

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Neutropénie fébrile aux urgences du CHU de Lille : qualité de la prescription
de l'antibiothérapie chez les patients présentant une hémopathie.**

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 Octobre 2021 à 16 heures
au Pôle Formation

par Madeline COMBE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Valérie COITEUX

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Leslie CHARBONNIER DINNER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Acronymes :

AEG : Altération de l'état général
AP : Abdomino-Pelvien
ASCO : American Society of Clinical Oncology
BGN : Bacilles Gram Négatif
BLSE : Bactéries productrices de béta-lactamases à spectre élargi
BMR : Bactéries Multi Résistantes
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
CGP : Cocci Gram Positif
CI : Contre-Indication
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMED : Unité médicale pour les patients COVID-19
CRP : Protéine C Réactive
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIMU : Classification Infirmière de Médecine d'Urgence
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
HAD : Hospitalisation à domicile
HDJ : Hôpital de Jour
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IVL : Intra Veineuse Lente
LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
NF : Neutropénie fébrile
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PCT : Procalcitonine
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNN : Polynucléaires neutrophiles
qSOFA : quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SAP : Seringues Auto Pousseuses
SCAM : Sortie Contre Avis Médical
SMD : Syndrome Myélo Dysplasique
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
TAP : Thoraco Abdomino Pelvien
TDM : Tomodensitométrie
TTA : Time To Antibiotics
UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

Table des matières

I)	Introduction	1
II)	Matériels et méthodes	4
a.	Type d'étude :	4
b.	Population étudiée :	4
c.	Choix de la population :	5
d.	Recrutement de la population :	5
e.	Sélection de la population	6
f.	Choix du référentiel et précisions	8
g.	Analyses statistiques	9
h.	Accords préalables à l'étude	10
III)	Résultats	11
a.	Caractéristiques de la population étudiée :	11
b.	Parcours de soins	12
c.	Diagnostics et prises en charges hématologiques :	13
d.	Éléments guidant le choix de l'antibiotique :	13
e.	Prise en charge aux urgences	15
f.	Objectif principal	21
g.	Objectifs secondaires	25
IV)	Discussion	29
V)	Conclusion :	40

Bibliographie	41
Annexes	44
Annexe 1 : Antibiothérapie des neutropénies fébriles, protocole.	44
Annexe 2 : Classification CIMU.....	46
Annexe 3 : Tableau décisionnel pour l'antibiothérapie.....	47
Annexe 4 : Statistiques descriptives univariées : synthèse globale.	49
Annexe 5. Analyses comparatives : motif d'entrée fièvre versus non fièvre : synthèse globale.	58
Annexe 6. Différence de délai d'administration de l'antibiothérapie si venue pour fièvre ou non [Test de Student].....	67
Annexe 7. Différence de délai d'administration de l'antibiothérapie entre les différentes CIMU, si venue pour fièvre [ANOVA à 1 facteur].	67
Annexe 8. Score MASCC.....	68

I) Introduction

La prise en charge de la neutropénie fébrile dans nos services d'urgence reste, encore aujourd'hui, un défi à relever (1)

En effet, les chiffres de morbi-mortalité associée témoignent de cet enjeu : 25 à 30% de complications majeures de type hypotension artérielle, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, ainsi qu'une mortalité pouvant atteindre les 11% voire 50% dans les formes graves intra hospitalières avec choc septique ou sepsis sévère. (2)

Déjà en 1845, l'infection est décrite dans certains case-reports comme une complication de la leucémie. (3) Par la suite, de nombreux travaux de recherche permettent d'en préciser les mécanismes physiopathologiques. En 1966, Bodey met en lumière une relation de cause à effet forte entre l'infection et le nombre de polynucléaires neutrophiles, ainsi que la durée de la neutropénie. (4)

Les hémopathies, comme toute atteinte oncologique, sont des pathologies qui induisent une immunosuppression via des phénomènes acquis d'évasion de la cellule cancéreuse aux cellules immunitaires. (5)

De fait, une réduction du nombre de polynucléaires neutrophiles est un facteur de risque d'infections, et cela est corrélé à l'intensité et la durée de la neutropénie. Les patients avec une neutropénie fébrile prolongée en pré greffe de cellules souches hématopoïétiques et ceux en post induction de chimiothérapie sont particulièrement

plus à risque. (2) Il existe plusieurs facteurs de risque de neutropénie fébrile parmi lesquels nous pouvons citer : l'âge, les maladies de stade avancé, la chimiothérapie, un antécédent de neutropénie fébrile, l'absence d'antibioprophylaxie ou d'administration de facteur de croissance, un performance status faible, une pathologie cardiovasculaire. (6)

Le délai avant la première dose d'antibiotiques est un point central de la prise en charge de ces patients onco-hématologiques. Tout retard à l'administration de l'antibiothérapie augmente le risque de mortalité de 18% par heure ainsi que la durée d'hospitalisation de 8 heures. (7) L'enjeu est donc de savoir reconnaître ces patients et d'administrer précocement une antibiothérapie adaptée.

