un patient dans le mauvais groupe de niveau de risque de complications.

Par ailleurs, le MASCC score, comportant certains items subjectifs, implique là aussi un biais dans nos calculs, d'une part du fait que nous soyons deux auteurs, mais également du fait que nous ayons calculé ces scores « sur dossier » et non au lit du malade (nous nous sommes basés sur l'observation du clinicien qui a reçu le malade et donc sur les propres critères subjectifs dudit clinicien)

Autres biais

Lors de notre recueil de données, nous avons très fréquemment rencontré un manque de traçabilité des différentes informations recherchées.

Ce manque de traçabilité a pu induire un biais dans le calcul de certains paramètres (comme p.ex. le MASCC score et l'évaluation en rétrospectif de la présence ou non de signes de gravité. Il est possible qu'il y ait des informations manquantes concernant la présence d'une déshydratation, de certains signes cliniques de gravité ou d'une symptomatologie clinique).

Il est également difficile d'interpréter la conformité de certains items, au vu de la proportion importante de données manquantes, ne permettant pas d'extrapoler certains résultats.

5.1.2. Forces

Notre étude permet une analyse transversale avec analyse des différentes étapes du parcours de soins du patient par les différents acteurs de la prise en charge (médecin traitant, urgentiste, onco-hématologue, infectiologue, réanimateur, ...)

Elle permet également, malgré son faible effectif, de mettre en évidence de nombreux axes d'amélioration à chaque étape de la prise en charge du patient neutropénique fébrile. Ces axes d'amélioration sont détaillés dans l'interprétation suivante des différents résultats.

5.2. Interprétation des résultats

5.2.1. Discussion concernant la population étudiée

5.2.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

Comparaison par rapport aux populations de la littérature

En raison de nos critères de sélection, notre étude cible une population différente de celle des autres études retrouvées dans la littérature. Ceci ne nous permet malheureusement pas de comparer certains items (comme p.ex. le taux de patients ayant nécessité une hospitalisation, le taux de mortalité, le taux d'échec de traitement de 1^{ère} ligne etc), aux données de la littérature.

La grande majorité des travaux sur le sujet (71–74), ont étudié la prise en charge de la NF en classant les patients en deux catégories ; population à haut et bas risque de complications. Une antibiothérapie empirique (soit intraveineuse en milieu hospitalier soit orale en ambulatoire avec possibilité d'un retour à domicile) est débutée en fonction du classement.

Une autre partie des travaux publiés a étudié la prise en charge de la NF chez les patients à bas risque des complications en comparant la mise en place d'une antibiothérapie orale (avec possibilité d'un retour à domicile après une courte période d'observation) ou intraveineuse en milieu hospitalier (75–77).

Nous avons retrouvé une étude française rétrospective monocentrique (78) ayant étudié 315 épisodes de NF survenus soit en ambulatoire soit en milieu hospitalier.

Deux autres études (79,80), ont étudié la mise en place d'un traitement antibiotique empirique oral en ambulatoire sans distinguer les patients de haut ou bas risque de complications.

La particularité de notre étude réside dans l'inclusion de patients ambulatoires se présentant en milieu hospitalier ; donc très probablement une population qui nécessitait une hospitalisation. Il s'agit donc possiblement de patients présentant des signes de gravité (ou une symptomatologie nécessitant une prise en charge

hospitalière), des comorbidités ou des pathologies sous-jacentes la rendant plus fragile.

Pathologie sous-jacente :

Notre population est majoritairement (54%) hématologique.

Selon les données PMSI relevées par l'assurance maladie sur la France entière (1) la proportion des cas oncologiques est plutôt plus importante que celle des cas hématologiques, avec un rapport de 4,4 dossiers oncologiques pour un dossier hématologique dans les épisodes de NF.

Du fait de notre mode de recrutement, nous avons inclus les dossiers de patients suivis dans le service d'Onco-Hématologie, ce qui exclut un nombre important de dossiers de néoplasies solides suivis dans les services de leur spécialité d'organe (digestif et pulmonaire essentiellement).

Cette constatation peut également être expliquée par le fait que les patients avec une hémopathie maligne nécessitent plus souvent une hospitalisation lors d'un épisode de NF (immunosuppression plus profonde, cytopénies dues à l'envahissement médullaire, hématotoxicité plus importante de la chimiothérapie)

Comorbidités

Un pourcentage important (72%) de patients inclus dans notre étude présente des comorbidités significatives.

Nous constatons également dans notre échantillon, un pourcentage relativement élevé (6%) de patients souffrant de pathologies génétiques. Il s'agit d'une population nécessitant plus souvent une prise en charge hospitalière en raison de la pathologie génétique la rendant plus fragile.

Nous pouvons supposer que ces sous-populations ont un recours hospitalier systématique lors d'une pathologie aiguë comme la neutropénie fébrile.

Patients allergiques

Les six patients allergiques de notre étude, représentent 9% de l'effectif, chiffre similaire à celui d'allergie « rapportée » par les patients de manière générale.

Néanmoins, pour 4 d'entre eux, l'antécédent est noté comme allergie simple sans documentation réelle de cette allergie ni notion d'œdème de Quincke ou d'urticaire géant.

L'importance de l'allergie au bêta-lactamines est, comme dans la population générale, probablement surestimée.

En effet, 5 à 10 % des patients rapportent une allergie aux bêta-lactamines, alors que la fréquence réelle des antécédents anaphylactiques sévères est de 0,0004 à 0,015 % (81).

Ces patients dits « allergiques » étant dans notre cas, à risque de recevoir des antibiothérapies répétées et prolongées, n'ont pas eu de bilan allergologique permettant d'affirmer de manière certaine l'allergie, et cet excès de prudence peut avoir un impact sur les résistances bactériennes et un coût économique supplémentaire.

Par ailleurs, lors de notre recueil, l'antécédent allergique n'est pas noté systématiquement dans les courriers d'hospitalisation ou de consultation, et reste une information difficile à retrouver. Ceci pose le problème de l'absence de mise à disposition simple et rapide d'une telle information pour les spécialistes (hors spécialiste référent) amenés à évaluer le patient en urgence, et à prescrire une antibiothérapie en toute sécurité.

Il y aurait nécessité de confirmer de manière certaine et tracée toute allergie par une évaluation allergologique, chez ces patients à risque de neutropénie ; et d'avoir dans le logiciel un onglet dédié pour les allergies (ou d'attirer l'attention des praticiens sur l'importance de détailler dans chaque courrier les antécédents allergiques avérés du patient).

Statut familial du patient

Le statut familial des patients n'est pas tracé dans 18% des dossiers.

De plus, lorsque cette information est tracée, elle fut extrêmement difficile à retrouver car elle est non systématiquement présente dans les différents courriers et compte-rendus. Cette information est pourtant nécessaire car elle peut conditionner un retour à domicile plus rapide et sécurisé si l'entourage est présent, coopérant et adapté.

Il existerait un intérêt à avoir un onglet « entourage » dans le logiciel du centre hospitalier.

Antécédent de neutropénie

Pour 36% des dossiers, le patient avait déjà présenté un épisode de NF.

Dans la littérature, 3% des patients ayant une tumeur solide présentent une répétition d'épisode de NF ainsi que 15% des patients leucémiques/allogreffés (39,82).

Le taux d'antécédent dans notre étude est plus important car intéressant des patients plus fragiles nécessitant une hospitalisation.

Episodes multiples

Les épisodes récidivants des patients à épisodes multiples représentent 12% de la totalité des épisodes de neutropénie fébrile inclus dans notre étude.

Ce chiffre est comparable aux données de la littérature. Les études de la littérature citées préalablement retrouvent un taux d'épisodes récidivants de 12 à 26 % et l'assurance-maladie retrouve sur les données PMSI un taux de 25% d'épisodes récidivants sur l'année 2010-2011 en France (1).

Il s'agit dans la grande majorité de patients de sexe féminin. Nous avons identifié deux patients de sexe masculin dans ce groupe (un présentant une trisomie 21 et un présentant un âge avancé de 72 ans). Le sexe féminin, l'âge et la trisomie 21 sont des facteurs de risque reconnus pour l'apparition d'une neutropénie fébrile.

La majorité des patients (71%) recevaient un traitement pour une hémopathie maligne. L'administration d'une chimiothérapie à visée curative même à des lignes de traitement ultérieures avec maintien d'une dose-intensité, l'hématotoxicité des traitements pour

les pathologies hématologiques, les cytopénies pré-existantes dans le contexte d'un envahissement médullaire font partie des facteurs pouvant expliquer ce résultat.

D'une manière générale, il fut relativement compliqué de retrouver dans les dossiers, toutes les informations caractérisant un patient, comme ses antécédents, son statut familial, ses allergies, le traitement en cours...

Ceci pose un réel problème pour les spécialistes amenés à retrouver rapidement ces informations, essentielles dans le cadre de l'urgence.

Le logiciel du CHD étant amené à changer prochainement, il y aura un intérêt certain à mettre en place ces différentes informations dans les différents onglets préalablement cités et de veiller à leur mise à jour régulière par les différents praticiens.

5.2.2. Discussion sur la prise en charge en amont de l'épisode fébrile

Caractéristique du traitement chimiothérapeutique reçu

La majorité (70%) des épisodes de neutropénie fébrile de notre étude survient lors de la 1^{ère} (51%) ou 2^{ème} ligne (19%) de traitement.

Le risque aplasiant souvent moins élevé des lignes de traitement ultérieures (surtout dans le contexte d'une chimiothérapie palliative) et la mise en place d'une prophylaxie secondaire par G-CSF (suite à la survenue d'un épisode de neutropénie ou de NF) expliquent en partie ces résultats.

Par ailleurs, plus le nombre de lignes de traitement augmente, plus le nombre de patients diminue, de par l'augmentation du taux de mortalité dû à la pathologie sous-jacente au fur et à mesure de l'évolution.

Cependant, pour les patients hématologiques nous constatons un taux d'épisodes de NF relativement élevé lors de la 3^{ème} et 4^{ème} ligne de traitement. Ceci peut s'expliquer, par des traitements plus hématotoxiques que pour des cancers solides, une prescription de 3^{ème} et 4^{ème} ligne pouvant être encore curative. De plus, l'infiltration médullaire responsable de cytopénies, est beaucoup plus fréquente dans le contexte d'hémopathies malignes, surtout lors de stades avancés.

Information préalablement reçue

La description des effets secondaires attendus après chimiothérapie, est notée dans 81% des courriers référents. Cela concerne 71 % des hématologues, et pour plus de la moitié, notés de manière très précise.

Les oncologues sont plus systématiques (94%) sur cette traçabilité mais cette information reste dans 75% des cas extrêmement concise (une phrase type « explication des effets secondaires et de la conduite à tenir lors de leur apparition faites au patient »)

La conduite à tenir précise en cas de fièvre n'est spécifiée que dans 12% des courriers (17% des courriers hématologiques et 3% des courriers oncologiques)

Même si l'information est probablement décrite précisément à l'oral lors de la consultation, cette information reste « trop concise » dans le courrier référent, seul document envoyé au médecin traitant, et ne permet donc pas à ce dernier d'adapter sa prise en charge selon les attitudes locales lorsqu'il reçoit un patient fébrile.

Les ordonnances en cas de fièvre (antibiothérapie et bilan biologique à réaliser) ne sont tracées dans les dossiers que dans la moitié des cas. Lorsqu'elles sont présentes, celles-ci ne sont pas uniformes. Certains praticiens notent le numéro du service à contacter, la nécessité de re-consulter si absence d'amélioration ou apparition de signes de gravité, d'autres comportent simplement la prescription de la bi-antibiothérapie.

Nous avons pu démontré que ces ordonnances délivrées, ne sont pas suivies par les patients, puisque seulement 38 % débutent une antibiothérapie en ambulatoire avant leur admission. Ces ordonnances étant remises majoritairement lors de la consultation d'annonce, les patients peuvent avoir oublié les avoir en leur possession ou les avoir égarées. Il est également possible que les patients les ayant à disposition lors de l'épisode fébrile, ne démarrent pas d'emblée l'antibiothérapie si les modalités de prise ne sont pas explicitement inscrites.

Il y aurait un intérêt à transmettre systématiquement au patient ET au médecin traitant une description précise des effets secondaires liés à la chimiothérapie (incluant l'apparition d'un syndrome fébrile) et donc de la conduite à tenir en cas

d'apparition de ces derniers et de répéter ces informations aux patients à intervalles réguliers au cours de son suivi.

Vaccination

La traçabilité de la vaccination dans notre étude est quasi-inexistante (8%).

