

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2015

N° 049

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Par

Julien LE MOULLEC

Né le 26/07/1986 à COLOMBES

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2015

**IMPACT DU DÉLAI D'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE SUR
LE DEVENIR DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE NEUTROPÉNIE
FÉBRILE AUX URGENCES**

Président du jury : Professeur Éric BATARD
Membres du jury : Professeur David BOUTOILLE
Docteur Marion ÉVEILLARD
Professeur Steven LE GOUILL
Docteur Judith RAIMBOURG
Directeur de thèse : Docteur Cédric BRETONNIÈRE

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur BATARD, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir à travers ce travail l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur BOUTOILLE, pour avoir accepté d'être un des membres du jury. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur ÉVEILLARD, pour l'aide apportée dans le recueil de données et l'implication dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'assurance de ma plus profonde considération.

À Monsieur le Professeur LE GOUILL, pour avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma grande estime.

À Madame le Docteur RAIMBOURG, vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Que ce travail soit le reflet de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur BRETONNIÈRE, tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail de thèse. Pour ta fiabilité tout au long de cette aventure, pour tes conseils avisés sur le fond et la forme de cet ouvrage. Enfin pour rappeler à chaque moment la nécessité d'être curieux. Merci.

À Madame MELLERIN, pour l'aide apportée dans le recueil de données.

Aux différents médecins rencontrés durant ma formation médicale, en tant qu'étudiant, externe puis interne.

À l'ensemble du personnel paramédical rencontré, pour la transmission de connaissances et la collaboration.

À mes parents et mon frère pour leurs soutiens. Vous m'avez permis d'être médecin.

À mes grands parents, pour leur sagesse.

À mes amis proches, pour les moments de détente et de joie que nous partageons ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIÈRES.....	5
ABRÉVIATIONS.....	7
1. INTRODUCTION	8
A. Recommandations sur la prise en charge des patients présentant une neutropénie fébrile	9
1. Définitions	9
2. Étiologies des neutropénies	9
B. Stratégie thérapeutique.....	11
1. Stratification du risque.....	11
2. Antibiothérapie curative	12
3. Traitement par G-CSF.....	14
C. Contexte.....	15
2. OBJECTIFS	17
A. Objectif et critère d'évaluation principal.....	17
1. Objectif principal.....	17
2. Critère d'évaluation principal.....	17
B. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	17
1. Objectifs secondaires	17
2. Critères d'évaluation secondaires	18
3. MATÉRIEL ET METHODES	19
A. Type d'étude	19
B. Critère d'inclusion	19
C. Critères de non inclusion.....	20
D. Recueil de données	20
1. Objectif principal.....	20

2. Objectifs secondaires	21
E. Analyse statistique	24
1. Description des méthodes statistiques prévues	24
2. Justification statistiques du nombre d'inclusions.....	24
4. RÉSULTATS.....	25
A. Généralités	25
B. Caractéristiques de la population étudiée	27
C. Objectif principal.....	29
D. Objectifs secondaires	31
1. Facteurs associés à la survenue d'une complication grave.....	31
2. Description de l'antibiothérapie administrée	33
3. Documentation microbiologique et antibiothérapie probabiliste	35
4. Vers une proposition d'antibiothérapie initiale ?	37
5. DISCUSSION	39
A. Concernant la population	39
B. Concernant l'objectif principal	39
C. Concernant les facteurs pronostiques	41
D. Concernant la documentation microbiologique.....	42
E. Concernant l'antibiothérapie.....	43
6. CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE.....	45
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	49
ANNEXES	50

ABRÉVIATIONS

BHR	Bactérie hautement résistante
BLSE	Béta-lactamase à spectre élargi
BMR	Bactérie multi résistante
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CIVD	Coagulation intra vasculaire disséminée
CRF	Case report form (cahier d'observation)
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
ICU	Intensive Care Unit (soins intensifs/réanimation)
IV	Intra veineux
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
NF	Neutropénie fébrile
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
UHCD	Unité d'hospitalisation de courte durée
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
XDR	Extensive drug resistance

1. INTRODUCTION

L'activité du médecin Urgentiste est d'accueillir puis d'évaluer le patient, c'est-à-dire évoquer un ou des diagnostic(s) tout en respectant la singularité de l'individu, afin de proposer la prise en charge la mieux adaptée à sa situation. Dans le contexte particulier des Urgences, ce n'est pas toujours facile. Il faut envisager le volet « thérapeutique » et le volet « orientation » ; ceci, souvent dans un délai très court...

Une partie importante de l'activité concerne des patients présentant des pathologies chroniques sévères et consultant pour un événement en lien avec elles (décompensation d'une pathologie respiratoire chronique, d'un diabète ou encore évolution d'un cancer...).

Les pathologies oncologiques ou hématologiques sont moins fréquentes que les affections cardiovasculaires par exemple. Pourtant, elles fournissent de réelles urgences médicales. La survenue d'une infection chez ces patients est particulièrement redoutée car leurs défenses sont souvent diminuées par la maladie elle-même mais aussi par le traitement par chimiothérapie qui peut induire une destruction des différentes cellules de la moelle osseuse et notamment des polynucléaires neutrophiles ou granulocytes. On apprend, très tôt pendant le cursus des études médicales, qu'une telle situation de neutropénie fébrile (souvent chimio-induite) relève d'un traitement antibiotique en urgence.

Pour autant, cette situation d'accueil d'un patient aux Urgences pour neutropénie fébrile est-elle fréquente ? Traduit-elle réellement la gravité classiquement décrite ? C'est à ces questions que le présent travail s'intéresse. Notre objectif principal est plus particulièrement (d'essayer) d'établir un lien entre la précocité de l'administration des antibiotiques et le devenir de ces patients au cours de leur séjour hospitalier.

Après un bref rappel sur les recommandations pour prise en charge de ce type de pathologies, nous décrivons nos objectifs, présentons les résultats puis nous discutons ceux-ci à la lumière des données récentes de la littérature.

A. RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE

1. Définitions

Les polynucléaires neutrophiles ont essentiellement une activité anti bactérienne et anti fongique via leur fonction de phagocytose et leur activité bactéricide. Leur taux sanguin varie de 1,7 G/L à 7,5 G/L.

Les neutropénies peuvent être classées en plusieurs grades peu utilisés en pratique quotidienne.

La définition la plus largement utilisée pour parler de neutropénie fébrile (NF) (1) est :

- un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L ou un taux de leucocytes inférieur à 1 G/L (en l'absence de formule),
et
- une fièvre définie par une température corporelle mesurée une fois supérieure à 38,3°C ou deux fois à au moins une heure d'intervalle supérieure à 38°C.

2. Étiologies des neutropénies

Il existe de multiples causes de neutropénies. Cependant celle à laquelle nous sommes le plus fréquemment confrontés, en tant que médecin Urgentiste, est la neutropénie induite par une chimiothérapie anti cancéreuse.

- Neutropénie par insuffisance de production médullaire
 - Cytotoxique : principalement post-chimiothérapie, il y a alors une atteinte des autres lignées.
 - Immuno-allergique (le phénomène peut être central et périphérique).
 - Carence vitaminique (B9, B12).
 - Envahissement médullaire (hémopathie, métastases cancer solide, etc.).

- Pathologie médullaire (Myélofibrose, aplasie médullaire).
- Infectieuse.
- Neutropénies constitutionnelles (dont syndrome de Kostmann).

- Neutropénie par atteinte des cellules circulantes :

- Neutropénies auto-immunes primitives et secondaires.
- Neutropénie par hypersplénisme (thrombopénie associée).
- Infectieuse.

La situation la plus fréquemment rencontrée est la neutropénie induite par les chimiothérapies anti cancéreuses. Dans ce contexte, la principale complication est la survenue d'une infection qui peut se révéler par une fièvre (souvent isolée). On parle alors de « neutropénie fébrile ». Des recommandations de bonne pratique ont donc été rédigées du fait de la fréquence de cette complication et de sa gravité potentielle.

B. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les recommandations concernent les patients d'Oncologie ou d'Hématologie présentant une neutropénie fébrile principalement post chimiothérapie.

1. Stratification du risque

La gravité de la situation pouvant être sous-évaluée chez certains patients, plusieurs scores ont été créés pour aider le clinicien dans sa prise en charge (2,3). Ces scores utilisent majoritairement des critères subjectifs. Le plus utilisé est le score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer).

Tableau 1 : Score MASCC (référence Klatersky et al.)

Variables	Points
Âge < 60 ans	2
Patient ambulatoire au diagnostic de NF	3
Tumeur solide	4
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	5
Faible risque de complications si score > 20	

En pratique quotidienne, les critères les plus fréquemment utilisés pour parler de groupes à bas risques ou hauts risques de complications sont (1) :

- Bas risque : Neutropénie inférieure à 7 jours, peu ou pas de comorbidités, score MASCC ≥ 21 .
- Haut risque : Neutropénie attendue supérieure à 7 jours, comorbidités sévères, signes cliniques (hypotension, pneumonie, douleur abdominale, confusion), score MASCC < 21 .