L'écologie bactérienne retrouvée dans ce type de pathologie a évolué avec le temps : les Bacilles à Gram Négatif ont été pendant longtemps les bactéries les plus retrouvées, notamment *Escherichia Coli*, *Klebsiella spp.* et *Pseudomonas Aeruginosa*. Depuis l'avènement des (poly)antibiothérapies empiriques à large spectre par bêtalactamines, on constate une diminution des infections à BGN au profit de Cocci à Gram Positif. Ces bactériémies à CGP sont également favorisées par l'avènement des cathéters centraux, l'utilisation d'antibioprophylaxies par quinolones, des inhibiteurs de la pompe à protons et certaines chimiothérapies. Les BGN restent cependant associés à une mortalité plus importante. (8)

Dans la démarche de limiter au maximum les sélections de bactéries résistantes, il est intéressant d'identifier la flore bactérienne locale afin d'adapter au mieux les

thérapeutiques. (6) En 2011, une étude réalisée dans le service d'hématologie du CHU de Lille retrouvait 46% de bactériémies à CGP, 30% à BGN, et 20% poly microbiennes. (9)

Au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, le pôle des urgences draine en 2019 une moyenne de 450 passages par jour. D'autre part, la même année, on décompte 121 patients allo greffés. (10)

Il existe un protocole de prise en charge de la neutropénie fébrile qui est disponible sur la base de données RISCADOC depuis Juillet 2018. Il prend en compte les recommandations officielles et a été élaboré et co signé par une équipe pluridisciplinaire d'hématologues, d'infectiologues et de bactériologiste (Annexe 1). Si de nombreuses études se sont intéressées à la qualité de la prise en charge aux urgences de la neutropénie fébrile, il n'existe pas encore d'étude réalisée dans le service des urgences du CHU de Lille.

L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier la concordance entre l'antibiothérapie prescrite et le protocole interne en vigueur, en termes de molécule, de posologie et l'adéquation entre chaque.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation du délai de prescription de l'antibiothérapie après l'entrée aux urgences, et chez les patients se présentant pour fièvre, ce temps est dans un second temps stratifié sur la classification CIMU (Annexe 2) afin d'objectiver l'impact du tri à l'entrée aux urgences sur le temps de prise en charge.

II) Matériels et méthodes

a. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au sein du CHU de Lille dans le service des urgences adultes. Le laboratoire de biologie médicale est également impliqué.

Elle est menée du 1^{er} Août 2018 au 03 Janvier 2021, soit une période de 886 jours. Le recueil est réalisé de Juin à Juillet 2021.

b. Population étudiée :

Les patients inclus sont les patients majeurs présentant une neutropénie fébrile dans un contexte d'hémopathie connue et suivie en service d'hématologie, hospitalisés après leur passage aux urgences et pour lesquelles la question de la mise en place ou de la poursuite d'une antibiothérapie se pose.

Le diagnostic de neutropénie fébrile est retenu lorsque le patient présente un compte en valeur absolue de polynucléaires neutrophiles $< 500/mm^3$ ou un compte de leucocytes $< 700/mm^3$ en l'absence de formule, avec la présence d'une fièvre aux urgences $\geq 38^\circ C$ ou rapportée par le patient au domicile.

Les patients sont exclus s'ils présentent une neutropénie fébrile liée à une néoplasie solide active en cours de traitement, si l'étiologie est indéterminée ou s'ils ne présentent pas d'hémopathie connue lors du passage aux urgences. Sont

également exclus les patients ayant déjà reçu deux premières lignes d'antibiothérapie et enfin les patients non hospitalisés après leur passage aux urgences, sortis contre avis médical ou non pris en charge aux urgences.

c. Choix de la population :

Les patients suivis en service d'hématologie pour une hémopathie maligne se différencient des populations de patients souffrant de néoplasies solides ou assimilés (lymphomes, myélomes) par la durée et la profondeur de leurs neutropénies. On décrit en général des neutropénies plus longues et plus profondes, majorant le risque infectieux et l'exposition aux antibiothérapies multiples, avec un risque plus élevé d'apparition de BMR et une élévation de la morbi-mortalité. Ces considérations en font un enjeu majeur pour l'urgentiste.

d. Recrutement de la population :

Les patients sont sélectionnés de façon rétrospective sur deux bases de données : PMSI via le Département d'Informatique Médicale (DIM) et Laboratoire de biologie médicale (logiciel MOLIS).

Concernant les bases de données du laboratoire de biologie médicale, pour tout patient ayant bénéficié d'une formule aux urgences du CHU de Lille avec un compte de polynucléaires neutrophiles, le dossier médical est étudié via les logiciels SILLAGE et RESURGENCE puis sélectionné selon les critères précédemment cités.