Concernant la vaccination antigrippale, la particularité saisonnière de ce vaccin implique d'une part qu'une partie de notre population ne nécessitait pas cette vaccination, en fonction de la période de l'année. Nous n'avons pas fait de différence entre les dossiers survenant pendant la période épidémique et les autres. D'autre part cette vaccination est très fréquemment réalisée par le médecin traitant augmentant le taux de non traçabilité dans les dossiers du CHD.

En revanche, l'indication d'une vaccination anti-pneumococcique est majoritairement posée par l'onco-hématologue. La traçabilité de prescription de cette dernière devrait donc apparaître de façon plus systématique dans le dossier du patient. Nous pouvons donc supposer que cette vaccination n'est pas prescrite.

L'absence de traçabilité peut aussi s'expliquer par l'absence d'onglet vaccination dans le logiciel ; l'information, même correctement tracée est plus difficile à retrouver parmi les CRH, les courriers de consultation, le dossier papier, ...

La difficulté de la traçabilité vaccinale ne concerne pas uniquement notre population, mais à grande échelle, toute procédure vaccinale.

Le nombre des acteurs de la vaccination (médecin référent, IDE, médecin traitant, pharmacien, ...) et les différents supports utilisés (carnet de vaccination papier, carnet de santé, logiciel médecin traitant, logiciel hospitalier, ...) démultiplie les possibles traces écrites de la vaccination et donc leur communication aux différents acteurs de soins. La Direction Générale de la Santé, a lancé en 2012 un programme national d'amélioration de la politique vaccinale, en cinq ans, dont l'un des axes devrait permettre la simplification de l'accès aux données de vaccination grâce à la généralisation d'un carnet de vaccination (83). Pour autant le médecin référent doit assurer la prescription de ces vaccinations.

Il serait souhaitable d'avoir un onglet vaccination dans le logiciel du CHD traçant les dernières vaccinations réalisées et les dates prévues des différents rappels.

Traitement anti-infectieux prophylactique

Concernant le traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* : 100% des épisodes ayant bénéficié d'une prophylaxie étaient conformes aux recommandations et seul 8% des épisodes avec une indication n'en avaient pas.

En revanche, le taux de conformité concernant le traitement prophylactique contre les réactivations VZV et HSV était moins élevé car 86% des épisodes sous traitement prophylactique par valaciclovir n'avaient pas d'indication selon les recommandations actuelles. Pour un seul épisode avec indication à une prophylaxie par valaciclovir le traitement n'a pas été instauré.

Les cliniciens instaurent souvent ce traitement compte tenu de la facilité de la prise orale (une ou deux prises par jour) et de l'innocuité du traitement. De plus il est possible que les cliniciens pensent à tort, qu'il s'agisse également d'une prophylaxie primaire.

Lors du recueil des données nous avons découvert que les sérologies VZV et HSV sont très rarement réalisées. Pour cette raison nous avons décidé de ne pas inclure la traçabilité de ces sérologies lors du recueil de données et de l'interprétation des résultats. Un antécédent clinique d'infection herpétique, de varicelle et/ou de zona peut justifier la mise en place d'une prophylaxie afin d'éviter des éventuelles réactivations ; mais nous ne retrouvons pas souvent ces informations.

Compte tenu que 80% de la population générale est HSV positive, et qu'une primo-infection de varicelle dans l'enfance est également fréquente ; nous pouvons estimer que la quasi-totalité des patients sont séropositifs au moins pour une de deux infections. Cela peut expliquer l'absence de réalisation de ces sérologies en pratique courante.

Traitement par G-CSF prophylactique

En terme d'indication de traitement prophylactique, la conformité des prescriptions de G-CSF est de 71% (87% en hématologie mais uniquement 45% en oncologie).

Cette non-conformité dans la population oncologique est majeure dans le sous-groupe de risque aplasiant intermédiaire où seulement 33% des épisodes reçoivent le G-CSF. La majorité des traitements chimiothérapeutiques pour des tumeurs solides sont à risque aplasiant intermédiaire. Dans ce sous-groupe l'identification précise des patients nécessitant une prophylaxie par G-CSF est difficile, compte tenu du nombre et de la complexité des paramètres définissant cette indication.

La prescription de G-CSF est majoritairement (84%) de forme immédiate quotidienne. Pour ces formes quotidiennes, 75% des prescriptions privilégient l'administration de biosimilaires, ce qui est conforme aux pratiques économiques actuelles.

Il y a donc un certain nombre d'épisodes de NF qui pourraient être évités **en identifiant mieux les patients à risque aplasiant intermédiaire ayant l'indication d'un traitement prophylactique par G-CSF, notamment chez les patients oncologiques**. La classification des traitements chimiothérapeutiques en fonction du risque aplasiant est complexe et nécessiterait d'être précisée pour le traitement choisi dans le courrier référent ou dans le compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire. **La mise à disposition d'un tableau de classification du risque aplasiant des traitements le plus souvent utilisés pourrait faciliter la prise de décision dans la pratique courante.**

5.2.3. Discussion sur la prise en charge de l'épisode en amont de l'admission

Antibiothérapie

Dans notre échantillon, une antibiothérapie en ambulatoire est débutée seulement pour 38% des épisodes.

Une symptomatologie empêchant la prise orale (nausées ou vomissements), la présence des signes de gravité ou d'autres symptômes (p.ex. syndrome hémorragique, dyspnée) peuvent aussi expliquer que la majorité des patients qui se présentent en milieu hospitalier n'ont pas débuté une antibiothérapie en ambulatoire.

Nous avons également constaté un taux relativement élevé (39%) d'antibiothérapie non adaptée en ambulatoire car souvent les patients débutent seulement un des deux antibiotiques prescrits.

Concernant l'antibiothérapie considérée comme non conforme dans le contexte d'allergie à la pénicilline ; il s'agit dans tous les cas d'une bithérapie autre que celle recommandée dans la littérature (clindamycine et fluoroquinolone) mais il s'agit d'une non-conformité relative.

Une partie des patients présentant un MASCC score < 21 à l'admission (7 épisodes dans notre échantillon) ont commencé une 1^{ère} ligne d'antibiothérapie par voie orale, donc inadaptée.

Contact avec le médecin traitant

Peu de patients de notre cohorte (36% des épisodes) ont eu un contact préalable à l'admission avec leur médecin traitant. Ce malgré la notification pour certains praticiens dans les informations reçues de consulter le médecin traitant le jour de l'apparition de la fièvre.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer la présentation spontanée du patient aux Urgences :

- l'indisponibilité du médecin traitant le jour même ;
- l'apparition de la fièvre et/ou de la symptomatologie infectieuse en dehors des heures ou jours ouvrables ;
- la présence de signes qui inquiètent le patient ;
- la mauvaise compréhension de l'attitude à adopter en cas de fièvre, par une information non ou mal délivrée sur cette conduite à tenir.

Une faible proportion (32%) de patients examinés par le médecin traitant reçoit une antibiothérapie adaptée en ambulatoire.

23% des patients examinés reçoivent une antibiothérapie inadaptée, souvent par amoxicilline/acide clavulanique seul, ce qui sous-tend une mauvaise information des médecins traitants sur les molécules à instaurer lors d'une NF.

45% d'entre eux ne reçoivent aucune antibiothérapie, or le délai de mise en route de l'antibiothérapie reste une donnée essentielle et pronostique dans la prise en charge de la NF.

Ces données pourraient être expliquées par les recommandations de la littérature, qui préconisent une évaluation hospitalière première, sans proposition systématique d'initiation par le médecin traitant ou le patient lui-même de la bi-antibiothérapie.

L'attitude locale du CHD est différente, avec initiation le plus rapidement possible de cette bi-antibiothérapie. Les professionnels de médecine générale du département ne sont peut-être pas tous avertis, au vu du peu d'information diffusée dans les courriers hospitaliers, de cette conduite à tenir. De plus, le patient oublie probablement de soumettre au médecin traitant l'ordonnance d'antibiotique à prendre en cas de fièvre. Une autre difficulté est probablement liée au fait, que malgré les recommandations des praticiens, le traitement antibiotique à prendre en cas de fièvre n'est pas acheté à l'avance par le patient.

Il y a certainement nécessité à rappeler au médecin traitant par des messages clairs l'importance de débiter une bi-antibiothérapie le plus rapidement possible, et par quelles molécules.

Bilan biologique ambulatoire

Dans notre étude, au vu de l'absence de recommandations, nous avons pris la décision de considérer comme conforme le bilan biologique ambulatoire suivant : « NFS plaq, ionogramme sanguin, fonction rénale et CRP ou NFS plaq, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique et CRP »

Un tel bilan a été réalisé pour seulement 10% des épisodes.

Cependant il est difficile de parler d'une non-conformité élevée car pour la grande majorité des épisodes (47%) nous n'avons pas pu retrouver de traçabilité écrite précise concernant le bilan biologique complet réalisé. Pour ces dossiers les résultats de la formule sanguine ont été notés dans l'observation médicale suite à une transmission téléphonique (médecin traitant ou laboratoire de ville)

Par ailleurs, les ordonnances remises au patient en cas de fièvre ne sont pas homogènes selon les praticiens référents.

Une ordonnance de ce bilan biologique complet à réaliser si fièvre, devrait être remises systématiquement au patient. Le courrier du référent devrait donner au médecin traitant la description précise du bilan à réaliser en cas de fièvre. La

plupart des fiches explicatives remises au patient concernant les effets secondaires de la chimiothérapie incluent la conduite à tenir en cas de fièvre. Cette fiche explicative ainsi que les ordonnances remises au patient doivent être dans le classeur de consultation d'annonce du patient et présentées à chaque consultation médicale.

Discussion sur les pratiques locales de la prise en charge globale de la NF en amont de l'admission

Dans le service d'Onco-Hématologue du CHD Vendée, les patients sous chimiothérapie ont comme consigne en cas de fièvre de réaliser un bilan biologique en ambulatoire, de débiter un traitement antibiotique per os et de prendre contact avec leur médecin traitant.

Les recommandations internationales actuelles proposent quant à elles une 1^{ère} évaluation en milieu hospitalier avec, dans un 2^{ème} temps, suite à une période d'observation, une prise en charge ambulatoire des patients à bas risque de complications.

Cependant, en raison de plusieurs facteurs socio-économiques, une prise en charge comme celle décrite au CHD-Vendée est adoptée par nombre de centres d'onco-hématologie. L'éloignement géographique du domicile de certains patients, surtout dans les zones rurales, la surcharge des services d'urgences avec un temps d'attente non négligeable, la pénurie des places d'hospitalisation, ainsi qu'un avantage économique au maintien des patients à leur domicile, sont les raisons pour lesquelles cette attitude est privilégiée.

Nous avons trouvé 2 études ayant testé l'efficacité d'une antibiothérapie débutée à domicile (79,80). Une étude prospective française publiée en 1991 (79), a recensé 68 épisodes neutropéniques fébriles chez 49 patients sous traitement chimiothérapeutiques pour un lymphome. Les patients avaient à leur disposition une prescription de traitement par bi-antibiothérapie à débiter en ambulatoire sans examen clinique préalable par un médecin. En cas de persistance de la fièvre 72 heures après le début de l'antibiothérapie, les patients avaient comme consigne de prendre contact avec le centre. Au total, un échec de traitement a été mis en évidence pour 9 cas (13%).

Une autre étude prospective réalisée en 1994 au Pakistan (80), a relaté l'évolution de 135 épisodes de neutropénie fébrile concernant 82 patients sous traitement chimiothérapeutique pour un cancer solide ou lymphome. Dans cette étude les patients avaient comme consigne de débiter un traitement antibiotique par ofloxacine et d'avoir un contact téléphonique régulier avec le centre. Un échec de traitement a été observé dans 17% des cas.

Les taux d'échec du traitement antibiotique oral sont relativement plus élevés que ceux observés dans les études limitant le traitement antibiotique oral chez les patients à bas risque de complications (71,72,74,77,78,84).

Dans notre étude, le taux d'échec du traitement antibiotique oral (pour les patients ayant commencé une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique et fluoroquinolone) est d'environ 41 %. Ce taux paraît beaucoup plus élevé que les taux rapportés dans la littérature mais peut être expliqué par le type de population étudiée. En effet, nous avons sélectionné une population de patients ayant nécessité une prise en charge hospitalière, donc population plus grave, et présentant des comorbidités importantes.

A ce jour, le petit nombre d'études concernant la mise en place d'un traitement antibiotique en ambulatoire sans évaluation hospitalière préalable et l'absence d'études prospectives randomisées ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité et la sécurité d'une prise en charge exclusivement ambulatoire.