Ceci permet de guider la stratégie thérapeutique mais aussi l'orientation. Un patient à bas risque peut ainsi être traité en ambulatoire par antibiothérapie per os.

2. Antibiothérapie curative

La documentation microbiologique est rare lors des épisodes de NF (neutropénie fébrile). Elle varie selon les études de 10 à 30% (4–8) Il s'agit le plus souvent de translocations bactériennes (digestives). Les bactéries aérobies les plus souvent rencontrées et dont il convient de tenir compte dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste sont présentées dans le tableau 2 (1,4,5,6–9).

Tableau 2 : Principales bactéries isolées lors de NF

Gram positif
<ul style="list-style-type: none">- <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative- <i>Staphylococcus aureus</i>- <i>Enterococcus</i>- <i>Streptococcus</i> du groupe <i>viridans</i>- <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram négatif
<ul style="list-style-type: none">- Entérobactéries dont <i>Escherichia Coli</i>, <i>Citrobacter...</i>- <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>- <i>Acinetobacter</i>

On considère que les patients à bas risque peuvent recevoir un traitement per os : idéalement après la réalisation d'un examen clinique et la réalisation de prélèvements infectieux. Il peut, par exemple, s'agir d'un traitement par amoxicilline + acide clavulanique associés à une fluoroquinolone. Il s'agit de patients ne présentant pas de vomissements et aptes à comprendre la conduite à tenir. Ces patients doivent être réévalués à 48 heures.

Lorsqu'une hospitalisation est décidée, il est recommandé de prescrire une β -lactamine intra veineuse active contre *Pseudomonas* (par exemple céfépime ou l'association pipéracilline + tazobactam, etc.). On parle alors de β -lactamine intra veineuse large spectre.

Un traitement par aminoside est recommandé en cas de signe de gravité (hypotension, etc.) (1,4,5,10).

Un traitement par glycopeptide n'est recommandé qu'en cas de suspicion clinique (infection peau, tissu mou, cathéter central) ou dans certains cas, en fonction de l'écologie bactérienne locale (incidence de *staphylocoque aureus* résistant à l'oxacilline), en présence de signe de gravité (1,4,5,10).

Il faut évaluer le risque d'implication de bactéries multi-résistantes notamment en vérifiant les dernières hospitalisations (contact ? portage ?), les administrations antibiotiques récentes, les différents prélèvements microbiologiques et le mode de vie du patient. Devant l'augmentation des résistances bactériennes, les carbapénèmes doivent être réservées pour certaines situations précises. Par exemple pour celles de patients porteurs de BMR (bactérie multi résistante) et/ou ayant déjà reçu récemment plusieurs lignes d'antibiotiques.

3. Traitement par G-CSF

Le G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor), facteur de croissance de la lignée granulocytaire, a pour but de faire augmenter le taux sanguin de polynucléaire neutrophile. Bien que largement utilisée, l'administration de G-CSF n'est pas recommandée systématiquement en cas d'épisode de NF (1,4). Son utilisation est recommandée (11) en préventif, après une chimiothérapie, en fonction de certains facteurs :

- Patients de plus de 65 ans.
- Patients ayant déjà présenté des épisodes de NF.
- Patients présentant des comorbidités importantes (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, etc.) et/ou dont la néoplasie est à un stade avancée.
- Chimiothérapie fortement aplasante avec risque de NF supérieur à 20% (risque de NF connu pour chaque type de chimiothérapie (11)).

Ces recommandations se basent sur des études réalisées dans des services d'hospitalisation. Et il y a une différence, notamment dans la gravité des épisodes de NF et le profil des patients, entre ceux déjà hospitalisés (conditionnement pré-greffe, chimio-induction ...) et ceux consultant aux Urgences. Il s'agit de deux populations bien distinctes. Cependant, bien que non validé dans les services d'Urgences, un outil comme le score MASCC est une aide à la prise de décision des médecins Urgentistes.

C. CONTEXTE

La neutropénie fébrile (NF) est donc une urgence médicale (12,13). Il existe une relation entre la profondeur de la neutropénie et la sévérité des complications infectieuses (14). Les progrès médicaux et la prise en charge standardisée ont permis de faire baisser la mortalité des patients hospitalisés pour NF, notamment ceux en sepsis sévère ou choc septique (15). L'augmentation du nombre de cancers en France (16), la stratégie de traitement ambulatoire (chimiothérapies en hôpital de jour), le nombre croissant de patients âgés ayant un traitement intensif (17) et le manque de circuits d'hospitalisations directes devraient faire augmenter le nombre de patients se présentant aux Urgences pour NF. Comme mentionné précédemment le score MASCC n'est pas validé pour les services d'Urgences. Certaines études ont essayé de mettre en évidence d'autres facteurs pronostiques adaptés aux services d'Urgences, notamment biologiques, sans qu'un nouveau score ne soit validé (18,19).

Quelques études s'intéressent à la prise en charge des patients consultant pour NF aux Urgences (18–21), notamment chez l'adulte. Une étude française de 2008 montre que 45% des patients se présentant aux Urgences pour neutropénie fébrile présentent des signes de sepsis sévère ou choc septique. La prise en charge est malheureusement souvent non conforme aux recommandations et les signes de gravité sous évalués traduisant peut être une mauvaise connaissance de cette pathologie par les médecins Urgentistes (20). L'antibiothérapie doit être administrée rapidement chez les patients en choc septique. En effet, l'étude de 2006 de Kumar et al. montre que pour ces patients, chaque heure passée sans administrer l'antibiothérapie, augmente la mortalité de 7,6%. Ainsi le taux de survie des patients qui ont reçu leur antibiothérapie dans la première heure est de 70,5% alors qu'il n'est plus que de 42% pour ceux qui l'ont reçu au cours de la 5^{ème} heure (22). Les recommandations internationales sont de débiter rapidement l'antibiothérapie chez les patients développant une NF sans qu'un délai précis ne soit établi.

Au final peu d'études étudient l'impacte du délai d'administration de l'antibiothérapie sur le devenir des patients consultant pour NF aux Urgences. Une étude de 2008 retrouve un délai d'administration moyen de 5 heures sans mettre en évidence de conséquence sur la mortalité ou la durée d'hospitalisation (23). Des résultats différents sont retrouvés dans une étude plus

récente, concernant les Urgences et l'hospitalisation directe, avec un délai moyen d'administration de 2,5 heures. Dans cette étude le délai d'initiation de l'antibiothérapie impact sur la durée d'hospitalisation mais non sur la mortalité (24).

L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact du délai d'administration de l'antibiothérapie sur le devenir des patients consultant aux Urgences du CHU (centre hospitalier et universitaire) de Nantes dans un contexte de NF. L'étude permet aussi d'étudier les caractéristiques de ces patients, quelles soit cliniques, biologique ou microbiologique. Enfin, elle permet aussi de décrire l'antibiothérapie administrée afin de la comparer avec les différentes recommandations.

2. OBJECTIFS

A. OBJECTIF ET CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

1. Objectif principal

L'étude permet d'obtenir une cohorte de patients consultant aux Urgences dont la biologie révèle un taux de leucocytes inférieurs à 1 G/L. L'examen clinique permet de mettre en évidence un état fébrile permettant ainsi de porter le diagnostic de NF. À partir de cette cohorte on réalise une enquête étiologique visant à évaluer l'impact du délai d'administration de l'antibiothérapie sur le devenir de ces patients.

2. Critère d'évaluation principal

On propose d'établir un lien entre le taux de complications graves et le délai d'administration de l'antibiothérapie chez les patients présentant une NF aux Urgences.

Les complications graves sont définies par la mortalité hospitalière et/ou une hospitalisation en secteur de soins intensifs¹.

B. OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

1. Objectifs secondaires

La description des caractéristiques cliniques, microbiologiques initiales et du devenir des patients constitue un objectif secondaire.

La description de l'antibiothérapie administrée constitue également un objectif secondaire.

¹ On entend par soins intensifs, tout type de service du CHU ayant une activité de réanimation, ou de soins intensifs ou de soins continus.

2. Critères d'évaluation secondaires

On propose d'établir un lien entre différentes variables (biologiques, cliniques) et la survenue d'évènements graves comme la mortalité hospitalière ou l'hospitalisation en secteur de soins intensifs.

Concernant la description et l'étude de l'antibiothérapie administrée:

- On vérifie si l'antibiothérapie administrée correspond aux différentes recommandations de bonnes pratiques (1,4,9) ;
- Enfin on regarde si l'antibiothérapie administrée couvre à posteriori le ou les bactéries responsables de l'épisode infectieux (pour les dossiers dont l'agent causal a pu être isolé) en étudiant l'antibiogramme.