Concernant les dossiers de patients issus des données PMSI, ils sont initialement sélectionnés selon les critères suivants :

Période	Année de fin de séjour entre 2018 et 2020
Périmètre structure	3082 ; 3083 ; 3095 ; 3084 ; 3089 ; 3092
Autres critères de sélection	Identification des séjours d'aplasie médullaire code CIM 10 commençant par D611 ou CIM 10 D 70
Identification des patients avec un cancer (code commençant par C)	Valeur à 1 si cancer à la variable « Flag Pat Cancer »

e. Sélection de la population

Après croisement des bases de données et suppression des dossiers doubles, 11 289 dossiers sont considérés comme éligibles. Les patients mineurs ne sont pas inclus (N=563). Sur les 10 762 dossiers restants, non inclusion de 10 669 dossiers pour lesquels n'est pas retenu le diagnostic de neutropénie fébrile.

Quatre-vingt-treize dossiers éligibles sont triés selon le diagramme de flux suivant :

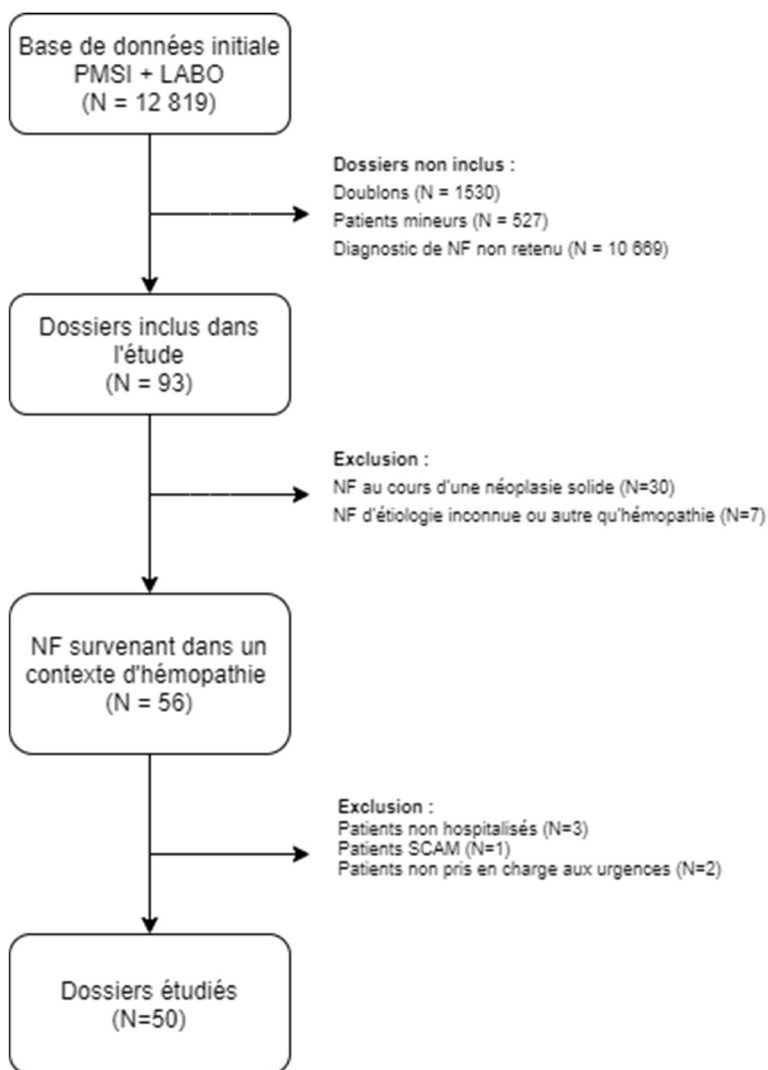


Figure 1. Diagramme de flux

Au total nous traitons 50 dossiers concernant 46 patients passés aux urgences pour neutropénie fébrile dans un contexte d'hémopathie entre le 1^{er} Août 2018 et le 3 Janvier 2021.

f. Choix du référentiel et précisions

Le protocole utilisé pour l'évaluation de la concordance de la prescription de l'antibiothérapie est disponible en Annexe 1.

Afin d'en faciliter l'utilisation et le classement des patients, un tableau décisionnel en est tiré. Ce tableau est disponible en Annexe 3.

Les définitions des états de sepsis, sepsis grave et choc septique par souci de cohérence sont celles utilisées dans ce dit-protocole.

A savoir le sepsis est défini par l'utilisation du score qSOFA (TAS \leq 100, FR \geq 22, confusion liée à l'infection), avec un score \geq 2.

Le sepsis grave est défini par un état de sepsis avec une hypoperfusion ou une défaillance d'organe.

Le choc septique n'étant pas défini dans le protocole, a été établi en fonction de la définition de Sepsis-3, soit un état de sepsis défini par un score qSOFA \geq 2, avec nécessité d'introduction d'amine vasopressive pour maintenir une PAM \geq 65 mmHg ou une persistance d'un taux de lactates $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) malgré un remplissage efficace. (11)

La CIMU est disponible en Annexe 2. Les patients classés dans la catégorie « autres » sont les patients pour lesquels une classification de type CIMU n'est pas retrouvée dans les dossiers. Cette catégorie correspond généralement à un triage de type suspicion de SARS-CoV-2.