Récapitulatif de la prise en charge de l'épisode de NF en ambulatoire

Au vu de nos résultats, la prise en charge de l'épisode de NF en ambulatoire n'est donc pas optimale, notamment de par une information mal relayée au médecin traitant, qui reste le premier recours ambulatoire du patient neutropénique fébrile.

Il nous paraît donc primordial de résumer les quelques points d'amélioration suivants :

- Une information doit être transmise au médecin traitant lors de toute nouvelle instauration de protocole chimiothérapeutique chez son patient,
- Les effets secondaires du traitement doivent être décrits, et notamment l'apparition possible de fièvre avec une description précise de la conduite à tenir en cas d'apparition de cette dernière. Il doit ainsi lui être rappeler :

- la nécessité d'examen clinique rapide avec identification des éventuels signes de gravité, et transfert en milieu hospitalier le cas échéant ;
- la nécessité de débiter une bi-antibiothérapie rapide avec un rappel des molécules utilisées ;
- le bilan biologique standard à réaliser.

Dans le cas où un patient neutropénique fébrile ambulatoire consulte son médecin traitant, l'avis d'un spécialiste onco-hématologue peut être nécessaire afin de mieux identifier les patients qui nécessiteraient une prise en charge hospitalière (p.ex. patients avec des comorbidités importantes ou un score pronostic défavorable).

Nous avons donc élaboré une fiche d'information destiné au médecin traitant (Annexe 7). Cette lettre pourrait être adressée systématiquement au médecin traitant lorsqu'un de ses patients débute une ligne de traitement chimiothérapeutique et devra également être insérée dans le classeur de consultation d'annonce.

Sur cette fiche d'information nous avons volontairement choisi de ne pas mentionner les scores MASCC et CISNE (score CISNE présenté dans la discussion de la prise en charge à l'admission), car d'une part les deux scores ont été surtout validés pour les patients sous traitement chimiothérapeutique pour cancer solide, d'autre part nous jugeons qu'il est important d'assurer une communication entre le médecin généraliste et l'oncohématologue référent du patient. **En effet, nous estimons également que le médecin référent est plus à même de juger de la nécessité d'hospitaliser ou non le patient et d'organiser l'admission du patient en milieu hospitalier dans les meilleures conditions.**

5.2.4. Discussion sur la prise en charge à l'admission

Services d'admission et patients adressés

La majorité des patients (58%) se présentent spontanément en milieu hospitalier sans avoir été adressés par le médecin, malgré l'information donnée de consulter ou d'appeler le médecin traitant le jour de la constatation de la fièvre.

Cette constatation peut être expliquée par les raisons évoquées précédemment (indisponibilité du médecin traitant,...)

Il faut malgré tout soustraire à cette non-conformité les patients qui étaient convoqués en HDJ pour un autre motif (transfusion par exemple), et qui sont arrivés avec le diagnostic de NF sans avoir eu un contact avec le médecin traitant, se sachant être vus prochainement en HDJ.

Lorsque le patient est adressé par son médecin traitant, il est orienté majoritairement (70%) aux urgences.

Il serait là aussi intéressant d'évaluer la mise en place d'un numéro référent onco-hématologique dédié aux médecins généralistes qui permettrait d'organiser l'admission directe pour les patients sans signe de gravité mais nécessitant néanmoins une hospitalisation (permettant de soulager les urgences, d'éviter au patient les temps d'attente, et donc de diminuer l'exposition à des pathogènes pour ces patients fragiles....)

Motif d'hospitalisation

La majorité des patients (69%) ont pour motif d'admission le diagnostic de neutropénie fébrile.

Cependant, certains ont pour motif d'admission une symptomatologie fébrile seule sans notion de neutropénie (16%), neutropénie que l'on retrouve rapidement à l'anamnèse du patient. De même, certains motifs d'admission n'évoquent pas la notion de fièvre (suspicion d'embolie pulmonaire, placard inflammatoire cutané,) alors que celle-ci est également retrouvée lors de l'anamnèse d'admission.

Pour les patients adressés, cela implique que le médecin traitant consulté n'a pas regroupé toutes les informations disponibles ou n'a pas considéré le diagnostic de NF comme le plus important (ce qui peut alors expliquer l'absence de mise en place d'antibiothérapie...) alors qu'une NFS plaquettes retrouvant une neutropénie a été systématiquement réalisée les jours précédant la consultation médicale dans tous nos dossiers.

De l'intérêt, une fois de plus, de sensibiliser les médecins traitants qui suivent des patients sous chimiothérapie (et les patients eux-mêmes) au risque de NF.

Examen clinique- Signes de gravité

Plus d'un quart (27%) des épisodes concernent des patients présentant des signes de gravité à l'admission. La majorité (95%) se présentent au service des Urgences.

Ainsi, 38 % des épisodes arrivant aux urgences présentaient des signes de gravité.

Ce chiffre est légèrement plus bas que celui de l'étude multi-centrique réalisée par André et Al. dans plusieurs services d'urgence en 2008, qui retrouve 45 % de signes de gravité à l'admission (85).

Dans notre travail, seulement 15% de la totalité des patients avec signes de gravité à l'admission débutent une antibiothérapie en ambulatoire.

Par ailleurs, seulement 25% de ces patients ont eu un contact préalable avec leur médecin traitant. Parmi eux, 20% débutent une antibiothérapie ambulatoire.

Ceci peut être expliqué par l'orientation rapide du patient vers les urgences par le médecin généraliste, lors de la présence d'emblée de signes de gravité. De plus, l'état clinique du patient ne permet pas toujours la possibilité d'une antibiothérapie par voie orale.

Isolement protecteur

La prescription de l'isolement protecteur est conforme dans 74% des cas.

En service d'hospitalisation, ce dernier est réalisé de manière totalement conforme, alors qu'aux urgences, sa traçabilité n'est pas optimale (62%).

Cette différence peut être expliquée par le fait que cet isolement fait partie du quotidien des prescriptions des équipes d'onco-hématologie, avec une configuration en chambre seule aidant à la mise en place de cet isolement.

Pourtant, la mise en place rapide de cet isolement est primordial aux urgences, au vu notamment de la proximité géographique avec les autres patients et du risque d'exposition du patient neutropénique à différents pathogènes.

Il y aurait nécessité à rappeler l'importance de cet isolement protecteur par un message clair dans le protocole de prise en charge de NF aux urgences.

Bilan biologique standard

Lors de l'admission nous constatons une importante variabilité des analyses demandées lors du bilan biologique initial réalisé. **Le bilan biologique standard (44) (NFSplaq, ionogramme, fonction rénale, bilan hépatique et CRP) est réalisé dans 72% des cas.**

Nous ne disposons pas des valeurs d'albuminémie et de LDH dans 28% et 51% des cas (dans 75% des cas il s'agit de dossiers pris en charge aux urgences).

Certains paramètres du bilan biologique régulièrement manquant dans les bilans biologiques relevés dans notre travail (lymphopénie, hypoalbuminémie, augmentation de la LDH, de la bilirubine ou de la phosphatase alcaline) ont été pourtant identifiés dans la littérature comme facteurs de risque de neutropénie fébrile ou comme facteurs associés à la nécessité d'hospitalisation dans un contexte de neutropénie fébrile (86).

De plus pour le calcul des scores de classifications, il est nécessaire d'avoir en sa possession certains items biologiques (le calcul du MASCC score comprend la présence de signes de déshydratation (9) et le calcul du score CISNE (87) comprend la présence d'une monocytopenie $< 200/\mu\text{L}$ et d'une hyperglycémie induit par le stress).

La réalisation d'une CRP fait également partie du bilan initial proposé par les recommandations européennes sur la prise en charge de la neutropénie fébrile (33) ; raison pour laquelle nous jugeons utile de demander cet examen lors du bilan biologique initial.

Afin d'améliorer les pratiques un « bilan biologique standard » pourrait être proposé dans le protocole de prise en charge de la neutropénie fébrile au sein du CHD Vendée.

Réalisation des hémocultures

Près d'un quart (23%) des épisodes ont une réalisation d'hémocultures non conforme (absence d'étiquetage des flacons, absence de prélèvements d'hémocultures différentielles,...). Cette non-conformité concerne majoritairement (94%) le service des urgences.

Ce taux de non-conformité est probablement plus important en réalité. En effet, nous n'avons pas recueilli tous les critères de conformité des prélèvements, à savoir :

- prélèvement de deux paires d'hémocultures ;
- prélèvement au même moment ;
- prélèvement à volumes identiques et suffisants pour les hémocultures différentielles.

Cette non-conformité est malgré tout à nuancer pour deux sous-groupes :

- Concernant les 7% d'hémocultures non prélevées, nous n'avons pas, à tort, recueilli la notion de fièvre ou non à l'admission. Si le patient était fébrile en ambulatoire et apyrétique à l'admission, les hémocultures peuvent ne pas avoir été prélevées pour cette raison.
- Concernant les 3 hémocultures prélevées sur la VVC seule, 2 des patients concernés avaient une présentation de sepsis sévère/choc septique, dont la vasoplégie périphérique a pu rendre impossible le prélèvement sur la voie périphérique.

La non-conformité importante aux urgences peut être expliquée par :

- l'absence de recherche de la VVC lors de l'examen, celle-ci n'est tracée dans le dossier des urgences que dans 52% des épisodes (patient non déshabillés entièrement, examen clinique non complet,...)
- l'absence de prescription spécifique d'hémocultures différentielles ;
- le manque de connaissance et de formation des IDE des urgences sur le geste et ses modalités, et la réticence à utiliser la VVC, notamment lorsqu'il s'agit d'un PAC (geste plus long, plus compliqué, stérile,...). La totalité des hémocultures non conformes prélevées uniquement sur la voie périphérique concerne en effet des patients porteurs d'un PAC.

Il serait intéressant de rappeler dans le protocole de prise en charge de NF aux urgences, la nécessité de rechercher la VVC à l'examen, et de prélever des hémocultures différentielles si celle-ci est présente (en rappelant les modalités de prélèvement de ces dernières, par exemple par affichage dans les box d'examen).

ECBU

Pour la réalisation de l'ECBU, le pourcentage de conformité est élevé (78%), sans différence de prise en charge entre les épisodes admis aux urgences ou en admission directe.

Les dossiers non conformes, ont eu une BU négative sans envoi d'ECBU. Les infections urinaires chez les patients neutropéniques étant volontiers sans leucocyturie cette prise en charge est donc inadaptée.

Ce message d'envoi systématique d'un ECBU doit aussi faire partie des messages-clés à diffuser dans le protocole de prise en charge de NF aux urgences.

Examens iconographiques

Un nombre important de patients a eu une radiographie thoracique (69%) lors du bilan d'admission.

Le taux d'épisodes ayant bénéficié d'une radiographie pulmonaire est plus important lorsqu'il s'agit d'une admission via le service des Urgences que lors d'une admission directe dans un service d'hospitalisation (76% vs 54%).

Pour autant, un foyer radiologique n'a été retrouvé que chez seulement 3 patients, parmi les 9 présentant une symptomatologie respiratoire. En revanche, chez tous les patients qui avaient une symptomatologie respiratoire et qui ont bénéficié d'un scanner thoracique, un foyer radiologique est documenté.

Ce résultat, bien qu'analysé sur un faible nombre des patients, est comparable avec les données de la littérature.

La radiographie du thorax est positive chez environ 10% des patients avec une fièvre persistante (>48h) tandis que le scanner thoracique permet de mettre en évidence un foyer infectieux chez environ 50% des patients (66).

On peut donc se poser la question de l'utilité de la réalisation d'une radiographie du thorax dans le contexte de neutropénie fébrile.

Il serait peut-être plus utile de réaliser en première intention un scanner thoracique en ciblant mieux les patients qui nécessiteraient une telle imagerie (point d'appel respiratoire, antécédent d'infection fongique invasive, échec d'une antibiothérapie de première ligne, neutropénie > 7 (88)).

Cependant la réalisation de la radiographie fait partie du bilan standard pour la majorité des centres à l'heure actuelle

MASCC Score

Le MASCC score à l'admission était ≥ 21 pour 64 % des épisodes et < 21 pour 36% des épisodes. Nous avons identifié un patient avec un MASCC score faussement rassurant supérieur à 21 lors de l'admission avec présence de signes de gravité ; ainsi que deux patients décédés pendant leur hospitalisation ayant à leur admission un MASCC score faussement rassurant supérieur à 21.