Tableau 3 : Abréviation des différents antibiotiques

AMC	amoxiciline + acide clavulanique
CTX	ceftriaxone
FEP	céfépime
CAZ	ceftazidime
TZP	pipéracilline + tazobactam
IMP	imipénème
GN	gentamicine
AN	amikacine
OFX	ofloxacine
CIP	ciprofloxacine
SXT	cotrimoxazole

3. MATÉRIEL ET METHODES

A. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein des Urgences du CHU de Nantes. Elle se déroule de février à septembre 2015. Elle porte sur l'exploitation des données des dossiers des patients admis au Urgences entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014.

B. CRITÈRE D'INCLUSION

Il est possible d'extraire, parmi l'ensemble des numérations formules sanguines réalisées au Urgences du CHU de Nantes, celles dont le taux de Leucocytes est inférieur à 1 G/L. L'extraction de ces NFS est réalisée au laboratoire d'Hématologie. Le numéro d'identification patient (appelé IPP pour identifiant permanent patient) permet ensuite de consulter le dossier médical, l'observation médicale des Urgences, l'ensemble des courriers d'hospitalisation et de consultation ainsi que la biologie.

Les critères d'inclusions sont les suivants. Le dossier d'un patient est inclus si ce sujet présente :

- Une numération formule sanguine (NFS) prélevée aux Urgences montrant un taux de Leucocytes inférieur à 1 G/L.

- Et un état fébrile défini par :
 - une température corporelle supérieure à 38,3°C sur une prise ou supérieure à 38°C sur deux prises à au moins une heure d'intervalle (mesures faites aux Urgences)
 - la documentation de cet état fébrile sur une prise de température (selon les mêmes seuils que définis ci-dessus) et/ou la notion de frissons au domicile sont

également acceptées si les signes sont survenus dans les 24 heures précédant l'admission.

C. CRITÈRES DE NON INCLUSION

Les patients ne peuvent pas être inclus si leur âge le jour de l'admission aux Urgences est inférieur à 15 ans et 3 mois.

D. RECUEIL DE DONNÉES

Les données sont recueillies dans un CRF (case report form : cahier d'observation) papier anonymisé puis saisies sur un formulaire informatique pour exploitations statistiques. Toutes les données sont anonymisées et archivées sur le serveur sécurisé du CHU.

1. Objectif principal

Est mesuré le délai d'administration de l'antibiothérapie défini par le temps entre l'arrivée aux Urgences (date et heure indiquées sur l'étiquette patient du dossier des Urgences) et l'administration de l'antibiothérapie (l'administration est horodatée via un marquage en orange sur la « feuille jaune » des Urgences).

La « feuille jaune » des Urgences est la feuille de suivi de chaque patient concernant ses paramètres vitaux, les différentes prescriptions (médicaments, examens complémentaires) et les différentes administrations (solutés, antibiotiques, etc.). Cette feuille reste dans le dossier médical du patient.

2. Objectifs secondaires

- Paramètres cliniques et biologiques

On recueille des données cliniques (âge, sexe, antécédents, score OMS¹, IGS2, MASCC, paramètre vitaux), biologiques, microbiologiques.

Les antécédents sont recueillis dans le dossier médical. Les comorbidités retenues (diabète de type 2, BPCO, cirrhose/hépatopathie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, transplanté d'organe solide, greffé de moelle osseuse et infection VIH stade SIDA) doivent être mentionnées dans le dossier médical.

Le score OMS est calculé pour chaque patient. On s'aide du dossier médical.

Le score MASCC n'est calculé que pour les patients avec un cancer connu. Concernant ce score, il est considéré que :

- Le retentissement clinique absent ou minime correspond à un score O.M.S. (25) de 0 ou 1.
- Le retentissement clinique modéré correspond à un score O.M.S. de 2.

Concernant le score IGS2 (score de gravité prédictif de mortalité (26)), celui-ci est calculé avec les valeurs les plus péjoratives recueillis aux Urgences. En cas d'absence d'une variable (paramètre non recueilli), celle-ci est notée 0.

Pour les critères de sepsis sévère ou choc septique, nous reprenons ceux de la Surviving sepsis campaign (10) sauf les critères hématologiques comme la thrombopénie et/ou la leucopénie (due à la chimiothérapie, à l'évolution de la maladie et non au sepsis).

¹ Score OMS précisé en annexe.

Pour la définition des différentes défaillances aux Urgences, nous retenons les critères détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4: Résumé des différentes défaillances

Défaillance hémodynamique	FC >119 et/ou PAS <90 mmHg et/ou utilisation d'amines
Défaillance respiratoire	FR >30 et/ou FiO2 >21%
Défaillance rénale	Créatininémie >99 µmol/L et/ou urée >9,9mol/L et/ou diurèse <1L/j
Défaillance neurologique	Glasgow <15 et/ou agitation et/ou confusion
Défaillance hépatique	Bilirubine totale >20 µmol/L et/ou TP <50%

- Description de l'antibiothérapie administrée

Pour chaque patient, tous les antibiotiques administrés aux Urgences sont colligés.

Outre le délai d'administration, il s'agit d'étudier si l'antibiothérapie administrée est conforme aux recommandations. Les différentes recommandations sur le sujet sont prises comme références (1,4,9).

- Ainsi, pour les patients à « haut risque » de complications selon le score MASCC, on considère conforme aux recommandations, la prescription, au minimum, d'une β-lactamine IV (intra veineuse) large spectre ayant une activité anti pyocyanique¹.
- Pour les patients à « faible risque », selon le score MASCC, on considère comme conforme :
 - La prescription d'une association amoxicilline + acide clavulanique + fluoroquinolone orale.
 - Ou, si une hospitalisation est décidée, la prescription du même type d'antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique + fluoroquinolone orale) ou d'une β-lactamine IV large spectre ayant une activité anti pyocyanique sans fluoroquinolone associée.

¹ Les différentes recommandations sur le sujet retiennent comme β-lactamine intra veineuse large spectre ayant une activité anti pyocyanique : pipéracilline + tazobactam, céfépime, carbapénème, ceftazidime.

Concernant le caractère adapté ou non au vue de l'antibiogramme :

- Pour chaque épisode documenté bactériologiquement, on considère l'antibiothérapie administrée aux Urgences adaptée si au moins un des antibiotiques employés aux Urgences est efficace sur la ou les bactéries isolée(s) et considérée(s) responsable(s) de l'épisode infectieux.

E. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues sont présentées selon leur médiane et interquartile ou selon leur moyenne et leur écart-type. Les données quantitatives sont présentées sous forme de nombre et en pourcentages.

1. Description des méthodes statistiques prévues

Concernant l'objectif principal, est testée l'hypothèse d'un délai d'administration des antibiotiques égal selon le devenir (critère composite : mortalité pendant l'hospitalisation ou séjour en unité de soins intensifs). Pour cela nous réalisons une comparaison de moyennes grâce aux tests non paramétriques (test de Mann Whitney). L'hypothèse nulle est rejetée pour une valeur de p inférieure à 0,05. Une autre analyse est réalisée en prenant comme critère de jugement la mortalité hospitalière.

Concernant les objectifs secondaires, la comparaison des différentes variables en fonction du devenir (groupe « complications graves » et groupe « absence de complications ») est faite en utilisant le test- t de Student pour les variables quantitatives et le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Il est aussi réalisé une analyse multivariée (régression logistique) permettant de déterminer les facteurs associés au devenir des patients.

2. Justification statistiques du nombre d'inclusions

S'agissant d'une étude rétrospective, le nombre de sujet à inclure ne provient pas d'un calcul scientifique, type « nombre de sujets nécessaires », mais est uniquement déterminé par les ressources disponibles et la durée prévisible de recueil de données (temps estimé à 20-25 minutes par dossier).

4. RÉSULTATS

A. GÉNÉRALITÉS

Pendant la période de l'étude (2 ans), 55 919 passages de patients sont enregistrés aux Urgences du CHU de Nantes (partie médecine adulte).

Cent vingt-cinq NFS prélevées révèlent un taux de leucocytes inférieur à 1 G/L. Ces NFS concernent 115 passages et 106 patients.