Le laboratoire de biologie médicale du CHU de Lille rend systématiquement les formules la journée entre 8h00 et 18h00 ou sur demande la nuit.

g. Analyses statistiques

Analyses descriptives univariées :

Les variables quantitatives gaussiennes sont décrites par la moyenne et l'écart-type. Les variables quantitatives non gaussiennes sont décrites par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité de la distribution est étudiée par l'histogramme de distribution. Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et la fréquence de chacune de leurs modalités.

Analyse bivariée :

Un test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour échantillons indépendants est utilisé pour comparer le délai de prescription de l'antibiothérapie en fonction de la présence (ou non) de fièvre à l'entrée. L'analyse est considérée comme significative au risque de première espèce de 5%.

Logiciel utilisé :

L'ensemble des analyses statistiques est réalisé avec le logiciel R, version 3.6.1

h. Accords préalables à l'étude

Cette étude répond à la méthodologie de référence MR-004, recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé. Une déclaration de conformité à la méthodologie a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) via l'intranet du CHU de Lille. Les données recueillies ont toutes été anonymisées.

III) Résultats

a. Caractéristiques de la population étudiée :

Sexe et âge :

La population est composée de 21 hommes (42%) et 29 femmes (58%), pour un âge moyen de 60,5 ans.

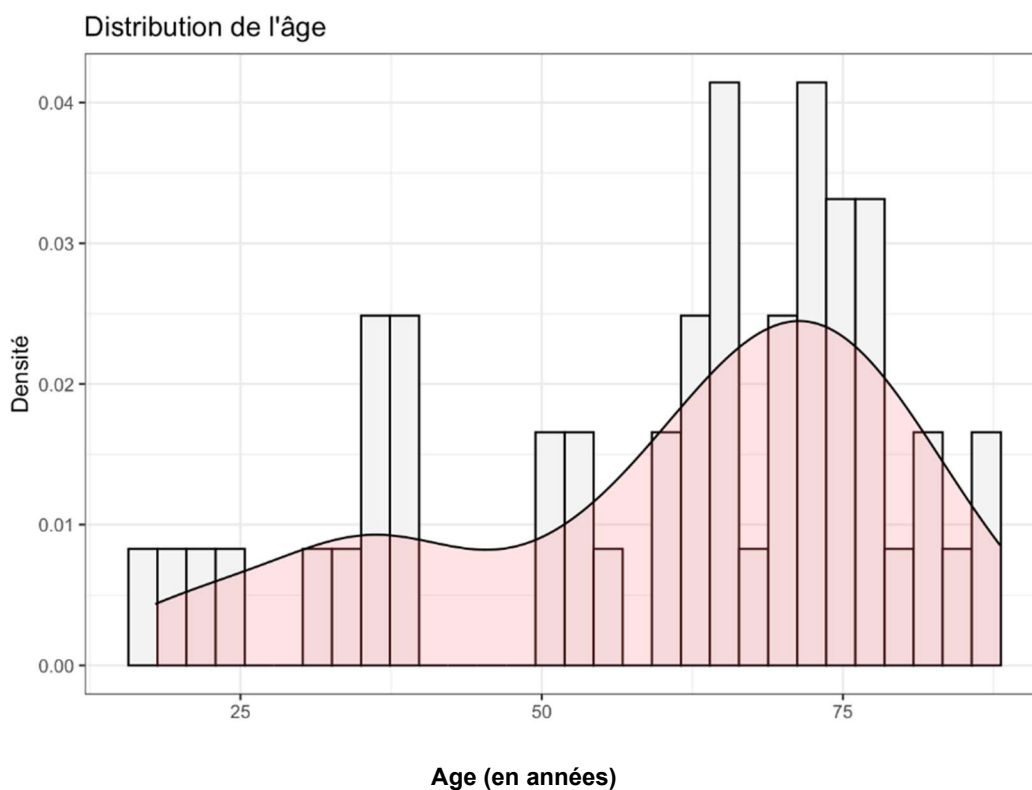


Figure 2 : distribution de l'âge en années.

Antécédents :

Vingt-huit patients présentent un antécédent cardiovasculaire (56%), 10 patients un antécédent pneumologique (20%), 5 patients un diabète (10%).

b. Parcours de soins

Entrées aux urgences :

Huit entrées aux urgences sont retenues entre le 1^{er} Août 2018 et le 31 Décembre 2018, 20 entrées en 2019, 21 entrées en 2020, 1 entrée retenue début 2021.

Heures d'entrée :

Vingt – six entrées de jour (52%) et 24 entrées de nuit (48%)

Origine :

Quarante-sept patients viennent du domicile (94%), 2 patients sont adressés depuis la consultation ou l'HDJ d'hématologie (4%), 1 patient d'un autre centre hospitalier (2%).