Ce score présente des limites, ne prenant pas en compte certaines comorbidités essentielles, le Performans status, la durée prévisible de la neutropénie et sa profondeur, le stade d'avancée de la maladie, ou certains critères socio-économiques.

La valeur prédictive positive d'un MASCC score ≥ 21 est de 83% en cas de présence de patients avec hémopathie maligne sous-jacente dans les populations étudiées. Ce taux augmente ($>90\%$) si on étudie des populations avec une faible proportion de patients hématologiques. Sa sensibilité est alors estimée entre 59 et 95%, selon le taux de patients hématologiques inclus (9)

Il existe un score beaucoup plus récent, encore peu utilisé en pratique, applicable seulement pour les cancers solides et les lymphomes.

Ce score CISNE (Clinical Index of Stable Febrile neutropenia) validé par l'étude FINITE (87) est basé sur 6 items différents présentés dans le tableau 17.

Tableau 17. Score CISNE

ITEMS	POINTS
PERFORMANS STATUS ≥ 2	2
HYPERGLYCEMIE DE STRESS	2
PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE CHRONIQUE	1
BPCO	1
MUCITE > GRADE 2	1
MONOCYTES < 200/μL	1

CISNE : Clinical Index of Stable Febrile neutropenia

Il permet comme les autres scores prédictifs de classer les patients en sous-groupes selon le niveau de risque de complications (tableau 18).

Tableau 18. Classement des patients en sous-groupes selon le score CISNE

	SCORE CISNE EN POINTS	RISQUE DE COMPLICATIONS EN %	RISQUE DE MORTALITE EN %
RISQUE FAIBLE	0	1,1	0
RISQUE INTERMEDIAIRE	1 à 2	6,1	1,6
RISQUE ELEVE	$\geq$ à 3	32,5	4,3

CISNE : Clinical Index of Stable Febrile neutropenia

Selon l'étude FINITE, il semble plus performant que le modèle de Talcott ou le MASCC score pour les cancers solides.

Cependant la publication de ce score étant relativement récente (2015), nous n'avons pas retrouvé d'études analysant avec un recul suffisant sa pertinence. Il est également difficile de calculer rétrospectivement ce score, en raison de sa complexité (taux de monocytes et glycémie rarement retrouvées lors du recueil de données). Nous avons décidé dans notre travail de ne pas le calculer et d'utiliser seulement le MASCC score.

Antibiothérapie

L'antibiothérapie prescrite en milieu hospitalier est conforme aux recommandations pour seulement 55% de cas.

Nous constatons un taux de conformité plus élevée en cas d'admission directe dans un service d'hospitalisation, par rapport aux admissions aux urgences (67% vs 46%).

Ce résultat est encore plus alarmant, si nous nous intéressons aux patients qui présentaient des signes de gravité. Nous constatons un taux de non-conformité de de l'antibiothérapie prescrite à l'admission aux urgences de 47% (vs 0% en cas d'admission dans un service d'hospitalisation) et nous avons également identifié 3 patients (16%) n'ayant reçu aucun traitement antibiotique pendant le temps passé aux urgences.

Un protocole existe déjà, précisant l'attitude thérapeutique devant toute NF prise en charge au CHD. Ce faible taux de conformité constaté aux urgences est probablement secondaire à une mauvaise diffusion. Le faible nombre d'avis spécialisés demandés (onco-hématologique ou infectieux) peut aussi expliquer ce nombre important d'antibiothérapie inadaptée.

Pour la majorité des épisodes ayant bénéficié d'une admission directe dans un service hospitalier, les patients ont été hospitalisés soit dans le service d'Onco-Hématologie soit dans le Service de MPU-Infectiologie. Les médecins en charge du patient sont donc mieux formés sur la prise en charge de la neutropénie fébrile. Ceci explique le taux plus élevé de prescriptions conformes aux recommandations dans les services d'hospitalisation.

L'identification de 4 patients n'ayant reçu aucune prescription d'antibiothérapie pendant le temps passé au service des urgences implique un délai de mise en route important, préjudiciable pour le patient.

Préciser dans le protocole de prise en charge de NF aux urgences la nécessité d'une prescription d'antibiotique selon la présentation clinique avec une administration devant être rapide (notamment avant tout transfert du patient dans un autre service), devrait améliorer la prise en charge des patients.

G-CSF à l'admission

Seulement 58 % des prescriptions prophylactiques de G-CSF instaurées en amont sont poursuivies lors de l'admission. Cette conformité est diminuée à 46% pour les patients admis via les urgences.

Les G-CSF prescrits après l'examen clinique aux urgences le sont après avis de l'onco-hématologue dans la majorité des cas (87% des prescriptions de G-CSF faites aux urgences).

Ce résultat pose la question des épisodes de NF pour lesquelles un avis onco-hématologique n'est pas demandé aux urgences (un quart des cas) et qui ne bénéficient pas, peut-être à tort, d'une prescription de G-CSF curatif ou de la poursuite d'un G-CSF prophylactique, entraînant potentiellement un préjudice dans la prise en charge hématologique.

Concernant les patients avec signes de gravité, 4 d'entre eux ont eu des G-CSF prescrits (poursuite de prophylaxie). Les 16 autres patients avec signes de gravité n'ont pas reçu de G-CSF à leur admission, alors même que 6 avaient un traitement prophylactique à libération immédiate. Ceci peut probablement s'expliquer par la présence de signes de gravité, qui amène les praticiens à restaurer dans un premier temps la stabilité hémodynamique, au détriment de la prise en charge « hématologique » pure. Par la suite, 13 des 20 patients avec signes de gravité à l'admission, reçoivent des G-CSF pendant leur hospitalisation.

Là aussi, cette notion de prescription aux urgences des G-CSF, avec la poursuite de toute prescription prophylactique sans nécessité d'avis spécialisé, peut faire partie des messages-clés à délivrer sur le protocole de prise en charge de la NF aux urgences.

Avis demandés

La quasi-intégralité (94%) des avis spécialisés est demandée en toute logique par le service des urgences.

Lors de la présence de signe de gravité un avis auprès de l'onco-hématologue est fréquemment demandé (75% des cas) alors qu'un avis réanimatoire n'est demandé « que » dans 65 % des cas.

Certains patients d'onco-hématologie sont probablement trop rapidement considérés comme non réanimatoires, au vu de leur pathologie, leur âge, leurs comorbidités ou de leur état général.

De manière idéale, tout signe de gravité aux urgences devrait motiver prioritairement un avis auprès du réanimateur, qui décide ensuite, en concours avec l'onco-hématologue, de la prise en charge réanimatoire ou non du patient.

Récapitulatif admission

Au vu de l'analyse de nos résultats concernant la prise en charge à l'admission, celle-ci est plus souvent non conforme lors d'une admission aux urgences qu'en service hospitalier directement, principalement du fait de la meilleure formation des équipes onco-hématologiques sur le sujet.

L'incidence des épisodes de NF aux urgences est diluée dans celles de multiples autres diagnostics pris en charge aux urgences (et des connaissances très variées qui en découlent).

Nous proposons une fiche actualisée et complétée concernant la prise en charge d'un patient neutropénique fébrile post-chimiothérapeutique arrivant au service des urgences ; (Annexe 8) incluant les examens complémentaires à demander et les thérapeutiques à mettre en place.

5.2.5. Discussion sur la prise en charge de l'évolution

5.2.5.1. Prise en charge infectieuse

Etiologie du syndrome fébrile

Dans notre étude la répartition est de 32 % de documentation microbiologique, 29% de documentation clinique sans identification microbiologique et 39% d'étiologie indéterminée.

Classiquement, dans la littérature, la répartition est de 30 % de documentation microbiologique, 10 % de documentation clinique et 60% d'étiologie indéterminée (44).

La part d'identification microbiologique dans notre travail est donc similaire aux données de la littérature. Nous disposons en revanche de trois fois plus de documentation clinique.

Ce résultat pourrait être expliqué par un recours hospitalier plus fréquent pour les patients présentant une symptomatologie associée à la fièvre, mais également, par le fait que, notre étude concernant principalement des neutropénies de courte durée, le patient a pu développer un foyer infectieux clinique lors de la sortie d'aplasie.

Concernant l'identification microbiologique

La proportion de bactériémies retrouvées est de 12 % dans notre étude, les bactéries gram négatif étant majoritaires (2/3).

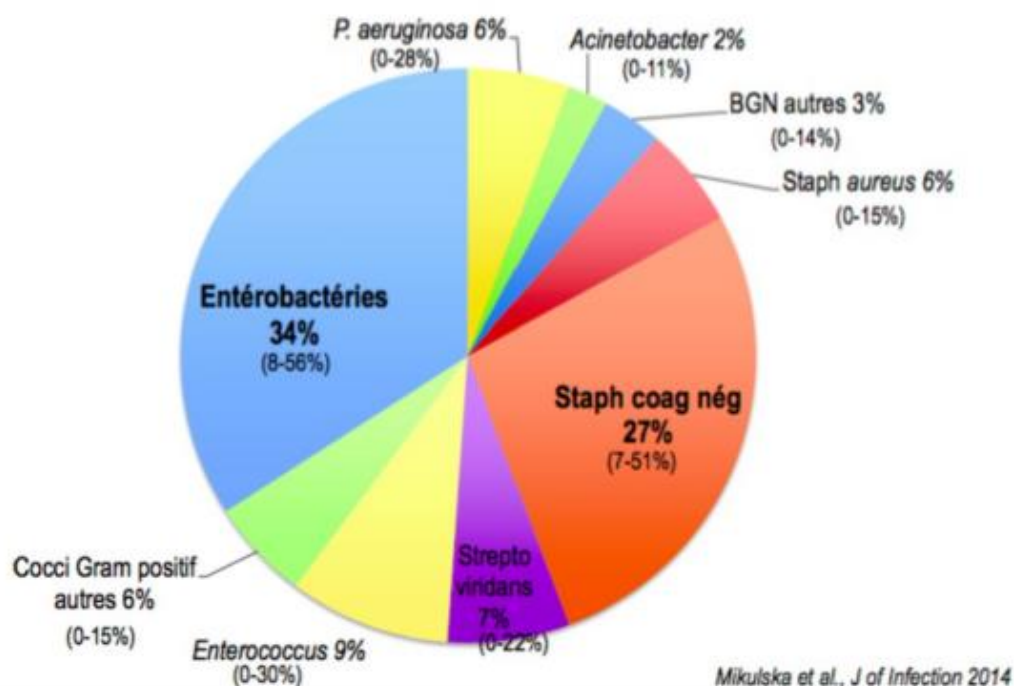
Dans la littérature, les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés sont historiquement les bactéries gram positif, mais on assiste à une augmentation progressive du taux d'infection à bactéries gram négatif sur les dernières décennies. Par ailleurs, les bactéries gram négatif sont connues pour être plus fréquemment retrouvées en cas d'hémopathie maligne qu'en cas de cancer solide, et notre population est majoritairement hématologique.

La proportion de Gram négatif retrouvée dans notre travail reste plus importante que celle de la prévalence européenne (registre de prévalence des bactériémies en onco-hématologie présenté en figure 3), mais reste cohérente avec la notion d'augmentation constante du taux de bactéries gram négatif sur les dernières années ; **notamment celle de l'*E.Coli*, présente dans 38% des identifications bactériémiques de notre travail.**

Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence, de par la présence d'un taux non négligeable (23%) de non-conformité des hémocultures prélevées dans notre travail.

Figure 3. Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie (17).

Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie



Ecologie locale et résistance

L'écologie locale sur les dernières années est surtout marquée par la proportion croissante des BLSE, surtout en milieu communautaire, et la part de moins en moins importante de SARM. Le tableau 19 présente les données locales sur les résistances antibiotiques.

Le choix de l'antibiothérapie empirique doit dans l'idéal tenir compte de cette écologie locale et la notion d'antécédents de colonisation ou d'infection à BMR du patient.

Nous n'avons pas relevé dans notre travail l'item « antécédents de colonisation ou d'infections à BMR », cet item n'étant pour nos patients, jamais notifié dans les antécédents. La seule possibilité pour un praticien du CHD d'avoir cette information est de contacter le service d'hygiène pour interrogation de leur base de données...(la seule « alerte » présente à l'ouverture des dossiers patients étant celle concernant les patients BHRE) Les praticiens mettant en place l'antibiothérapie empirique n'ayant

donc pas ou peu accès à cette information rapidement, nous n'avons pas pu étudier la conformité des prescriptions en regard de cet item.