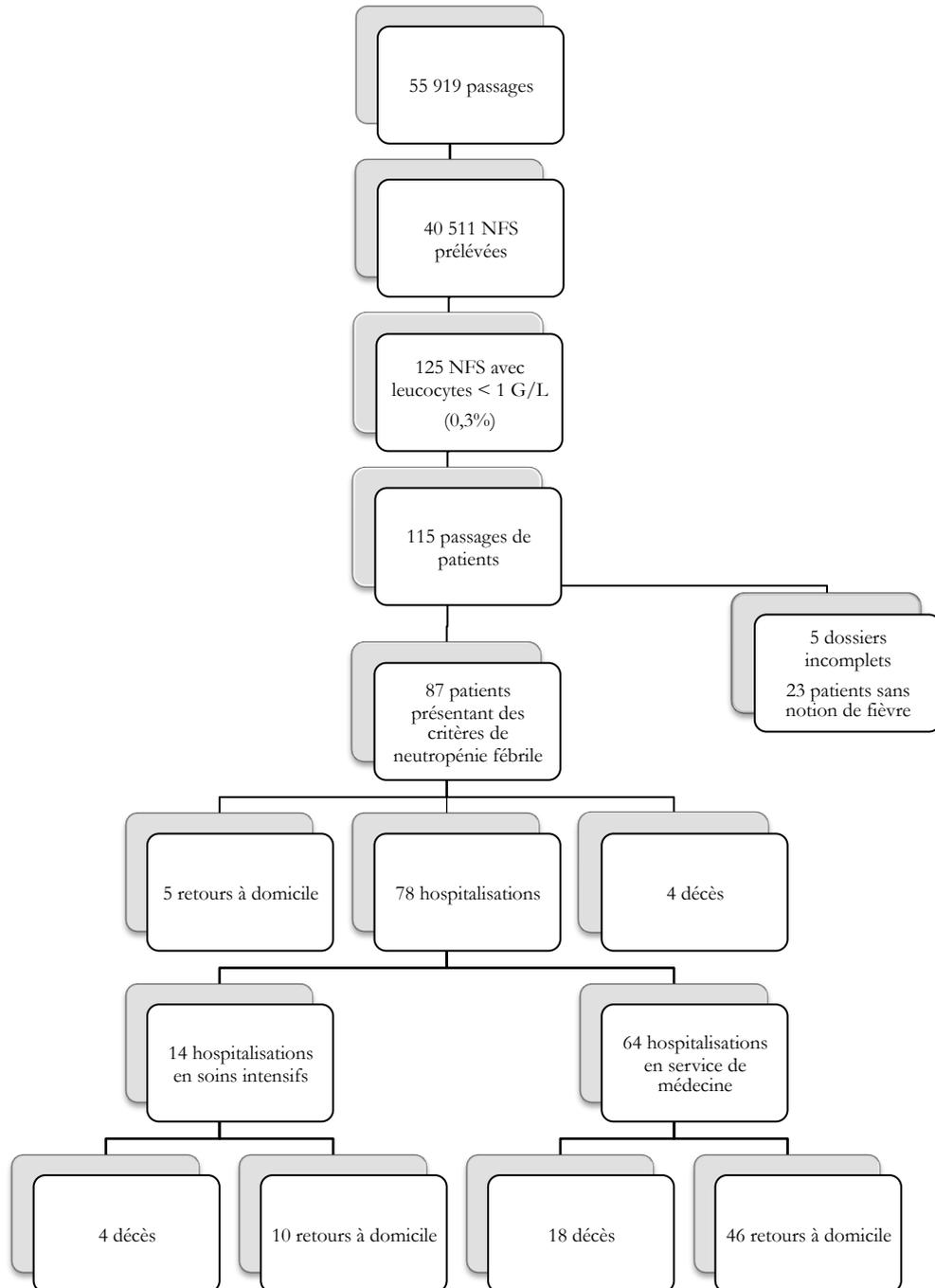
Vingt-huit dossiers de patients ne sont pas inclus pour les raisons détaillées ci-dessous:

- Neuf patients consultent pour transfusion de culot globulaire et/ou de concentrés plaquettaires.
- Cinq dossiers n'ont plus de « feuille jaune ».
- Deux patients consultent pour problème de maintien à domicile.
- Trois patients bénéficient d'une simple surveillance puis retournent à domicile.
- Les motifs de consultation suivants concernent neuf patients (et ne remplissent donc pas les critères d'inclusion de notre étude) : reflux gastro-oesophagien, asthénie révélant une leucémie aiguë myéloblastique (absence de fièvre), rectorragies, rétention aiguë d'urine, épistaxis, confusion révélant une hyponatrémie, douleur abdominale révélant une pancréatite aiguë, dyspnée révélant un pneumothorax, fin de vie.

Au total, 87 épisodes de NF sont inclus dans l'étude.

Parmi ces 87 épisodes, il y a 78 hospitalisations, 5 retours à domicile et 4 décès. Dans le groupe des patients hospitalisés 22 décèdent portant au total de 26 le nombre de décédés (30% de mortalité au total).

Figure 1 : Patients inclus et leur devenir au décours du passage aux Urgences



Parmi les patients retournés à domicile, aucun ne nécessite de réévaluation aux Urgences. La majorité des hospitalisations ont lieu dans les services de Médecine Interne, de Médecine Polyvalente d'Urgence et dans l'unité d'hospitalisation de courte durée des Urgences.

B. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques de la population

Âge* (min-max)	66 (21-93)
Sexe (M/F)	44 / 43
Néoplasie connue	79 (91%)
Hémopathie	43 (49%)
Lymphomes	16
LAL	5
LAM	5
Myélome	5
Autre	12
Cancer solide	36 (41%)
Cancer du sein	9
Cancer du poumon	14
Autre	13
Métastases connues	20
Pas de néoplasie connue	8 (9%)
Chimiothérapie dans les semaines précédentes la consultation aux Urgences	60 (69%)
Score OMS	
0	3 (3%)
1	12 (14%)
2	53 (61%)
3	19 (22%)
Co-morbidités	
Diabète de type 2	12 (14%)
B.P.C.O.	9 (10%)
Cirrhose/hépatopathie	6 (7%)
Insuffisance cardiaque	3 (3%)
Insuffisance rénale chronique	3 (3%)
Transplanté organe solide	1 (1%)
Greffé de moelle osseuse	7 (8%)
Infection V.I.H. stade SIDA	2 (2%)

*L'âge est exprimé en années, présenté selon la médiane et, entre parenthèses, les valeurs extrêmes.

Le tableau 6 représente les différents scores de gravité. Un score IGS2 à 49 correspond à une mortalité prédite de 44% (référence Le Gall).

Tableau 6 : Scores et critères de gravité

Score MASCC (Q ₁ -Q ₃)	16 (13-19)
Score IGS2 (Q ₁ -Q ₃)	49 (40-55)
Sepsis sévère ou choc septique	50 (57%)

Les scores MASCC et IGS2 sont présentés selon la médiane avec les premier et troisième quartiles.

Parmi les 79 patients avec un cancer connu, 17 (22%) appartiennent au groupe à faible risque de complications (score MASCC > 20). Dans ce groupe il n'y a aucun patient en sepsis sévère ou choc septique, il n'y a aucun décès et seulement un patient est transféré en unité de soins intensifs, plus pour une surveillance que pour des critères de gravité. Pour les 60 patients en cours de chimiothérapie, la médiane du temps écoulé depuis le premier jour de la dernière cure de chimiothérapie était de 11 jours (Q₁= 8 j, Q₃= 13 j)

Dans la majorité des cas il n'y a pas de point d'appel clinique à la fièvre (44 patients soit 51%). Les points d'appel cliniques les plus fréquents sont pulmonaires (22 patients soit 25%) et digestifs (12 patients soit 14%).

Pour les patients hospitalisés (en excluant les patients décédés), la médiane d'hospitalisation est de huit jours (Q₁= 2 j, Q₃ = 10 j)

C. OBJECTIF PRINCIPAL

Quatre-vingt-un patients (93%) bénéficient d'une antibiothérapie aux Urgences.

La moyenne du temps entre l'arrivée aux Urgences et l'administration de l'antibiothérapie est de 4h 23min (min : 0h 41min ; max : 23h) pour l'ensemble de la population.

Parmi les 87 patients inclus, 32 patients décèdent au cours de l'hospitalisation et/ou sont admis en soins intensifs. Ces 32 patients constituent le groupe « complications graves » sur lequel porte le critère de jugement principal de notre étude :

- 14 patients sont hospitalisés en soins intensifs (parmi ces patients, quatre sont décédés) ;
- 18 patients décèdent au cours de leur hospitalisation sans passer par un secteur de soins intensifs.

Les quatre patients décédés aux Urgences ne sont pas pris en compte dans l'analyse finale car il s'agit à l'évidence de contextes de fin de vie.

Ainsi, concernant le critère de jugement principal, il n'est pas mis en évidence de lien statistique entre le délai d'administration de l'antibiothérapie et la survenue d'événements graves. Le délai moyen d'initiation de l'antibiothérapie est de 4h 50min dans le groupe « complications graves » et de 4h 05min dans l'autre groupe ($p > 0,05$).