Adressage :

Dix-huit patients se présentent spontanément aux urgences (36%), 15 patients sont adressés par leur service référent (30%), 9 patients par le médecin traitant (18%), 1 patient est adressé par un autre centre hospitalier (2%), 7 patients ont un autre mode d'adressage parmi lesquels on retrouve 3 patients adressés par l'infirmier·e au domicile, 1 par l'HAD, 1 après avis du centre 15, 1 depuis le service d'hématologie, 1 par un chirurgien-dentiste de ville (14%).

c. Diagnostics et prises en charges hématologiques :

Diagnostics hématologiques :

Diagnostics hématologiques	Nombre de patients
Leucémie Aiguë Myéloïde	20 (40%)
Lymphome non Hodgkinien	16 (32%)
Syndrome Myélo Dysplasique	6 (12%)
Maladie de Hodgkin	4 (8%)
Maladie de Vaquez	3 (6%)
Myélome Multiple	2 (4%)
Leucémie Aiguë Lymphoïde	2 (4%)
Leucémie Lymphoïde Chronique	1 (2%)

Traitements en cours :

Quarante-quatre patients sont en cours de prise en charge par immunothérapie ou chimiothérapie (88%), 20 patients bénéficient d'une corticothérapie (40%), 17 patients sont sous facteurs de croissance (34%) 10 ont bénéficié d'une greffe dont 8 allogreffes et 2 autogreffes (20%).

d. Eléments guidant le choix de l'antibiotique :

Poids :

Le poids moyen est de 71,6 kg (médiane à 69,5 kg) dont 32 patients avec un poids inférieur à 80 kg et 18 patients avec un poids supérieur à 80 kg.

Cinq patients présentent une obésité (10%).

Insuffisance rénale :

Au moment du passage aux urgences, 17 patients présentent une insuffisance rénale (34%).

Allergies :

Un patient déclare une allergie grave à la Pénicilline (2%).

Antécédents infectieux :

Dans les 12 mois précédant leur passage aux urgences, 3 patients sont porteurs d'une BMR (6%), 5 patients sont porteurs d'une BLSE (10%). 1 patient présente une hémoculture à BGN connue lors de son passage aux urgences (2%), 1 patient présente une hémoculture à CGP connue lors de son passage aux urgences (2%).

Exposition aux antibiotiques dans les 3 mois, modifiant la prise en charge :

Quatorze patients ont reçu une C3G (12%), 14 patients ont reçu une quinolone (28%).

Facteurs de risque d'infection à BMR :

Vingt-deux patients ont été hospitalisés au moins 8 jours dans les 3 mois précédant leur passage aux urgences (44%).

Vingt-cinq patients présentent une neutropénie longue (50%) et 25 une neutropénie courte (50%).

Gravité :

Un patient présente un sepsis (2%), 4 patients présentent un sepsis grave (8%), 3 patients présentent un choc septique (6%).

Point d'appel :

On retrouve un point d'appel pneumologique chez 18 patients (36%), digestif chez 7 patients (14%), ORL chez 5 patients (10%), urologique chez 3 patients (6%), neurologique chez 2 patients (4%), absence de point d'appel chez 12 patients (26%) et 3 données manquantes.

e. Prise en charge aux urgences

Motif d'entrée :

Trente-six patients se présentent aux urgences pour fièvre (72%), 9 patients pour douleurs (18%), 5 patients pour altération de l'état général (10%). Parmi ces 50 patients, 10 se présentent pour suspicion de neutropénie (20%).

Triage :

Niveau de triage	Patients
CIMU 1	0 (0%)
CIMU 2	2 (4%)
CIMU 3	22 (44%)
CIMU 4	20 (40%)
CIMU 5	1 (2%)
Autre	5(10%)

Bilan biologique :

Cinquante patients bénéficient d'un bilan biologique au cours de leur passage aux urgences (100%).

Trente-sept patients ont un dosage de CRP (74%), 12 patients un dosage de CRP associé à celui de la PCT (24%) et un patient ne bénéficie d'aucun des deux.

Quarante-huit patients bénéficient d'au moins une série d'hémocultures (96%).

Taux de leucocytes :

On compte en moyenne en valeur absolue 1440 leucocytes/mm³ avec une médiane à 515/mm³. On note 2 valeurs manquantes.

Vingt-quatre patients bénéficient d'une formule lors du passage aux urgences, avec une moyenne de PNN en valeur absolue à 179/mm³, et une médiane à 100/mm³.

Onze patients ont un compte de PNN en valeur absolue > 100/mm³ et 13 patients ont un compte de PNN en valeur absolue < 100/mm³.