Il est nécessaire et urgent d'avoir un système de traçabilité de ces patients « BMR » avec un accès rapide et accessible à cette information (type « alerte » à l'ouverture du dossier patient comme pour les BHRE) surtout dans le contexte actuel préoccupant d'augmentation constante de résistances....

Tableau 19. Données sur les résistances antibiotiques – Commission Antibiotique Régionale CHD-Vendée

		2013			2014			2015		
	ATB testé	Nbre de souches	Nbre de souches I/R	% I/R	Nbre de souches	Nbre de souches I/R	% I/R	Nbre de souches	Nbre de souches I/R	% I/R
<i>S.aureus</i>	Oxacilline	319	30	9.4	349	34	9.7	292	35	11.9
<i>E.coli</i>	A. nalidixique	1150	182	15.8	1203	188	15.6	1478	205	13.9
<i>E.Coli</i>	Ciprofloxacine	1150	103	9.0	1203	103	8.6	1478	112	7.6
<i>E.Coli</i>	Cefotaxime	1150	64	5.6	1203	65	5.4	1478	85	5.8
<i>E.Coli</i>	BLSE	1150	48	4.2	1203	59	4.9	1478	63	4.3
<i>K. pneumoniae</i>	Cefotaxime	67	5	7.5	114	6	5.3	105	11	10.5
<i>K. pneumoniae</i>	BLSE	67	5	7.5	114	6	5.3	105	9	8.6
<i>K. pneumoniae</i>	Ciprofloxacine				114	7	6.1	105	9	8.6
<i>E.cloacae</i>	Cefotaxime	63	24	38	83	37	44.6	79	43	54.4
<i>E.cloacae</i>	BLSE	63	15	23.8	83	13	15.7	79	22	27.8
<i>P.aeruginosa</i>	Ceftazidime	172	13	7.6	185	12	6.5	207	28	13.5
<i>P.aeruginosa</i>	Ciprofloxacine	172	25	14.5	185	39	21.1	207	32	15.4
<i>P.aeruginosa</i>	Imipénème	172	24	13.9	185	42	22.7	207	39	18.8

Demande d'avis infectieux

Il est plus souvent demandé un avis infectieux lors de l'évolution (21% d'avis) que lors de l'admission (2%).

Ceci peut être expliqué par la présence d'un protocole aux urgences pour l'instauration de l'antibiothérapie empirique (ne nécessitant donc pas forcément d'avis spécialisé pour la plupart des cas, étant bien codifiée).

Lors de la réadaptation antibiotique sur documentation bactériologique ou en cas de persistance de la fièvre ou d'aggravation clinique du patient, la prise en charge thérapeutique infectieuse est plus complexe et nécessite donc plus souvent un avis infectieux.

Il resterait à préciser si les avis infectieux sont demandés suffisamment tôt au cours de l'évolution.

Antibiothérapie

La majorité des patients ayant eu un traitement antibiotique de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne ont eu un élargissement du spectre antibiotique. Le grand nombre des patients ayant nécessité une hospitalisation d'une part et le pourcentage relativement élevé d'une antibiothérapie de 1^{ère} ligne non adaptée (environ 55%) peuvent expliquer ce résultat.

Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude d'autres critères de conformité de l'antibiothérapie comme les posologies, et les motifs de l'arrêt.

5.2.5.2. Prise en charge hématologique

G-CSF

Les prescriptions relevées en cours d'hospitalisation suivent majoritairement les recommandations (88%).

L'axe possible d'amélioration concerne la cohorte des patients n'ayant pas reçu ce traitement et qui auraient majoritairement dû en bénéficier (61%). Néanmoins les

recommandations actualisées sont récentes (2016), postérieures aux dates de prise en charge de la plupart des dossiers étudiés, et restent encore controversées.

5.2.5.3. Durée d'hospitalisation et retour à domicile

La durée moyenne de séjour est relativement élevée (10 jours).

Par comparaison, la DMS relevée par l'assurance-maladie en 2010-2011 pour les séjours dus aux NF était de 6,3 jours (1).

Par ailleurs, il existe finalement très peu de durées de séjour courtes (11 % des patients avec DMS inférieures ou égales à 72 heures)

Peu de patients bénéficient donc d'un retour à domicile précoce après une courte période d'observation, notamment pour les patients à bas risque de complications, dans un contexte socio-économique actuel qui privilégie de plus en plus la diminution des durées moyennes de séjours et le développement croissant des structures de type ambulatoire.

Compte tenu des critères d'inclusion de notre étude, les patients à faible risque de complications, ayant développé une NF dans les suites de leur chimiothérapie, et ayant pris une antibiothérapie orale adaptée avec une évolution satisfaisante de l'épisode de NF, n'ont pas été étudiés. Nos critères d'inclusion ont probablement sélectionné des patients plus graves, nécessitant donc une hospitalisation.

Dans notre travail, 41 dossiers étudiés étaient sans signe de gravité à l'admission, avec un MASCC score > 21, et sans apparition de sepsis sévère ou de choc septique dans l'évolution. Ces patients ont eu malgré tout une DMS assez longue (7,8 jours).

Ces patients auraient pu bénéficier d'un retour à domicile plus rapide.

Un retour à domicile plus rapide comporte plusieurs avantages :

- Une amélioration de la qualité de vie des patients
- Une diminution de la pression de sélection des antibiotiques hospitaliers (seulement dans certains cas car ceux-ci peuvent être initiés et poursuivis lors d'un retour à domicile, ne changeant alors rien à cette pression de sélection...)

- Une diminution de l'exposition aux infections liées aux soins
- Une diminution des coûts par la réduction de la durée d'hospitalisation

Durant les dernières années, plusieurs études ont évalué la faisabilité d'une telle poursuite de la prise en charge à domicile (74,89,90).

Celui-ci semble donc envisageable si les critères suivants sont respectés (43,44) :

- Un état clinique stable avec un score prédictif à bas risque de complications
- L'absence de pneumopathie, de douleurs abdominales ou de signes neurologiques.
- Une bonne tolérance clinique du traitement antibiotique
- L'adhérence et la compréhension du patient
- Un contact possible rapidement avec le médecin traitant (**avec l'accord de ce dernier**) et une réévaluation médicale obligatoire à 48 H
- Un entourage présent et adhérent
- La définition précise et une compréhension parfaites des signes de gravité devant amener à la ré-hospitalisation
- Un âge inférieur à 60 ans pour certains auteurs (rejoignant les critères du score MASCC) même si ce critère, au vu du vieillissement de la population, paraît plus relatif.

Il serait intéressant d'évaluer, par un travail prospectif local, les modalités d'un retour à domicile précoce chez des patients rigoureusement sélectionnés, et d'étudier leur évolution ultérieure.

5.2.5.4. Patients décédés

Concernant le taux de mortalité de notre étude (15 %) il est plus élevé que les taux rapportés dans la littérature, ceux-ci variant de 7 à 10% (2,3,91).

Les critères d'inclusion de notre étude sélectionnent des patients plus graves, au regard de l'ensemble des patients ayant développé une NF post-chimiothérapeutique.

Notre population présente un pourcentage élevé de comorbidités significatives, avec la présence de facteurs pronostiques péjoratifs connus comme les pathologies génétiques ou les néoplasies concomitantes. Ainsi, 2 des 4 patients qui présentaient une pathologie génétique font partie des patients décédés. Il est démontré dans la littérature que plus les patients présentent des comorbidités, plus le taux de mortalité augmente (3).

De même, le Performans status en date de la dernière cure (73% à 2-3) montre également qu'il s'agissait de patients déjà « fragiles ».

Parmi ces patients décédés, 55% avaient déjà présenté un épisode de NF, rejoignant la notion d'augmentation du risque de décès lors d'épisode répétés de NF (82).

La majorité (73%) d'entre eux avaient bien reçu une prophylaxie par G-CSF, ce qui rejoint les données de la littérature qui montrent que l'usage de G-CSF n'impacte pas directement la survie des patients.

Il s'avère que la prise en charge en termes d'antibiothérapie est non conforme pour ces patients :

- Absence totale de conformité en ambulatoire ;
- 56% de non-conformité aux urgences (parmi eux, 3 patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie pendant leur séjour aux urgences....)

Ceci souligne l'importance de l'instauration empirique rapide d'une antibiothérapie pour les patients présentant des signes de gravité, sur la survie (92,93).

6. PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Malgré le faible effectif de notre cohorte, notre étude permet d'identifier plusieurs leviers simples d'amélioration, qui, s'ils sont mis en place, concourront à une meilleure qualité globale de la prise en charge des patients neutropéniques fébriles.

Il nous paraît donc nécessaire :

- D'améliorer la traçabilité des informations au sein même du CHD, grâce à la création d'onglets dédiés et à la sensibilisation des différents onco-hématologues référents sur l'utilisation de ces derniers.
- D'améliorer les connaissances des onco-hématologues référents par diffusion de la classification de la hauteur du risque aplasiant pour les traitements chimiothérapeutiques les plus utilisés.
- D'améliorer la qualité de l'information délivrée au patient lui-même, lui permettant d'être le premier acteur de sa prise en charge, en focalisant l'information sur la nécessité d'exécuter dès l'apparition de la fièvre les ordonnances de biologie et d'antibiothérapie remises en cas de fièvre et de consulter le médecin traitant le jour même. Cette information devant être répétée tout au long du suivi onco-hématologique, la sensibilisation des onco-hématologues référents sur le sujet est également nécessaire.
- D'améliorer la qualité de l'information transmise au médecin traitant, et donc de ses connaissances sur la gestion de la fièvre post-chimiothérapeutique, grâce à la transmission d'une lettre dédiée à cette prise en charge au début de tout protocole chimiothérapeutique, en insistant sur :
 - L'identification nécessaire et rapide des signes de gravité (initiaux et secondaires devant amener à un transfert en milieu hospitalier)
 - La mise en route le plus rapidement possible d'une bi-antibiothérapie orale adaptée.
- De renforcer la communication « ville-hôpital » par la création d'un numéro d'avis « onco-hématologique » à destination des médecins traitants.

- D'améliorer la formation et les connaissances des soignants aux urgences sur la prise en charge du patient neutropénique fébrile post-chimiothérapie, par la diffusion d'un protocole de prise en charge actualisé, mettant l'accent sur :
 - L'identifications des signes de gravité, la recherche de présence d'une voie veineuse centrale
 - La réalisation conforme du bilan biologique standard et notamment des hémocultures différentielles
 - La mise en place d'une antibiothérapie rapide et adaptée aux signes de gravité et à la hauteur du risque de complications.

Notre étude a donc analysé la prise en charge de patients nécessitant une hospitalisation au cours de l'épisode de NF.

Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude plus approfondie de la prise en charge ambulatoire en amont, qui reste ici relativement succincte, notre travail se basant sur la récupération de données issues du dossier hospitalier seul. Il serait pertinent d'interroger par exemple les différents médecins traitants ayant vu en amont les patients inclus dans notre étude, sur leur prise en charge, leurs connaissances sur le sujet, la prise ou non d'avis spécialisé autour de la consultation et la chronologie de la réalisation des examens complémentaires et recueillir leurs propositions éventuelles pour améliorer le lien ville-hôpital...

Par ailleurs, notre étude excluait les patients sans aucun passage hospitalier et ayant eu une prise en charge ambulatoire exclusive. Or, la prise en charge de ces derniers, a pu être pluridisciplinaire et serait intéressante à étudier, notamment car ces épisodes non relevés sont probablement des épisodes qui se déroulent sans complications. Identifier ces patients semble difficile en rétrospectif, il pourrait être intéressant de développer au niveau local un travail prospectif étudiant la prise en charge de ces patients exclusivement ambulatoires.

La prise en charge de la neutropénie fébrile reste pour l'instant majoritairement initialement hospitalière. La place du praticien en médecine générale doit être mieux définie, tant en amont qu'en aval de cette prise en charge spécialisée ; mais son rôle reste à ce jour déterminant, en concertation avec les spécialistes

impliqués, dans l'identification précoce du diagnostic de NF, des signes devant amener à une hospitalisation et dans l'instauration rapide d'une antibiothérapie empirique.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Vainchtock A, Boudevin F, Chaize G, Jouaneton B, Durand-Zaleski I. Estimation de la fréquence et des coûts associés aux neutropénies fébrile en France : analyse de la base de données des hôpitaux (PMSI) 2010/2011. 2016
2. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1916–24.
3. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258–66.
4. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979. Available from: <http://www.who.int/iris/handle>
5. Bow et al. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. 2009;259–68.
6. Biron P, Fuhrmann C, Escande M-C, Blanc-Vincent M-P, Crokaert F, Béal J, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. *Bull Cancer (Paris)*. 1998 Sep 1;85(8):695–711.
7. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988 Dec;148(12):2561–8.
8. 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. *J Clin Oncol*. 2000 Aug 16;18(16):3038–51.
9. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 May 1;21(5):1487–95.
10. Rovira M, Mensa J, Carreras E. Infections after HSCT. In: *The EBMT Handbook*. 6th ed. EBMT-ESH; 2012. p. 196–215.
11. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(Supplement_4):S240–5.

12. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1103–10.
13. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jun 1;68(6):1431–8.
14. Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2013 Sep 1;21(9):2521–6.
15. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014 Nov 1;69(5):417–23.
16. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Arch Med Res*. 2000 Jul 1;31(4):388–92.
17. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014 Apr 1;68(4):321–31.
18. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Bonnes pratiques et gestion des risques associés au PICC (cathéter central à insertion périphérique). Available from: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2014/05/SF2H_bonnes-pratiques-et-gestion-des-risques-associes-au-PICC-2013.pdf
19. Raad I, Hachem R, Hanna H, Bahna P, Chatzinikolaou I, Fang X, et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2007 Aug;26(8):549–56.
20. Tsai H-C, Huang L-M, Chang L-Y, Lee P-I, Chen J-M, Shao P-L, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology–oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Dec 1;48(6):639–46.
21. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol*. 2014 May 1;25(5):936–47.
22. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis*. 2001 May 1;32(9):1249–

72.

23. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1–45.

24. See I, Freifeld AG, Magill SS. Causative Organisms and Associated Antimicrobial Resistance in Healthcare-Associated Central Line-Associated Bloodstream Infections from Oncology Settings, 2009–2012. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 May 15;62(10):1203–9.

25. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, Cochetière MF de L. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul 1;32(7):841–50.

26. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar 1;66(3):657–63.

27. Rosa RG, Goldani LZ, Santos RP dos. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: A cohort study. *Am J Infect Control*. 2014 Jan 1;42(1):74–6.

28. Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, Gonzalez V, et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):205–12.

29. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte J, Mascaux C, Meert A, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2002 Apr 1;10(3):181–8.

30. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008

31. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3158–67.

32. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 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 tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan 1;47(1):8–32.

33. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al.

Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27(suppl_5):v111–8.

34. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Cataland SR, Curtin P, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2016

35. Observatoire Dédié au Cancer OMEDITs Bretagne et Pays de la Loire. Facteurs de croissance leucocytaire G-CSF : Etat des lieux et synthèse

36. Falandry C, Campone M, Cartron G, Guerin D, Freyer G. Trends in G-CSF use in 990 patients after EORTC and ASCO guidelines. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Sep;46(13):2389–98.

37. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Filgrastim (Neupogen®) et Pegfilgrastim (Neulasta®) : risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains. 2013. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante>

38. Viret F, Goncalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P. G-CSF en Oncologie. *Bull Cancer*. 2006;93(5):463–71.

39. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):988–98.

40. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977–87.

41. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, et al. Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Reduced Infection-Related Mortality among Patients with Neutropenia and Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1087–93.

42. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD004386.

43. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794–810.

44. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by

the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56–93.

45. Roblot F, Godet C, Kauffmann C, Tattevin P, Boutoille D, Besnier J-M, et al. Facteurs favorisant de la pneumocystose (PPC) chez les malades immunodéprimés non infectés par le VIH. *J Mycol Médicale J Med Mycol*. 2009 Dec 1;19(4):285–9.
46. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec 1;44(12b):1350–63.
47. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep 1;71(9):2397–404.
48. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol*. 2013 Apr;92(4):433–42.
49. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1821–5.
50. Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009 May 1;20(suppl_4):iv166-iv169.
51. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb 1;57(2):176–89.
52. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Dec 1;43(10):757–70.
53. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015;94(9):1441–50.
54. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 Nov. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
55. Ortvals DW, Liebhaber H, Presant CA, Van Amburg AL, Lee JY. Influenza immunization of

adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med.* 1977 Nov;87(5):552–7.

56. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.

57. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644–55.

58. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol.* 2016 May 12;7.

59. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1826–35.

60. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jun 1;78(3):185–94.

61. Kridel R, Van Delden C, Calandra T, Marchetti O. Antibiothérapie empirique lors de neutropénie fébrile. *Rev Médicale Suisse.* 2008;(152):914–9.

62. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing Piperacillin-Tazobactam with and without Amikacin as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 15;33(8):1295–301.

63. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 May;40(5):1108–15.

64. Furno P, Bucaneve G, Favero AD. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2002 Apr 1;2(4):231–42.

65. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials

Group. Vamcomycin Added to Empirical Combination Antibiotic Therapy for Fever in Granulocytopenic Cancer Patients. *J Infect Dis*. 1991 May;163(5):951–8.

66. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015 Jan 1;26(1):21–33.

67. Korbila IP, Bliziotis IA, Lawrence KR, Falagas ME. Antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia: a review of the current evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007 Aug;5(4):639–52.

68. Funalleras G, Fernández-Hidalgo N, Borrego A, Almirante B, Planes AM, Rodríguez D, et al. Effectiveness of Antibiotic-Lock Therapy for Long-term Catheter-Related Bacteremia Due to Gram-Negative Bacilli: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov 1;53(9):e129–32.

69. Tatarelli P, Parisini A, Bono VD, Mikulska M, Viscoli C. Efficacy of daptomycin lock therapy in the treatment of bloodstream infections related to long-term catheter. *Infection*. 2015 Feb 1;43(1):107–9.

70. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2016 Dec 23;haematol.2016.152900.

71. Borget I, Antoun S, Chachaty E, Gachot B, Alibay A, Di Palma M, et al. [Modalities of management of cancer patients with febrile neutropenia in the oncology emergency unit of Gustave-Roussy and their related costs]. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Oct;101(10):925–31.

72. 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. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4129–34.

73. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465–71.

74. Talcott JA, Yeap BY, Clark JA, Siegel RD, Loggers ET, Lu C, et al. Safety of Early Discharge for Low-Risk Patients With Febrile Neutropenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3977–83.

75. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol*. 2008

Feb 1;26(4):606–11.

76. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Zanetti G, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):312–8.
77. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 Sep 1;12(9):657–62.
78. Dutronc H, Billhot M, Dupon M, Eghbali H, Donamaria C, Dauchy F-A, et al. Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. *Médecine Mal Infect*. 2009 Jun 1;39(6):388–93.
79. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol*. 1991 Jul 1;2(7):485–7.
80. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-Administered Antibiotic Therapy for Chemotherapy-Induced, Low-Risk Febrile Neutropenia in Patients with Nonhematologic Neoplasms. *Clin Infect Dis*. 1994 Sep 1;19(3):522–7.
81. Denis Comte et al. Allergie aux β -lactamines. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8:836–42.
82. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15;40(2):239–45.
83. Direction générale de la Santé, Sous-direction prévention des risques infectieux. Programme national d’amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 p. 1–16. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf
84. Innes HE, Smith DB, O’Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003;89(1):43–9.
85. André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care*. 2010;14(2):R68.
86. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun 1;90(3):190–

9.

87. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar 1;19(3):386–95.
88. Oude Nijhuis CSM, Gietema JA, Vellenga E, Daenen SMGJ, De Bont ESJM, Kamps WA, et al. Routine radiography does not have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 2003 Nov 1;39(17):2495–8.
89. Turlure P, Durand-Zaleski I. Approche organisationnelle et économique en France du traitement ambulatoire des neutropénies fébriles. *Presse Médicale*. 2004 Mar 1;33(5):338–42.
90. Cherif H, Johansson E, Bjorkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006 Jan 1;91(2):215–22.
91. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2014 Jun;20(3):190–8.
92. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
93. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589–96.

8. ANNEXES

Annexe 1 - Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

Niveau 1

Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées.

Correspond au grade de recommandations A : Preuve scientifique établie

Niveau 2

Essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes.

Correspond au grade de recommandations B : Présomption scientifique

Niveau 3

Etudes cas-témoins.

Niveau 4

Etudes comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Les niveaux 3 et 4 correspondent au grade de recommandations C : faible niveau de preuve scientifique

Annexe 2 - score SOFA

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	< 100 et VA
Plaquettes x 10/mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	< 20
Bilirubine mg/L	< 12	12-19	20-59	60-119	>120
Hypotension	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine toute dose	Dopa > 5 ou adré < 0,1 ou noradré < 0,1	Dopa > 15 ou adré > 0,1 ou noradré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Créatinine (μmol/L) ou diurèse	<12	12-19	20-34	35-49 <500 mL/j	>50 < 200 ml/j

VA : ventilation assistée ; PAM pression artérielle moyenne ; amines en gamma/kg/mn

Annexe 3 – Protocole Isolement protecteur – CLIN CHD Vendée

	CHD-MO025	L'ISOLEMENT PROTECTEUR AU CHD VENDEE	Signature de l'approbateur
	Version D		Stéphanie SPARANO
	Page 1/3		Praticien hygiéniste
			Le 24/04/2017

1. OBJET	L'isolement protecteur est l'ensemble des mesures qui visent à protéger au mieux les patients neutropéniques, plus sujets aux infections, de contaminations exogènes : bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques. L'isolement protecteur repose sur les précautions standard et des précautions additionnelles tenant compte des risques particuliers chez ces patients fragilisés (allogreffes, leucémie aigüe, aplasie sévère >10 jours)
2. DOMAINE D'APPLICATION	Les patients concernés sont ceux présentant un nombre de polynucléaires neutrophiles < 500/mm3. Il existe des mesures additionnelles si les patients sont neutropéniques avec moins de 100 polynucléaires neutrophiles/mm3. La prescription de l'isolement protecteur est médicale , elle doit être tracée dans le dossier du patient. Le médecin prenant en charge le patient pose les indications de la mise en place de l'isolement, de sa levée, de ses aménagements éventuels en fonction du contexte clinique établi.
3. PERSONNELS CONCERNES	Les médecins, les internes en médecine, les cadres infirmiers, les infirmiers, les étudiants paramédicaux, les aides-soignants, les agents hospitaliers et tout personnel en contact avec les patients.
4. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	DAOM: Déchets assimilés aux ordures ménagères DASRI: Déchets d'activités de soins à risques infectieux OPCT: Objets Coupant Piquant Tranchant UU: Usage unique
5. DOCUMENTS DE REFERENCE	Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? HYGIENES Recommandations SF2H 2016 Surveiller et prévenir les infections associées aux soins – Septembre 2011; Hygiènes ; Vol. XVIII n°4 ANAES-SF2H, conférence de consensus : Prévention chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation), risque aspergillaire, 2000. Décret n° 2004.802 – 29 juillet 2004 du code de la santé publique, article 4. « contribuer à la mise en œuvre des traitements en participant à la surveillance clinique et à l'application des prescriptions médicales contenues le cas échéant, dans des protocoles établis à l'initiative du ou des médecins prescripteurs ».
6. DOCUMENTS ASSOCIES	CHD-MO047 Entretien de la chambre au quotidien CHD MO 187 Entretien à fond d'une chambre CHD- FT 1602 Désinfection des mains CHD MO 162 Précautions standard Conseils alimentaires pour aplasie (en cours d'élaboration)
7. MODIFICATIONS	Mesures additionnelles si patient < 100 polynucléaires neutrophiles par mm3

8. RESPONSABLES DE LA REDACTION	Groupe de travail : V. Crépeau – B. Villemagne – S. Neveu – service onco-hématologie G. Kac - M-P Lacour : EOHH		
ET DE LA VERIFICATION	Sophie LEAUTEZ	Président du CLIN	24/04/2017
9. RESPONSABLE DE L'ENREGISTREMENT Service Qualité et Gestion des Risques	David DUBOIS	Ingénieur qualité et gestion des risques	24/04/2017

	CHD-MO025	L'ISOLEMENT PROTECTEUR AU CHD VENDEE	Signature de l'approbateur
	Version D		Stéphanie SPARANO
	Page 2/3		Praticien hygiéniste
			Le 24/04/2017