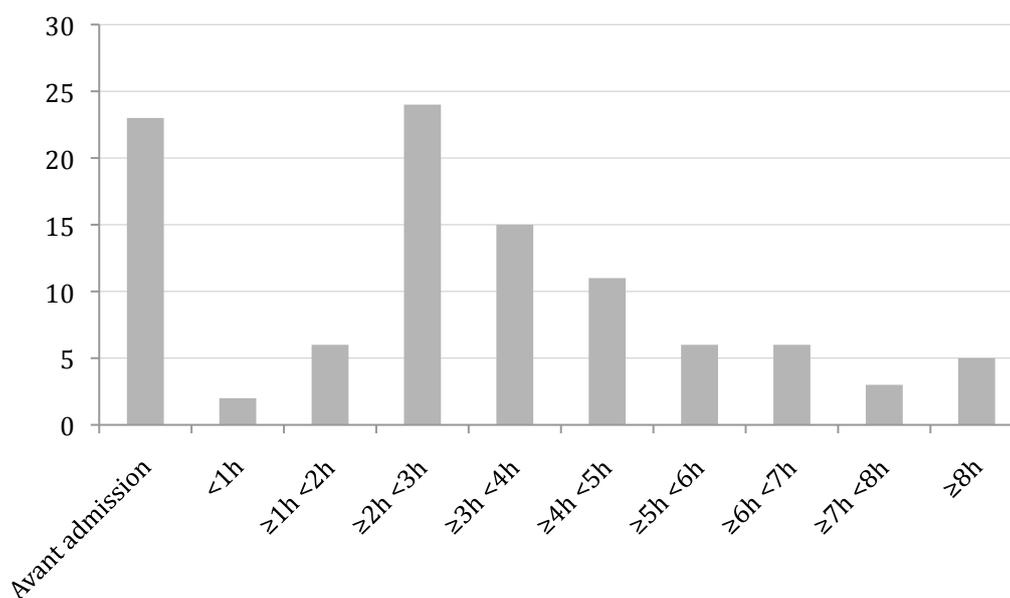
Ces résultats méritent néanmoins d'être nuancés. Nous comparons en effet le délai entre l'admission et la première injection d'antibiotiques pour les 2 groupes de sujets mais nous ne tenons pas compte des patients ayant déjà reçu des anti-infectieux au domicile. Or cette situation est fréquente. Les patients se voient remettre après une cure de chimiothérapie une ordonnance et des consignes pour débiter un traitement antibiotique dès l'apparition d'une hyperthermie au domicile.

Ici, dans cette étude, une antibiothérapie est débutée avant l'admission aux Urgences pour 23 patients (26%).

La figure 2 permet de mieux se représenter le délai exact entre l'admission et l'administration des antibiotiques qui parfois précède donc cette admission.

Une analyse post-hoc est donc réalisée en tenant compte de ces antibiothérapies préalables. La première de ces analyses consiste à exclure les patients ayant reçu des antibiotiques au préalable. La seconde consiste à tenir compte de ces traitements antérieurs en fixant arbitrairement le délai d'administration des antibiotiques à une valeur unique¹ (négative) pour tous ces patients. Dans les deux cas, on ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

Figure 2 : Répartition des patients en fonction du délai d'administration



¹ Cette valeur unique a été fixée à 4 heures mais cette donnée (probablement fausse) n'a aucun impact sur l'analyse statistique puisque nous avons utilisé des tests non paramétriques (basés sur les rangs).

D. OBJECTIFS SECONDAIRES

1. Facteurs associés à la survenue d'une complication grave

Nous procédons à une analyse uni et multivarié afin d'isoler les facteurs associés à la survenue de complications graves et de vérifier si le délai d'administration est (ou n'est pas) un facteur indépendant associé au devenir.

- Analyse univariée

Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'une complication grave (analyse univariée)

	Pas de complications graves (n=51)	Complications graves (n=32)	<i>p value</i>
Âge	63 ± 17	65 ± 12	<i>ns</i>
Sexe (M/F)	24/27	18/14	<i>ns</i>
Co morbidités ¹	22 (43%)	18 (56%)	<i>ns</i>
Type de néoplasie			
Cancer solide	19 (37%)	15 (47%)	<i>ns</i>
avec métastases connues	10 (20%)	8 (25%)	<i>ns</i>
Hémopathie	29 (57%)	14 (43%)	<i>ns</i>
Score OMS > 1	39 (76%)	30 (94%)	<i>ns</i>
Chimiothérapie anti néoplasique	39 (76%)	20 (63%)	<i>ns</i>
Antibiothérapie débutée avant arrivée au Urgences	14 (27%)	9 (28%)	<i>ns</i>
Délai d'administration antibiothérapie (min)	246 ± 133	292 ± 261	<i>ns</i>
Clinique au Urgences			
Défaillance hémodynamique	18 (35%)	27 (84%)	<0,01
Défaillance respiratoire	14 (27%)	21 (66%)	0,01
Défaillance rénale	16 (31%)	22 (69%)	0,01
Défaillance neurologique	2 (4%)	8 (25%)	0,01
Biologie aux Urgences			
Hb < 8g/dL	12 (24%)	7 (22%)	<i>ns</i>
Leucocytes < 0,25 G/L	5 (10%)	11 (34%)	<0,01
Plaquettes < 50 G/L	22 (45%)	14 (45%)	<i>ns</i>
Bilirubine totale > 20 µmol/L	3 (13%)	9 (45%)	0,02
TP < 50%	3 (8%)	10 (26%)	0,04
Scores au Urgences			
Score MASCC moyenne ±écart-type	19 ±4	13 ±4	0,02
Score IGS2 moyenne±écart-type	44 ±9	53 ±13	<0,01
Devenir			
Documentation microbiologique ²	14 (27%)	17 (53%)	0,02

¹ Les co morbidités retenues sont listées dans le tableau 5.

² Identification (hémoculture, ECBU, etc.) de l'agent considéré responsable de l'épisode infectieux.

- Analyse multivariée

Le tableau suivant présente les facteurs associés à la survenue d'une complication grave. Dans le modèle final, seuls 4 facteurs sont associés à ce devenir (Tableau 8).

On notera que la même démarche (construction de modèles de régression logistique binaire) est effectuée non plus pour expliquer la survenue de complications graves mais pour expliquer la mortalité hospitalière. Les résultats (non montrés) sont sensiblement superposables et ne nous semblent pas apporter d'informations supplémentaires par rapport aux résultats présentés ci-dessous, ne montrant pas notamment d'impact de l'antibiothérapie précoce.

Tableau 8 : Facteurs de risques indépendants de complications graves obtenus par l'analyse multivariée

	OR	IC _{95%}		<i>p-value</i>
		borne inférieure	borne supérieure	
défaillance hémodynamique	8,7	1,9	39,1	0,005
défaillance respiratoire	5,6	1,5	21,0	0,011
leucocytes <0,25G/L	6,7	1,3	34,7	0,023
âge >65ans	0,2	0,1	0,9	0,038
défaillance respiratoire				<i>ns</i>
genre				<i>ns</i>
score OMS >1				<i>ns</i>
comorbidité				<i>ns</i>
antibiothérapie précoce				<i>ns</i>

Les variables associées au devenir en analyse univariée ($p < 0.2$) ont été intégrées dans les différents modèles. La variable d'intérêt « précocité de l'antibiothérapie » mais aussi les variables « démographiques » (âge et sexe) ont également été prises en compte. Les observations incomplètes sont exclues de l'analyse si bien que celle-ci porte sur 81 observations. Le modèle final retenu est celui qui maximalise le rapport de vraisemblance. Le R² de Nagelkerke est de 0,559.

2. Description de l'antibiothérapie administrée

Six patients (6,9%) ne reçoivent pas d'antibiothérapie aux Urgences. Parmi ces six patients, un est dans un contexte de fin de vie. Pour un autre, l'antibiothérapie débutée au domicile est considérée comme adaptée et l'indication d'hospitalisation n'est pas retenue. Pour les quatre autres patients, une antibiothérapie est administrée dans le service d'hospitalisation. Parmi ces quatre patients, deux ont débuté une antibiothérapie au domicile.

La très grande majorité des patients est traités aux Urgences (n=81, soit 93,1%). Pour l'ensemble des patients le délai moyen entre l'arrivée aux Urgences et la première administration d'antibiotiques est de 4h 23min. Vingt trois patients (26%) débutent un traitement antibiotique dans les 48 heures avant la consultation aux Urgences. Pour les 64 patients qui n'ont reçu aucune antibiothérapie préalable le délai moyen entre l'arrivée aux Urgences et la première administration d'antibiotiques est de 4h 26min.

La majorité des patients, soit 79 (91%), bénéficie d'un traitement comprenant une β -lactamine. Pour 49 (56%) d'entre eux, il s'agit d'une β -lactamine intra veineuse large spectre ayant une activité anti pyocyanique¹.

Les familles d'antibiotiques majoritairement utilisées sont :

- Aminopénicilline : 21 patients (24%)
- Uréido-pénicilline : 40 patients (46%)
- Céphalosporine de 3^{ème} génération: 19 patients (22%)
- Carbapénème : quatre patients (5%)
- Aminoside : 26 patients (30%)
- Fluoroquinolone : 26 patients (30%)
- Glycopeptide : trois patients (3%)

¹ Les différentes recommandations sur le sujet retiennent comme β -lactamine intra veineuse large spectre ayant une activité anti pyocyanique : pipéracilline + tazobactam, céfépime, carbapénème, ceftazidime.

Les patients avaient majoritairement une bi antibiothérapie. En effet 22 patients (25%) ont reçu un seul antibiotique et 10 patients (11%) au moins trois antibiotiques différents¹.

Pour les 5 patients retournés à domicile l'antibiothérapie était toujours conforme aux recommandations.

Dans le groupe à « faible risque » (n=17), selon le score MASCC, l'antibiothérapie était conforme pour 14 des patients (82%).