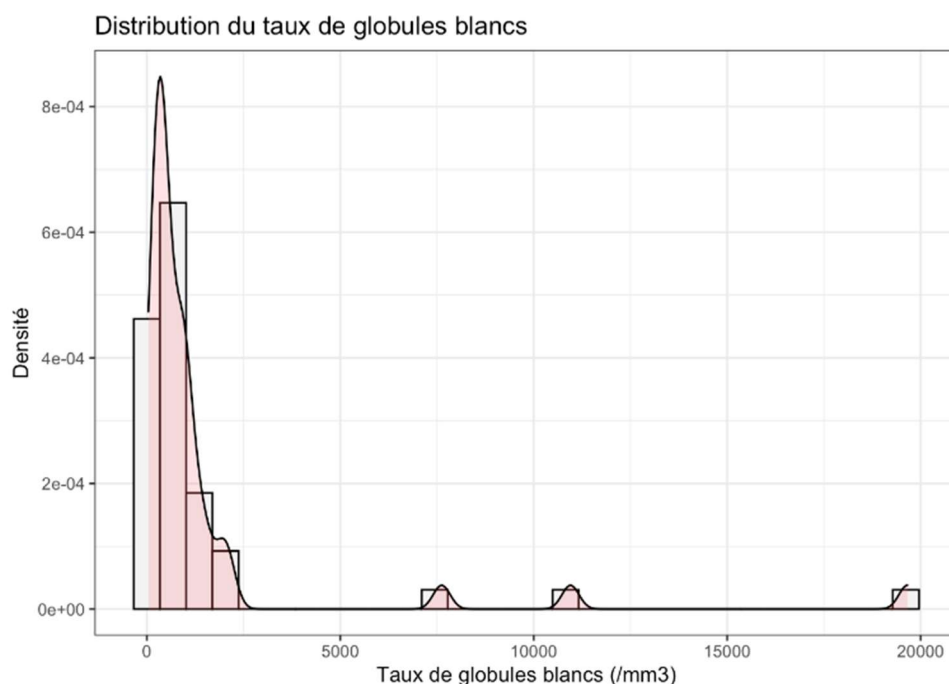


Figure 3 : Répartition du taux de leucocytes.

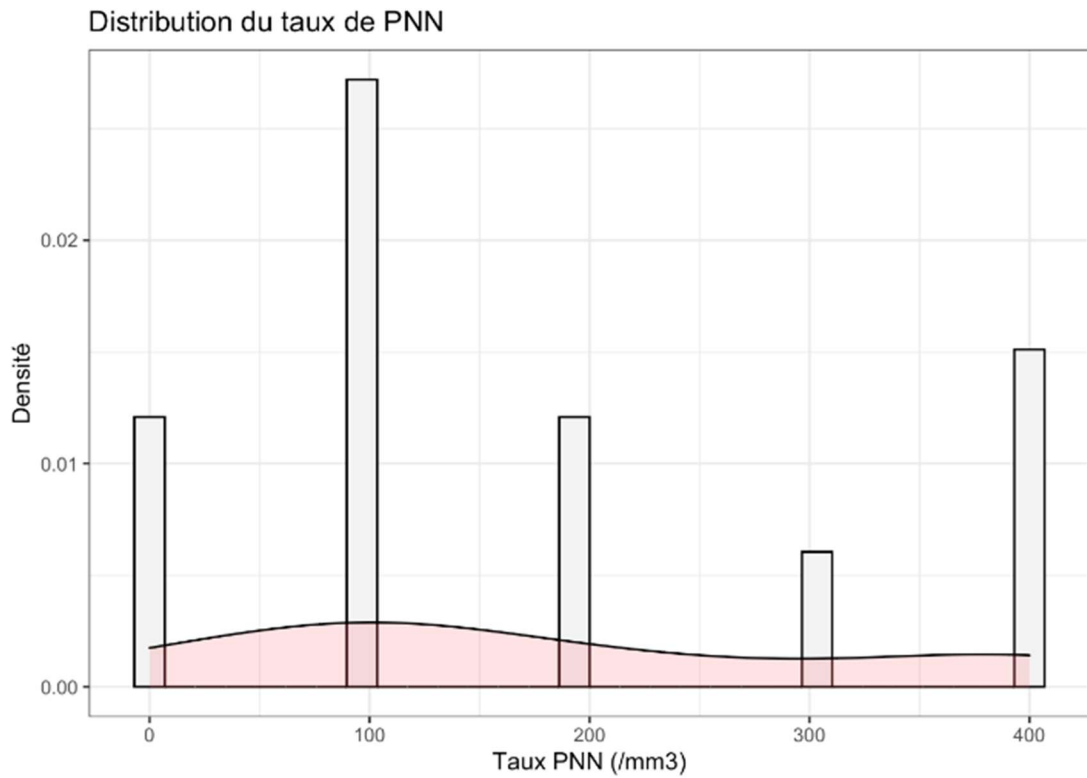


Figure 4 : Répartition du taux de PNN.