Chambre	- Individuelle avec signalisation sur la porte « contacter l'infirmière avant d'entrer ». - Maintenir la porte fermée. - Maintenir les fenêtres fermées (risque aspergillaire). - N'introduire ni plantes, ni fleurs. - Sécuriser (filtres anti-bactériens) ou interdire les douches. Se procurer les filtres à la Pharmacie et solliciter l'intervention des Services Techniques (raccord). En l'absence de filtre, réaliser la toilette au gant en évitant toute exposition du patient à une aérosolisation d'eau. Mesures additionnelles si patient < 100 polynucléaires neutrophiles par mm3: - désinfecter les objets avant introduction dans la chambre avec un détergent-désinfectant. - emballer les photos, articles, courriers sous pochette plastique jusqu'à la sortie de la chambre.
Matériel	- Ne pas sortir le mobilier de la chambre. - Compléter l'unité mobile d'isolement située à l'intérieur de la chambre : - surblouses, gants non stériles, masques chirurgicaux - sacs DAOM, DASRI, collecteurs OPCT - compresses stériles et non stériles - antiseptiques : Bétadine alcoolique - Laisser le petit matériel dans la chambre : stéthoscope, brassard à tension, thermomètre. - Quantifier les besoins des consommables. Mesure additionnelle si patient < 100 polynucléaires neutrophiles par mm3: - désinfecter tout matériel introduit dans la chambre avec un détergent – désinfectant.
Personnel	- Débuter toujours par le patient en isolement protecteur. - Regrouper les gestes thérapeutiques et les soins pour limiter les entrées et les sorties. - Mettre masque chirurgical et surblouse à usage unique dès l'entrée dans la chambre - Se désinfecter les mains avec les produits hydro-alcooliques dès l'entrée dans la chambre, après l'habillage et entre chaque soin. - Eliminer la surblouse à usage unique, puis le masque à la sortie de la chambre
Patient	- Est tenu informé par le médecin et l'équipe soignante de son immunodépression et des mesures qui doivent être mises en place pour le protéger. Fiche info patient
Déplacements des patients	- Le patient ne doit pas sortir de sa chambre sauf examens indispensables ne pouvant être effectués sur place et les regrouper si possible. - Une prise en charge immédiate du patient doit être négociée auprès du service qui réalise l'acte. - Mesures à respecter pour le patient : - Le patient porte un appareil de protection respiratoire type masque FFP2 sur toute la durée de la sortie de sa chambre. - Au retour, masque retiré en entrant dans la chambre.
Visiteurs	- Limiter visiteurs, entrées et sorties de la chambre. - Les visiteurs sont tenus informés par le personnel soignant des précautions à respecter. Le soignant accompagne le visiteur lors de ses premières visites et s'assure du respect des pratiques : tenue du masque, désinfection des mains et port d'une surblouse.

	CHD-MO025	L'ISOLEMENT PROTECTEUR AU CHD VENDEE	Signature de l'approbateur
	Version D		Stéphanie SPARANO
	Page 3/3		Praticien hygiéniste Le 24/04/2017

	- Les visites sont limitées à 2 personnes en même temps et sont interdites aux visiteurs malades. Mesure additionnelle si patient < 100 polynucléaires neutrophiles par mm3: -Les visites sont interdites aux enfants de moins de 12 ans, sauf avis médical contraire.
Alimentation	- Uniquement de l'eau en bouteille (durée maximum 8h après ouverture). - Aucun aliment venant de l'extérieur. - Adaptation alimentaire sur prescription médicale et conseils du service diététique
Linge et literie	- Le linge du patient doit être changé au moins une fois par jour. - Privilégier le coton. - Traitement habituel. Mesure additionnelle si patient < 100 polynucléaires neutrophiles par mm3: -Linge hospitalier
Vaisselle	- Filière habituelle.
Déchets	- Filière habituelle
Entretien de la chambre	Tout le matériel est préparé avant d'entrer dans la chambre. Le matériel ne sera pas forcément utilisé aussitôt, car l'entretien de la chambre est réalisé après les soins d'hygiène et la réfection du lit, (tous les draps sont changés tous les jours). Les accessoires utilisés pour la gestion des excréta (bassin, urinal, bocal,) sont désinfectés dans le lave bassins après chaque utilisation. L'entretien est réalisé au quotidien sans aérer Au départ du patient, l'entretien est réalisé en référence au mode opératoire «entretien à fond d'une chambre»
Levée ou modification de l'isolement	Sur prescription médicale tracée dans le dossier du patient.

Annexe 4 - Protocole de chimiothérapie et ligne de traitement

PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE	LIGNE DE TRAITEMENT	EPISODES DE NF
<u>PATHOLOGIE ONCOLOGIQUE :</u>		
FEC100	1 ^{ère}	4
CARBOPLATINE TAXOL	1 ^{ère}	1
	2 ^{ème}	1
HALAVEN	5 ^{ème}	1
CARBOPLATINE TOPOTECAN	2 ^{ème}	1
CARBOPLATINE ETOPOSIDE	1 ^{ère}	1
CARBOPLATINE 5-FU ERBITUX	1 ^{ère}	1
CISPLATINE ALIMTA	1 ^{ère}	1
GEMZITABINE HEBDOMADAIRE	5 ^{ème}	1
EOX	1 ^{ère}	1
FOLFOX	1 ^{ère}	1
FOLFIRI	1 ^{ère}	1
	2 ^{ème}	1
TAXOL HEBDOMADAIRE	2 ^{ème}	1
	6 ^{ème}	1
VIP	2 ^{ème}	1
BEP	1 ^{ère}	1
MVAC	1 ^{ère}	1
	5 ^{ème}	1
CAV	2 ^{ème}	2
ETOPOSIDE CISPLATINE	1 ^{ère}	1
ETOPOSIDE CISPLATINE	1 ^{ère}	1
METHYLPREDNISOLONE		
CISPLATINE 5-FU	1 ^{ère}	1
CISPLATINE HEBDOMADAIRE	1 ^{ère}	1
TAXOTERE	1 ^{ère}	1
	2 ^{ème}	1
TAXOTERE HERCEPTIN	1 ^{ère}	1
DOXORUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE	4 ^{ème}	1
CYCLOPHOSPHAMIDE	1 ^{ère}	1
IRINOTECAN AVASTIN	2 ^{ème}	1
<u>PATHOLOGIE HEMATOLOGIQUE :</u>		
R-ICE	4 ^{ème}	1
R-CHOP 14	1 ^{ère}	2

	1 ^{ère}	1
	3 ^{ème}	1
R-CHOP 21	1 ^{ère}	1
	3 ^{ème}	3
	6 ^{ème}	1
R-MINICHOP	1 ^{ère}	1
	4 ^{ème}	2
R-DHAC	4 ^{ème}	1
DHAC	2 ^{ème}	2
R-GEMOX	2 ^{ème}	1
FCR	1 ^{ère}	1
FLUDARABINE CYCLOPHOSPHAMIDE	3 ^{ème}	1
DCEP	7 ^{ème}	2
CYCLOPHOSPHAMIDE ETOPOSIDE	3 ^{ème}	1
PROCARBAZINE		
RITUXIMAB BENDAMUSTINE	1 ^{ère}	1
	2 ^{ème}	1
	3 ^{ème}	1
	4 ^{ème}	1
RITUXIMAB REVLIMID	3 ^{ème}	1
RITUXIMAB ENDOXAN	1 ^{ère}	1
DEXAMETHASONE		
R-ACVBP	3 ^{ème}	1
RITUXIMAB	1 ^{ère}	1
BEACOPP	1 ^{ère}	5
ABVD	1 ^{ère}	1
CLADRIBINE	1 ^{ère}	2
REVLIMID DEXAMETHASONE	2 ^{ème}	1
	4 ^{ème}	1

Annexe 5 - Abréviations des protocoles de chimiothérapie

EOX : epirubicine oxaliplatine capécitabine

FEC100 : epirubicine 5-FU endoxan

FOLFOX : acide folinique 5-FU oxaliplatine

FOLFIRI : acide folinique 5-FU irinotecan

VIP : etoposide isofosfamide cisplatine

BEP : bléomycine étoposide cisplatine

MVAC : methotrexate vinblastine adriamycine cisplatine

CAV : cyclophosphamide doxorubicine vincristine

R-CHOP : rituximab cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone

R-ICE : rituximab isofosfamide carboplatine etoposide

R-DHAC : rituximab dexamethasone doxorubicine cytarabine carboplatine

DHAC : dexamethasone doxorubicine cytarabine carboplatine

R-GEMOX : rituximab gemcitabine oxaliplatine

R- ACVBP : rituximab doxorubicine cyclophosphamide vindesine bleomycine prednisone

DCEP : dexamethasone cyclophosphamide etoposide cisplatine

BEACOPP : bleomycine etoposide doxorubicin cyclophosphamide vincristine procarbazine prednisone

ABVD : Doxorubicine bleomycine vinblastine dacarbazine

FCR : fludarabine cyclophosphamide rituximab

Annexe 6 - Type d'antibiothérapie initiée selon MASCC score

MASCC score	Type d'antibiothérapie initiée	Nombre des épisodes (%)	
≥ 21		47	(64%)
	Initiation en ambulatoire	21	(28%)
	Amoxicilline	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	9	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ofloxacine	5	
	Amoxicilline/acide clavulanique seul	3	
	Cefpodoxime + Ofloxacine	2	
	Pristinamycine + Ciprofloxacine	1	
	Initiation au SAU	12	(16%)
	Piperacilline/tazobactam	3	
	Piperacilline/tazobactam + Amikacine	2	
	Piperacilline/tazobactam + Gentamycine	1	
	Piperacilline/tazobactam + Ofloxacine	1	
	Ceftriaxone + Ofloxacine	2	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ofloxacine	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	1	
	Pristinamycine + Ofloxacine	1	
	Initiation dans un service d'hospitalisation	12	(16%)
	Piperacilline/tazobactam	4	
	Piperacilline/tazobactam + Amikacine	2	
	Piperacilline/tazobactam + Spiramycine	1	
	Ceftriaxone	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	3	

< 21	Caspofungine + Valganciclovir	1	
	Pas d'antibiothérapie initié	2	(3%)
		27	(36%)
	Initiation en ambulatoire	7	(9%)
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ofloxacine	2	
	Amoxicilline/acide clavulanique seul	3	
	Pristinamycine + Ofloxacine	1	
	Initiation au SAU	17	(23%)
	Piperacilline/tazobactam	4	
	Piperacilline/tazobactam + Amikacine	5	
	Ceftriaxone + Ciprofloxacine	2	
	Ceftriaxone + Gentamycine	2	
	Ceftriaxone + Spiramycine	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine + Gentamycine	1	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	2	
	Initiation dans un service d'hospitalisation	3	(4%)
	Piperacilline/tazobactam	1	
	Piperacilline/tazobactam + Amikacine	2	
	Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine	1	

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Annexe 7 - Lettre type pour le médecin généraliste :

Cher confrère,

Votre patient reçoit actuellement un schéma de chimiothérapie et a comme consigne de vous contacter en cas de fièvre.

Compte tenu du risque de neutropénie fébrile nous nous permettons de vous adresser quelques conseils concernant la conduite à tenir en cas de fièvre

Examen clinique :

- Recherche de foyer infectieux (y compris **bouche, périnée et voie centrale**)

Bilan biologique :

- NFS plaq, ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, bilan hépatique, LDH et albuminémie
- Hémocultures (même si votre patient a déjà débuté une antibiothérapie)
- ECBU

Une ordonnance pour une antibiothérapie à débiter immédiatement en cas de fièvre a été remise à votre patient par le médecin référent par :

Amoxicilline/aide clavulanique 1g x 3/j (ou clindamycine si allergie à la pénicilline) et ciprofloxacine 500mg x 2/j.

Le patient a reçu comme consigne de débiter immédiatement les deux antibiotiques avant même de consulter un médecin.