Dans le groupe à « haut risque » (n=62) selon le score MASCC, 37 patients ont eu une antibiothérapie conforme (60%).

¹ Les associations amoxicilline + acide clavulanique et pipéracilline + tazobactam sont considérées comme une mono-antibiothérapie.

3. Documentation microbiologique et antibiothérapie probabiliste

- Documentation microbiologique

Dans 38% des cas (33 patients), une documentation microbiologique est obtenue. Les bactéries à Gram négatif sont prédominantes. De nombreuses entérobactéries sont isolées dont certaines avec un phénotype de résistance non sauvage (BLSE ...) mais certains patients présentent aussi des infections à bacilles Gram négatif non fermentant dont les profils de résistance peuvent parfois poser des problèmes thérapeutiques (Tableau 4). Pour deux patients, il s'agit exclusivement de virus.

Tableau 4 : Microbiologie et profile de résistance.

Gram négatif	Profil de résistance	n
<i>Escherichia Coli</i>	Sauvage	4
<i>Escherichia Coli</i>	Pénicillinase de bas niveau	2
<i>Escherichia Coli</i>	Pénicillinase de bas niveau et résistance aux fluoroquinolones	2
<i>Escherichia Coli</i>	Pénicillinase de haut niveau	4
<i>Escherichia Coli</i>	Pénicillinase de haut niveau et résistance aux fluoroquinolones	1
<i>Escherichia Coli</i>	BLSE ¹¹ et résistance aux fluoroquinolones	2
<i>Enterobacter cloacae cloacae</i>		1
<i>Proteus mirabilis</i>		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2
<i>Citrobacter freundii</i>		1
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	XDR ¹³	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		5
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1
Gram positif		
<i>Enterococcus faecalis</i>		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	oxacilline sensible	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	oxacilline résistant/vancomycine sensible	3
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		1
<i>Clostridium difficile</i>		1
Virus		
Virus grippe A		1
CMV		1

¹¹ β -Lactamase à spectre élargi.

¹³ Extensive drug resistance (27) : Cf Annexe 2

Chez quelques patients (n=six), plusieurs bactéries sont isolées. À noter que pour un patient, dont l'épisode initial de NF est attribué à une pyélonéphrite à *Escherichia Coli*, une co-infection à *Histoplasma Capsulatum* et *Mycobacterium Avium* est documentée au cours de l'hospitalisation. Le *Pseudomonas aeruginosa* XDR est résistant aux aminopénicillines, aux uréido-pénicillines, à la majorité des céphalosporines, à l'imipénème, aux aminosides et aux fluoroquinolones. Les *Escherichia Coli* BLSE sont systématiquement résistants aux fluoroquinolones.

- Étude du caractère adapté ou non de l'antibiothérapie administrée aux Urgences selon la documentation

Cette analyse est possible pour les 31 patients (36 %) chez lesquels une documentation est disponible (identification bactérienne et antibiogramme).

- Dans 81% des cas (25 sur 31), l'antibiothérapie administrée aux Urgences est adaptée, donc efficace vis à vis de la ou des bactérie(s) isolée(s) et considérée(s) comme responsables de l'épisode infectieux
- Dans 19% des cas (6 sur 31), l'antibiothérapie administrée aux Urgences est non efficace vis à vis de la ou des bactérie(s) isolée(s) et considérée(s) comme responsable(s) de l'épisode infectieux. À noter que sur ces 6 cas :
 - Deux cas sont dus à une antibiothérapie initiale non conforme. Les germes de ces épisodes sont sensibles à une β -lactamine large spectre (indiquée dans ces deux cas).
 - Un cas concerne une infection à *Pseudomonas aeruginosa* XDR.
 - Deux cas sont dus à une infection à *staphylococcus epidermidis* résistant à l'oxacilline.
 - Un cas concerne une colite à *Clostridium difficile*.

4. Vers une proposition d'antibiothérapie initiale ?

Nous avons étudié l'efficacité théorique (grâce aux antibiogrammes) de différents régimes d'antibiothérapie sur l'ensemble des bactéries isolées et considérées comme responsables des épisodes infectieux.

La figure 3 s'intéresse aux principaux antibiotiques utilisés en monothérapie et la figure 4 aux principales bi-antibiothérapies utilisées pour traiter les patients dans un contexte de NF. Les associations qui comportent une bétalactamine à large spectre (avec activité anti-*Pseudomonas*) offrent toutes des taux de succès très intéressants de l'ordre de 85 à 90% ce qui n'est pas le cas pour les associations utilisant amoxicilline-acide clavulanique (ou une céphalosporine de 3^{ème} génération sans activité anti-*Pseudomonas*).

Figure 3 : Efficacité théorique de différents antibiotiques sur les bactéries isolées

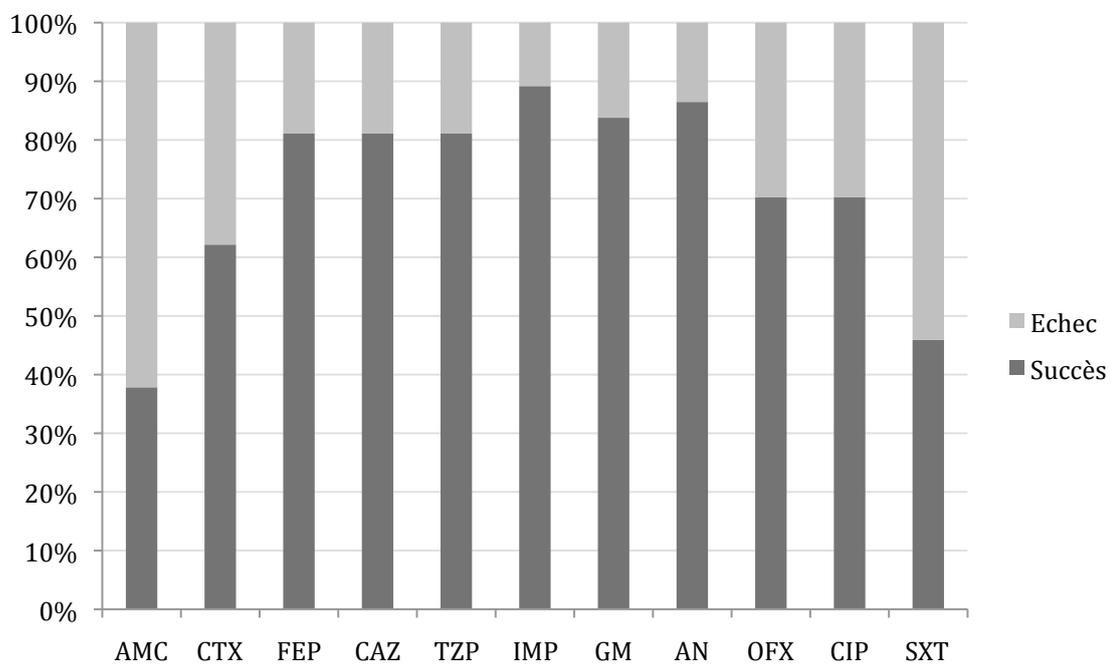
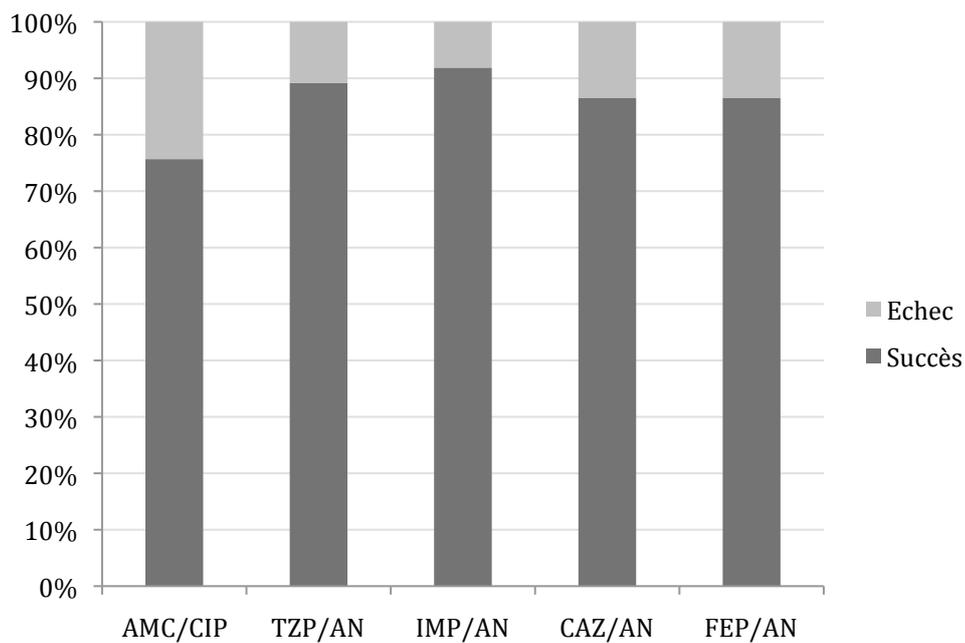


Figure 4 : Efficacité théorique de différentes bi antibiothérapies sur les bactéries isolées



5. DISCUSSION

A. CONCERNANT LA POPULATION

Le profil des patients correspond, excepté pour une étude (35), à celui des différentes études s'intéressant aux patients présentant une NF aux d'Urgences (18–20,20,21,23,32–34). Les patients consultant aux Urgences dans un contexte de NF:

- ont majoritairement plus de 60 ans (82% dans notre étude) ;
- (du fait de leur âge) sont polypathologiques ;
- sont suivis en Hématologie ou en Oncologie (proportion quasi égale) ;
- et présentent souvent des signes (cliniques) de gravité à leur arrivée.