Examens d'imagerie réalisés :

Type d'imagerie	Nombre de patients
Radiographie de thorax	41 (82%)
TDM cérébrale	1 (2%)
TDM thoracique	2 (4%)
TDM TAP	1 (2%)
TDM AP	3 (6%)
IRM cérébrale	1 (2%)
Echographie rénale	1 (2%)
Scanner du massif facial	1 (2%)

Avis spécialisés :

Trente-deux patients bénéficient d'un avis spécialisé en hématologie (64%), 7 patients d'un avis spécialisé en infectiologie (14%), 33 patients d'un avis spécialisé d'une autre spécialité ou absence d'avis (66 %) à savoir 10 patients ne bénéficient pas d'avis spécialisé, 6 patients bénéficient d'un avis spécialisé en réanimation médicale, 4 patients en chirurgie viscérale, 3 patients en ORL, 1 patient en oncologie médicale, 1 patient en cardiologie, 1 patient en chirurgie maxillo-faciale, 1 patient en dermatologie et 5 données sont manquantes.

Mode d'administration de l'antibiothérapie :

L'antibiothérapie est délivrée en IVL chez 36 patients (72%) et via une SAP chez 2 patients (4%). Pour 8 patients, aucune antibiothérapie n'est délivrée aux urgences et pour 4 patients, le mode de délivrance n'est pas précisé dans le dossier.

Temps de passage aux urgences :

Le temps de passage moyen aux urgences est de 15 heures et 9 minutes (909 minutes), comprenant le temps passé à l'UHCD. Le temps de passage médian est de 8 heures et 6 minutes (486 minutes).

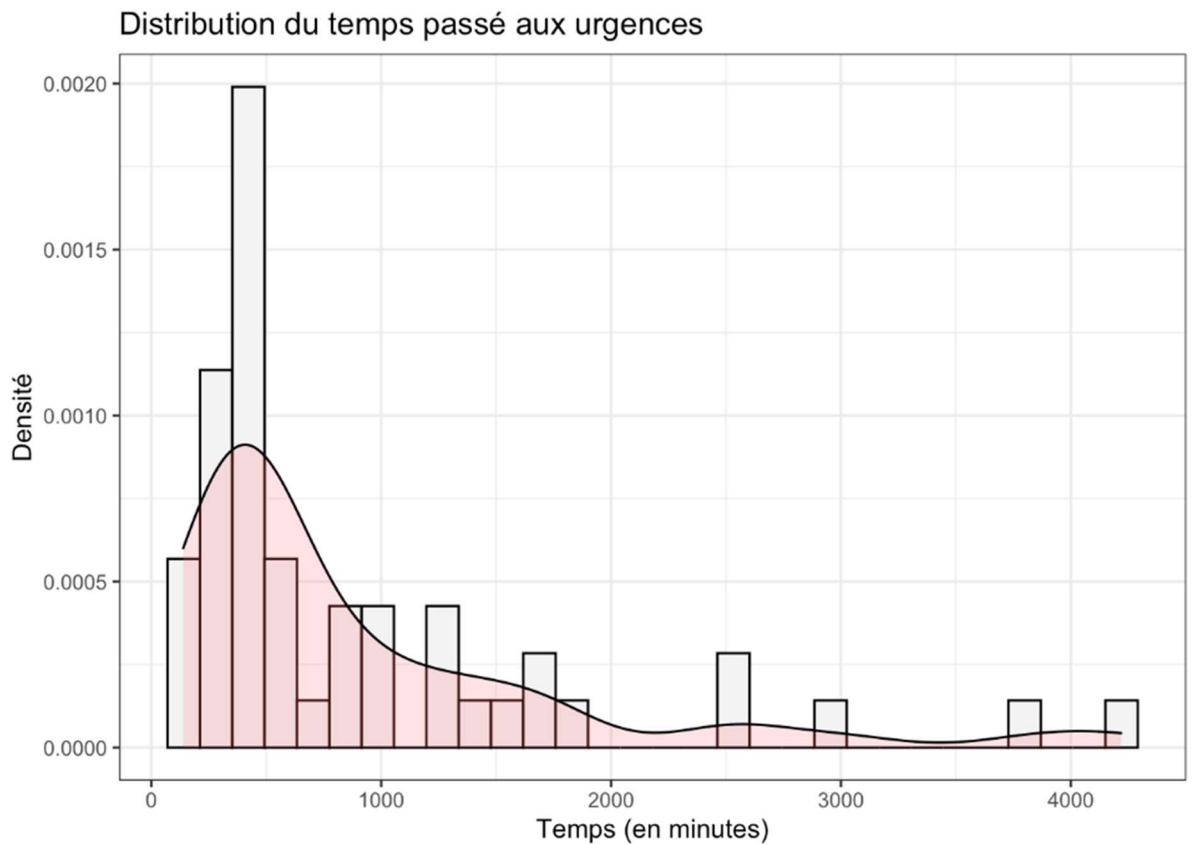


Figure 5 : Distribution du temps passé aux urgences.