En cas de neutropénie fébrile **documentée** nous vous invitons à prendre contact avec l'hématologue/oncologue traitant ou avec la garde du service d'Onco-Hématologie du CHD Vendée (tél : 02.....) afin d'évaluer si le patient nécessite une hospitalisation, ou si une prise en charge ambulatoire peut être poursuivie. En cas de présence de signes de gravité nous vous invitons à adresser directement le patient aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Annexe 8 – Protocole de prise en charge - Service des Urgences

Prise en charge de la neutropénie fébrile post chimiothérapie au service d'accueil des Urgences du CHD Vendée

Anamnèse détaillée :

- Recherche de symptômes **frustrés** (p.ex. toux sèche pouvant être la 1^{ère} expression d'une pneumonie), signes de mucite (dysphagie, douleurs abdominales, diarrhées)
- Notion de contagé
- **Présence de VVC** (PAC ou picc-line)

Examen clinique :

- Identifier les patients présentant des signes de gravité. Si présence => avis réanimatoire
- Recherche de foyer infectieux (y compris cavité buccale, pharynx, périnée, marge anale et plis cutanés)
- Examen de la VVC

Isolement protecteur : A mettre en place dès le diagnostic de neutropénie posé

Bilan biologique :

- NFS plaq, TP/TCA, ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, bilan hépatique complet, LDH, albumine et CRP

Prélèvements microbiologiques **systématiques** :

- Deux paires d'hémocultures sur la voie périphérique (à au moins 30 min d'intervalle)
- Chez les patients porteurs d'une voie veineuse centrale : **hémocultures différentielles avant l'initiation d'un traitement antibiotique** avec :
 - o Désinfection appropriée préalable de la peau afin d'éviter une contamination
 - o Prélèvement **simultané** d'une paire d'hémocultures par le cathéter central et d'une paire en périphérie
 - o Volumes adéquats (≥ 20 ml) et identiques dans tous les flacons
 - o Identification correcte de la provenance de chaque flacon
 - o En cas de cathéter avec plusieurs lumières, prélever du sang de toutes les voies
- ECBU (même si BU négative)
- Autres prélèvements selon symptomatologie et examen clinique

Examens radiologiques :

- Radio pulmonaire systématique

- Scanner thoracique en cas de symptomatologie et/ou examen clinique compatible avec une infection des voies aériennes
- Autres examens radiologiques selon symptomatologie clinique

Antibiothérapie (cf p.3) :

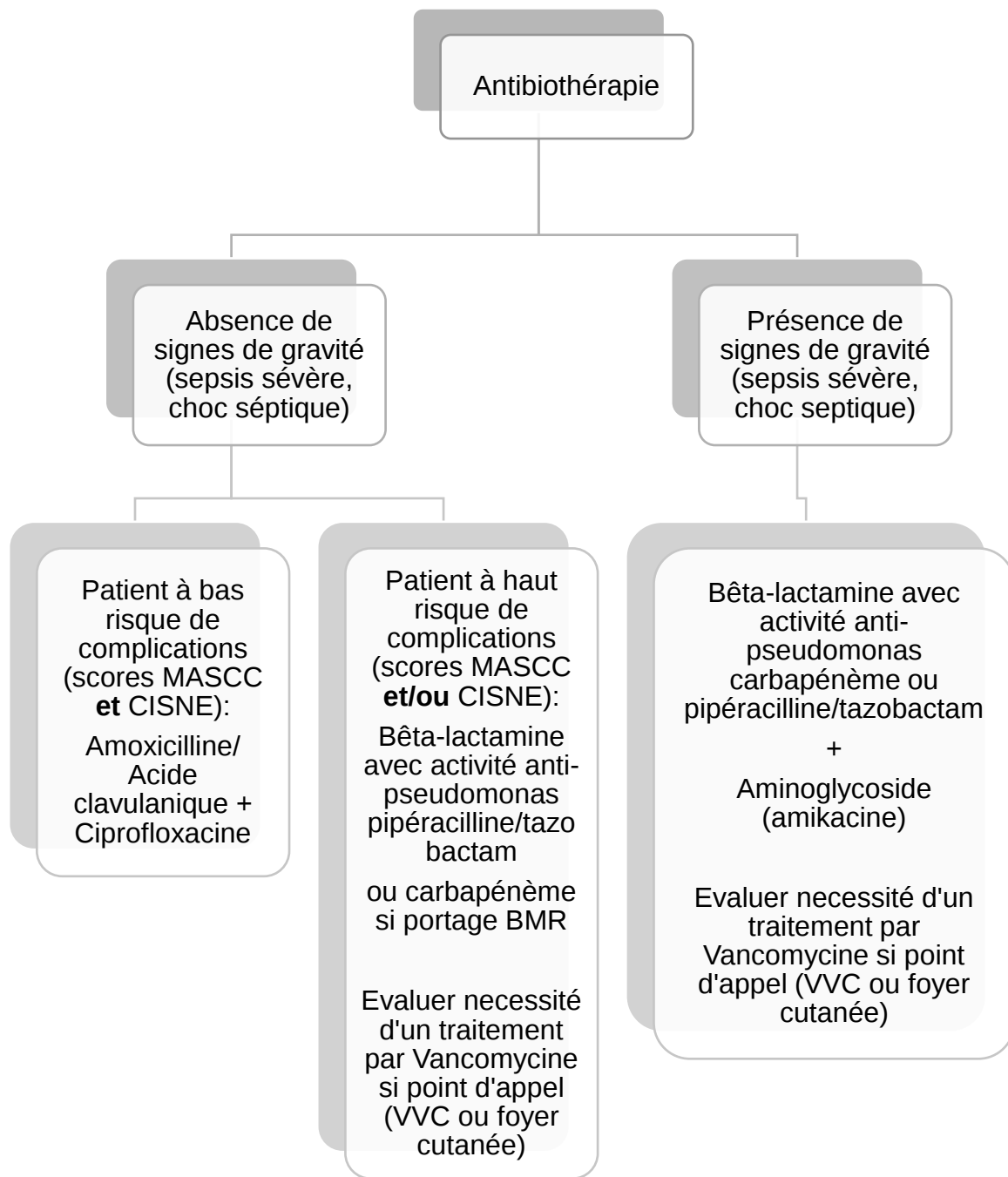
- A débiter **le plus rapidement possible** après réalisation de la première paire d'hémocultures
- Type d'antibiothérapie selon présence ou non de signes de gravité et selon le score du patient « bas ou haut risque de complications » (scores MASCC et CISNE cf pages 4 et 5)

Evaluer la nécessité de GCSF :

- A poursuivre systématiquement si prescrits en prophylactique (formes à libération rapide)
- Avis oncologique/hématologique systématique pour instauration curative
- Selon la durée attendue de la neutropénie et la présence ou non de signes de gravité

Evaluer la possibilité d'un retour à domicile après une durée d'évaluation d'au moins de 4heures :

- A proposer uniquement chez les patients à bas risque de complications sous traitement antibiotique oral (en l'absence de nausées, vomissements, diarrhée)
- Evaluer compliance, distance du domicile depuis l'hôpital (< 1 h de trajet de l'hôpital), vérifier que médecin traitant ou oncologue/hématologue acceptent une surveillance en ambulatoire et qu'un membre de la famille est présent 24H/24 au domicile, accès au téléphone et transport à l'hôpital possible
- **Avis hématologue/oncologue systématique**
- **Nécessité de donner les consignes suivantes au patient et à sa famille :**
En cas de persistance ou d'aggravation de la fièvre 2 à 3 jours après l'initiation de l'antibiothérapie empirique, de réapparition de la fièvre, d'apparition de nouveaux symptômes ou d'intolérance/impossibilité de poursuivre le traitement antibiotique oral : **le patient doit être de nouveau admis à l'hôpital et pris en charge comme un patient à haut risque de complications.**



Doses recommandées (adaptées si nécessaire à la fonction rénale)

Amoxicilline/acide clavulanique: 1g x 3/j

Ciprofloxacine: 500mg x 2/j

Imipénème/cilastatine: 1g x 3/j

Méropénème: 1g x 3/j

Pipéracilline/tazobactam: 4g/500mg x 3/j

Vancomycine: 15mg/kg en dose de charge pour 24h puis 30 mg/kg/j en IVSE

En cas d'allergie sévère à la pénicilline :

Ciprofloxacine + clindamycine

Aztréonam + vancomycine

MASCC score

PARAMETRES	POINTS
AGE >60 ANS	2
PATIENT AMBULATOIRE	3
TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE SANS ANTECEDENTS D'INFECTION FONGIQUE	4
RETENTISSEMENT CLINIQUE ABSENT OU MINIME	5
RETENTISSEMENT CLINIQUE MODERE	3
ABSENCE DE BPCO	4
ABSENCE DE DESHYDRATATION NECESSITANT UNE PERFUSION	3
ABSENCE D'HYPOTENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE (<90MMHG)	5
FAIBLE RISQUE DE COMPLICATIONS SI SCORE $\geq$ 21	/26

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Patient ambulatoire : tout patient qui n'était pas hospitalisé jusqu'au moment du diagnostic de neutropénie fébrile.

Si MASCC score $\geq$ 21 : Patient pouvant potentiellement bénéficier d'une prise en charge en ambulatoire

Si MASCC score < 21 : Patient nécessitant d'une antibiothérapie IV et d'une surveillance en milieu hospitalier

Score CISNE*

ITEMS	POINTS
PERFORMANS STATUS ≥ 2	2
HYPERGLYCEMIE DE STRESS	2
PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE CHRONIQUE	1
BPCO	1
MUCITE > GRADE 2	1
MONOCYTES < 200/ μ L	1

	SCORE CISNE EN POINTS	RISQUE DE COMPLICATIONS EN %	RISQUE DE MORTALITE EN %
RISQUE FAIBLE	0	1,1	0
RISQUE INTERMEDIAIRE	1 à 2	6,1	1,6
RISQUE ELEVE	$\geq$ à 3	32,5	4,3

CISNE : Clinical Index of Stable Febrile neutropenia

Si score CISNE ≥ 3 : nécessité d'une surveillance jusqu'à stabilité clinique et réception des résultats des hémocultures

* Validé pour patients avec cancers solides

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,

Pr MOREAU Philippe

Vu, les Directrices de Thèse,

Dr MORINEAU Nadine

Dr LEAUTEZ-NAINVILLE Sophie

Vu, le Doyen de la Faculté,

Pr JOLLIET Pascale

TITRE DE THESE:

MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ADMIS A L'HOPITAL POUR NEUTROPENIE FEBRILE DANS LES SUITES D'UNE CHIMIOTHERAPIE REALISEE DANS LE SERVICE D'ONCO-HEMATOLOGIE DU CHD-VENDEE

RESUME

Introduction. La neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie est une urgence diagnostique et thérapeutique, qui implique un suivi strict des recommandations par les différents acteurs de santé. L'objectif de cette étude était de rapporter les caractéristiques des épisodes de NF objectivés en ambulatoire et admis en hospitalier au CHD-Vendée et d'étudier la conformité de leur prise en charge par rapport aux recommandations actuelles.

Matériel et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au CHD-Vendée. De janvier 2013 à octobre 2016, 1288 épisodes ont été extraits des données du codage CIM-10. Etait inclus tout épisode de NF dont la fièvre et la neutropénie étaient objectivées avant l'admission hospitalière.

Résultats. 74 épisodes de NF concernant 65 patients ont été inclus. L'âge médian était de 62 ans. Il s'agissait de patients hématologiques pour 54% des cas. Une première ligne de chimiothérapie était impliquée dans 51% des épisodes. Une conformité de prescription de G-CSF en prophylaxie était retrouvée dans 71% des cas. Une antibiothérapie ambulatoire avait été débutée dans 38% des cas, dont 61% par un traitement adapté. Un contact préalable avec le médecin traitant a eu lieu pour 36% des épisodes (incluant 81% d'examen clinique). Etaient admis aux urgences 68% des épisodes. Des signes de gravité à l'admission était présent dans 27% des cas. Les hémocultures étaient réalisées de manière non conforme dans 23%. L'antibiothérapie prescrite aux urgences était adaptée dans 46% des cas, celle prescrite en admission en service hospitalier dans 67%. Un changement pour une 2^{ème} ligne d'antibiothérapie empirique a eu lieu dans 57% des épisodes (80% avec élargissement du spectre et 20% avec restriction). Une antibiothérapie de 3^{ème} ligne a été prescrite dans 11% des cas (63% avec élargissement et 37% avec restriction). Les G-CSF initiés en curatif étaient d'indication conforme dans 80% des cas. Une documentation microbiologique était obtenue dans 32 % épisodes. Les 12 % de bactériémies retrouvaient une majorité d'entérobactéries. La voie veineuse centrale était retirée dans 8% des cas. Dans 42%, l'épisode de NF entraînait une modification de la prise en charge ultérieure. La durée moyenne de séjour était de 10 jours. Le taux de mortalité s'élevait à 15%.

Discussion. Tout au long du parcours de soins des patients traités en onco-hématologie, nous avons documenté un manque de conformité dans leur prise en charge impliquant tous les acteurs des soins ; l'onco-hématologue, le médecin traitant, le médecin urgentiste etc. Afin d'améliorer nos pratiques nous proposons notamment une lettre type de conduite à tenir à adresser au médecin traitant pour tout patient débutant une chimiothérapie, ainsi qu'une nouvelle version du protocole de prise en charge de NF aux urgences.

MOTS-CLES : Neutropénie fébrile; Post-chimiothérapie ; Antibiothérapie ; G-CSF; Traitement ambulatoire ; Onco-hématologie