Bien qu'ayant reçu des thérapeutiques avancées et lourdes comme peut l'être une chimiothérapie, nombreux sont ceux ne bénéficiant pas de thérapeutiques intensives via un transfert dans un service de réanimation (18 patients décédés en service de médecine). Même s'il est parfois difficile de l'identifier aux Urgences (absence d'accès à l'ensemble du dossier, pas de recul par rapport à l'évolution de la pathologie) il semblerait que pour un nombre non négligeable de ces patients, des thérapeutiques intensives paraissent disproportionnées. Ces résultats ne s'appliquent qu'à notre population. En effet, ces données ne sont pas accessibles dans les autres études sur le sujet.

B. CONCERNANT L'OBJECTIF PRINCIPAL

Le délai d'administration de l'antibiothérapie curative dans le choc septique et le sepsis sévère doit être, idéalement, inférieur à 1 heure (10). Ce délai se base sur plusieurs études (22,32). Dans le cas précis des méningites communautaires, un délai a aussi été proposé (33). Les recommandations formalisées d'experts (SRLF et SFAR), sur les stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation, précisent qu'il faut

probablement raccourcir au maximum le délai d'administration de la première dose d'antibiotiques chez les patients « fragiles » comme les patients neutropénique (34).

Au-delà de l'hypothèse d'être un facteur pronostic, le délai d'administration de l'antibiothérapie est probablement un reflet de la qualité de la prise en charge chez ces patients. Notre étude ne montre pas de lien statistique entre le délai d'administration de l'antibiothérapie et la survenue d'évènements graves comme l'hospitalisation en soins intensifs ou la mortalité hospitalière. Cependant notre étude présente plusieurs limites du fait de son caractère rétrospectif et mono centrique. Une autre limite concerne le « profil » des patients. Le recueil a permis de mettre en évidence que pour une partie non négligeable des patients, la mise en place de thérapeutiques intensives impliquant un transfert en réanimation paraît (sans doute) déraisonnable. Ceci représente un biais quand on sait que l'hospitalisation en soins intensifs fait partie du critère de jugement principal. Cependant les analyses statistiques prenant le décès comme seul critère de jugement retrouvent des résultats similaires.

Une étude sur le même sujet, récente, dans un service d'Urgences, prospective, monocentrique, incluant 863 patients neutropéniques, ne retrouve pas de lien statistique entre le délai d'administration de l'antibiothérapie et la survenue d'évènements graves (35). La définition des évènements graves y est plus large (mortalité hospitalière, hospitalisation en soins intensifs, hypotension réfractaire, détresse respiratoire, CIVD, Glasgow < 15, nécessité d'épuration extra rénale et trouble du rythme cardiaque). Cependant, bien qu'ayant sensiblement les mêmes critères d'inclusion, la population y est beaucoup moins « fragile » que dans notre étude. En effet l'âge moyen est de 54 ans, la mortalité de 2,8% et les patients font partis majoritairement du groupe à faible risque selon le score MASCC (90%).

L'absence d'impact du délai d'administration, sur la mortalité hospitalière et/ou l'hospitalisation en soins intensifs, est retrouvé dans deux études rétrospective réalisées dans des services d'Urgences (23,24).

Il est évident, à la vue du nombre de patients en sepsis sévère ou même en choc septique, que l'administration de l'antibiothérapie doit être rapide chez les patients NF. Mais il n'a pas encore été démontré que le délai d'administration de l'antibiothérapie est un facteur pronostic, pour la population précise de patients présentant une NF aux Urgences.

C. CONCERNANT LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Il est intéressant et rassurant de remarquer que le score MASSC est un bon outil pour aider le médecin Urgentiste à orienter le patient. En effet dans notre étude, aucun patient avec un score MASCC supérieure à 20 n'a présenté de complications graves et ceux retournés à domicile n'ont pas été hospitalisés par la suite. Le score MASCC est aussi statistiquement plus bas dans le groupe présentant des complications graves, c'est donc un bon reflet d'une évolution potentiellement défavorable. Cependant il utilise quelques critères subjectifs parfois difficiles à évaluer comme le retentissement général de la maladie. Quelques études s'intéressant à la prise en charges des patients présentant une NF aux Urgences ont donc essayés d'identifier des facteurs pronostiques objectifs (18,19,24). Les facteurs de mauvais pronostic qui ressortent de ces différentes études sont un point d'appel pulmonaire à la fièvre (pneumonie), la profondeur de la leucopénie, une défaillance rénale objectivée par une valeur de la créatininémie supérieure à 105 $\mu\text{mol/L}$, une thrombopénie inférieure à 50 G/L et des hémocultures positives (donnée jamais connue par le médecin Urgentiste). Les facteurs indépendants de mauvais pronostic (hospitalisation en soins intensif et mortalité hospitalière) que nous retrouvons dans notre étude sont :

- la défaillance hémodynamique,
- la défaillance respiratoire,
- la défaillance rénale
- et un taux de leucocytes inférieur à 0,25 G/L.

À noter, que le résultat que nous retrouvons pour l'âge > 65 ans dans l'analyse multivariée est du à notre critère de jugement principal (hospitalisation en soins intensif et mortalité hospitalière). La population de patient hospitalisée en secteur de soins intensifs étant plus jeune.

Le but n'est pas d'établir un nouveau de score de gravité valide pour les services d'Urgences, mais il semble raisonnable de dire que le score de MASCC peut être utilisé avec sécurité par le médecin Urgentiste et que ce dernier peut s'aider d'autres éléments comme ceux cités dans les études précédentes et ceux retrouvés dans notre étude.

D. CONCERNANT LA DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

Les bactéries isolées dans notre travail correspondent à celles retrouvées dans les différentes études s'intéressant à la prise en charge des patients développant une NF (1,4,5,6–9). Il s'agit majoritairement d'entérobactéries et de cocci gram positifs. On remarque dans notre étude de nombreuses résistances bactériennes, en effet il est judicieux de souligner :

- Le nombre important d' *Escherichia Coli* résistants aux fluoroquinolones (33% des *Escherichia Coli* dans notre étude). Ce résultat est retrouvé dans des études antérieures explorant les résistances bactériennes chez les patients d'Onco-Hématologie (36). Cela est peut être favorisé par la prescription de fluoroquinolones orales dans le cadre de prise en charge de NF à domicile.
- La présence de bactéries multi résistantes : deux *Escherichia Coli* à la fois β LSE et résistantes aux fluoroquinolones et un *Pseudomonas aeruginosa* XDR. Ce résultat n'est malheureusement pas surprenant. En regardant le « profil » de nos patients, certains présentent de nombreux facteurs de risque d'infection à bactéries multi résistantes (voie veineuse centrale, néoplasie avancée, antibiothérapie au cours de la dernière année, hospitalisation longue récente, etc.) (37,38).
- La présence de *staphylococcus epidermidis* tous résistants à l'oxacilline. Cette bactérie, avec ce profil de résistance, est elle aussi fréquemment isolée chez les patients développant une NF (6,36). Il s'agit cependant d'une bactérie peu virulente.
- L'absence rassurante de *staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline.

Bien qu'il s'agisse d'une petite population, ces résultats sont importants car ils renseignent sur l'écologie bactérienne locale (CHU de Nantes) des patients se présentant aux Urgences dans un contexte de NF. Enfin il est nécessaire de rappeler la nécessité d'économie des antibiotiques afin de garder ceux à très large spectre pour des situations bien précises.

E. CONCERNANT L'ANTIBIOTHÉRAPIE

La conduite à tenir en ce qui concerne l'antibiothérapie à administrer lors d'un épisode de NF est finalement bien codifiée (1,4,9). Dans notre étude, pour les patients les plus graves, ces recommandations sont suivies dans 60% des cas (n=62). En effet 40% des patients du groupe MASCC à haut risque ne reçoit pas de β -lactamine intra veineuse large spectre (prescription simple d'amoxicilline + acide clavulanique, de ceftriaxone etc.).

En étudiant le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie administrée aux Urgences selon la documentation bactériologique, on remarque, qu'en suivant les recommandations, on obtient une efficacité théorique de l'antibiothérapie administrée de 84% (26 cas sur 31, cf p.33). Les 16% d'échec théorique sont dus à la présence de deux *Staphylococcus épidermidis* résistant à l'oxacilline (pour le troisième *Staphylococcus épidermidis* résistant à l'oxacilline isolé, le patient a bénéficié d'un traitement par vancomycine, selon les recommandations, devant la présence de signes cutanés), du *Pseudomonas aeruginosa* XDR et du *Clostridium difficile*.

Ces résultats, confrontés à l'étude d'efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie (figure 3 et figure 4), permettent de souligner que le suivi de ces différentes recommandations, au sein de notre service d'Urgences, paraît être une attitude appropriée. Bien sur ils ne s'appliquent qu'à un temps donné (l'écologie bactérienne locale évoluant).

6. CONCLUSION

Notre étude ne met pas en évidence de lien statistiquement significatif entre le délai d'administration de l'antibiothérapie aux Urgences et la survenue d'évènements graves (définie par une hospitalisation en soins intensifs et/ou le décès aux cours de l'hospitalisation) pour la population de patients consultant aux Urgences dans un contexte de NF. Mais il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un nombre restreint de patients.

Notre étude permet cependant de tirer quelques conclusions :

- La population de patients consultant aux Urgences dans un contexte de NF est une population de patients relativement âgés et pour un nombre non négligeable d'entre eux, l'avancée de la maladie et l'état clinique rendent déraisonnables la mise en place de thérapies intensives impliquant un transfert dans un service de réanimation.
- Le délai moyen d'administration de l'antibiothérapie relativement long (reflet de la durée de prise en charge) et le pourcentage d'antibiothérapies suivant les recommandations montrent qu'on peut encore améliorer la prise en charge de ces patients.
- Le suivi de ces différentes recommandations (utilisation du score MASCC, antibiothérapie) semble adapté à notre service d'Urgences.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15; 52(4):427–31.
2. M. Paesmans JK. Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments.
3. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3038–51.
4. Penack O, Buchheidt D, Christopeit M, Lilienfeld-Toal M von, Massenkeil G, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol*. 2010 Nov 1; mdq442.
5. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12; 171(16):1502–3.
6. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25–31.
7. 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.
8. 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.
9. 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 1;98(12):1826–35.
10. 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.

11. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, 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 Oxf Engl* 1990. 2011 Jan; 47(1):8–32.
12. 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.
13. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. CAUSES OF DEATH IN ACUTE LEUKEMIA: A TEN-YEAR STUDY OF 414 PATIENTS FROM 1954-1963. *JAMA*. 1965 Jul 12; 193:105–9.
14. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966 Feb; 64(2):328–40.
15. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jan; 40(1):43–9.
16. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2008 Jun; 56(3):159–75.
17. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29; 369(9):840–51.
18. Moon JM, Chun BJ. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emerg Med J EMJ*. 2009 Nov; 26(11):802–6.
19. Lynn J-J, Chen K-F, Weng Y-M, Chiu T-F. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol*. 2013 Dec; 31(4):189–96.
20. 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 Lond Engl*. 2010; 14(2):R68.
21. Richardson S, Pallot D, Hughes T, Littlewood T. Improving management of neutropenic sepsis in the emergency department. *Br J Haematol*. 2009 Feb 1; 144(4):617–8.
22. 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.
23. Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile

neutropenia in emergency departments within a regional health authority--a benchmark analysis. *Curr Oncol*. 2011 Dec; 18(6):280–4.

24. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14:162.

25. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec; 5(6):649–55.

26. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22; 270(24):2957–63.

27. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar; 18(3):268–81.

28. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *The Oncologist*. 2007 Aug; 12(8):1019–26.

29. Keng MK, Thallner EA, Elson P, Ajon C, Sekeres J, Wenzell CM, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jul 28;

30. Perrone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Emerg Med*. 2004 Aug; 27(2):115–9.

31. Livingston PM, Craike M, Slavin M. Clinical and economic burden of emergency department presentations for neutropenia following outpatient chemotherapy for cancer in Victoria, Australia. *The Oncologist*. 2012; 17(7):998–1004.

32. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010 Apr; 38(4):1045–53.

33. Société de pathologie infectieuse de langue française. [17th Consensus conference. Consensus conference on bacterial meningitis. Short text]. *Médecine Mal Infect*. 2009 Mar; 39(3):175–86.

34. SRLF, SFAR. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation. 2014 Jun.

35. Ko BS, Ahn S, Lee Y-S, Kim WY, Lim KS, Lee J-L. Impact of time to antibiotics on

outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015 Sep; 23(9):2799–804.

36. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar; 61(3):721–8.

37. Kang C-I, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb; 50(2):312–7.

38. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Jan 1;50(1):40–8.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SCORE MASCC (RÉFÉRENCE KLATERSKY).....	11
TABLEAU 2 : PRINCIPALES BACTÉRIES ISOLÉES LORS DE NF	12
TABLEAU 3 : ABRÉVIATION DES DIFFÉRENTS ANTIBIOTIQUES.....	18
TABLEAU 4: RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES DÉFAILLANCES	22
TABLEAU 5 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION.....	27
TABLEAU 6 : SCORES ET CRITÈRES DE GRAVITÉ.....	28
TABLEAU 7 : FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UNE COMPLICATION GRAVE (ANALYSE UNIVARIÉE).....	31
TABLEAU 8 : FACTEURS DE RISQUES INDÉPENDANTS DE COMPLICATIONS GRAVES OBTENUS PAR L'ANALYSE MULTIVARIÉE	32
FIGURE 1 : PATIENTS INCLUS ET LEUR DEVENIR AU DÉCOURS DU PASSAGE AUX URGENCES	26
FIGURE 2 : RÉPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU DÉLAI D'ADMINISTRATION	30
FIGURE 3 : EFFICACITÉ THÉORIQUE DE DIFFÉRENTS ANTIBIOTIQUES SUR LES BACTÉRIES ISOLÉES	38
FIGURE 4 : EFFICACITÉ THÉORIQUE DE DIFFÉRENTES BI ANTIBIOTHÉRAPIE SUR LES BACTÉRIES ISOLÉES.....	38

ANNEXES

- Score OMS (reference Loken et al.):

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50% de son temps
3	Capable seulement de quelques soins personnels. Alité plus de 50% de son temps personnel
4	Incapable de prendre soin de lui même. Alité ou en chaise en permanence

- Definition "extensive drug resistance":

Pour *Pseudomonas aeruginosa*, le profil de résistance XDR correspond à une résistance à au moins un agent dans au moins six catégories d'antibiotiques listées ci dessous (27).

Antimicrobial category	Antimicrobial agent
Aminoglycosides	Gentamicin
	Tobramycin
	Amikacin
	Netilmicin
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem
	Meropenem
	Doripenem
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime
	Cefepime
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin
	Levofloxacin
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid
	Piperacillin-tazobactam
Monobactams	Aztreonam
Phosphonic acids	Fosfomicin
Polymyxins	Colistin

NOM : LE MOULLEC

PRENOM : JULIEN

TITRE DE THÈSE

IMPACT DU DÉLAI D'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE SUR LE DEVENIR DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE AUX URGENCES.

RÉSUMÉ

Introduction : La neutropénie fébrile (NF) est un état infectieux qui implique l'administration d'une antibiothérapie même sans point d'appel clinique. Le délai d'administration de l'antibiothérapie est un facteur pronostic des patients en choc septique. L'objectif de cette étude est de montrer que le délai d'administration de l'antibiothérapie est aussi un facteur pronostic pour la population de patients se présentant aux Urgences dans un contexte de NF.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée aux Urgences du CHU de Nantes sur une période allant de début Janvier 2013 à fin Décembre 2014. Tous les patients présentant une NF aux Urgences sont inclus. L'objectif principal de l'étude est de mettre en évidence un lien entre le délai d'administration de l'antibiothérapie aux Urgences et la survenue d'une complication grave définie par le décès au cours de l'hospitalisation et/ou l'hospitalisation en soins intensifs. Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, microbiologiques et de l'antibiothérapie administrée aux Urgences.

Résultats : 87 patients sont inclus, le délai moyen d'administration de l'antibiothérapie est de 4h 50min (± 261 min) dans le groupe « complications graves » et de 4h 05min (± 133 min) dans l'autre groupe ($p > 0,05$). L'âge médian est de 66 ans, 50 patients (57%) sont en sepsis sévère ou choc septique. L'antibiothérapie est conforme aux recommandations pour 65% des patients. La documentation microbiologique retrouve majoritairement des entérobactéries (57%) avec des profils de résistances similaires à ceux retrouvés dans les précédentes études sur le sujet. Les différentes recommandations sur l'antibiothérapie des patients présentant une NF semblent adaptées à l'écologie bactérienne locale pour la période étudiée.

Conclusion : Notre étude ne retrouve pas de lien statistique significatif entre le délai d'administration de l'antibiothérapie et la survenue de complications graves chez les patients se présentant aux Urgences pour NF.

MOTS-CLÉS (En anglais):

Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia

Neutropenic patient

Emergency Department

Time to antibiotic

Febrile Neutropenia

Epidemiology