Orientation post urgences :

Quatorze patients sont orientés vers le service d'hématologie (28%), 9 patients vers le service des maladies infectieuses (18%), 6 patients vers le service de post-urgences (12%), 5 patients vers le déchochage médical / réanimation médicale (10%), 16 patients bénéficient d'une autre orientation à savoir 2 vers l'oncologie médicale, 1 patient vers l'UHCD et secondairement vers l'unité de soins palliatifs, 1 patient vers l'unité de soins palliatifs, 4 patients vers l'UHCD et secondairement vers le service d'hématologie, 2 patients vers l'UHCD et secondairement vers le service des maladies infectieuses, 1 patient vers l'unité de COMED, 1 vers l'UHCD puis COMED, 1 vers médecine interne, 1 vers la chirurgie digestive, 1 vers le service

des maladies infectieuses après 24h aux urgences, 1 vers la médecine gériatrique
(32%).

Orientation post urgences

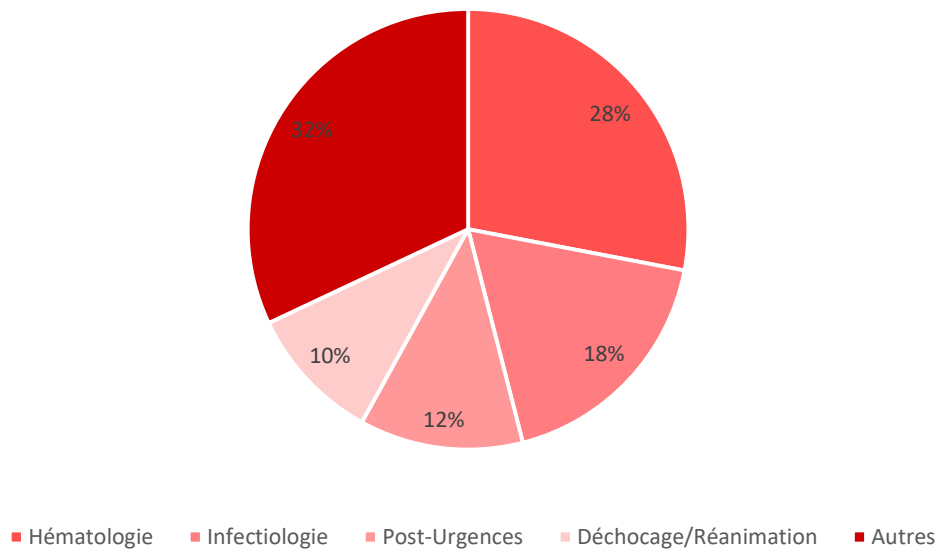


Figure 6 : répartition des orientations après le passage aux urgences.

f. Objectif principal :

Adéquation de la molécule

Dix-huit patients ont reçu une molécule adaptée au protocole de prise en charge en place dans le service (36%).

Parmi les 32 patients n'ayant pas reçu la molécule adaptée, 8 patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie pendant leur passage aux urgences :

1 - Un patient initialement stable sans signe de gravité, entré pour fièvre avec un antécédent d'hospitalisation d'au moins 8 jours dans les 3 mois, une neutropénie longue dans un contexte de LAM allo greffée, avec points d'appels infectieux pulmonaire et cutané.

Temps de passage aux urgences de 6 heures et 13 minutes (373 minutes) et transfert vers le déchocage médical.

2 - Un patient en HAD présentant un choc septique, entré pour fièvre avec antécédent d'hospitalisation de plus de 8 jours dans les 3 mois, prise de quinolones, de C3G, portage de BMR dans les 12 mois et neutropénie longue dans un contexte de LAM.

Temps de passage aux urgences de 4 heures et 32 minutes (272 minutes) et transfert en unité de soins palliatifs.

3 - Un patient initialement stable sans signe de gravité, entré pour fièvre et suspicion d'infection COVID 19, antécédent de prise de quinolones, hospitalisation d'au moins 8 jours dans les 3 mois, neutropénie courte, dans un contexte de lymphome B diffus à grandes cellules avec point d'appel infectieux pulmonaire.

Temps de passage aux urgences de 5 heures et 53 minutes (353 minutes) et transfert vers l'unité de COMED.

4 - Un patient initialement stable sans signe de gravité, entré pour fièvre et aplasie avec antécédent de neutropénie longue, d'hospitalisation d'au moins 8 jours dans les 3 mois dans un contexte de LAM avec point d'appel infectieux pulmonaire. Temps de passage aux urgences de 3 heures et 14 minutes (194 minutes) et transfert vers l'unité de COMED.

5 - Un patient initialement stable sans signe de gravité, entré pour fièvre et œdème de la face, avec antécédent d'hospitalisation d'au moins 8 jours dans les 3 mois, prise de quinolones et neutropénie longue dans un contexte de SMD allo greffé avec point d'appel infectieux cutané.

Temps de passage aux urgences de 7 heures et 7 minutes (427 minutes) et transfert vers le service des maladies infectieuses.

6 - Un patient initialement stable, entré pour AEG, sans antécédent d'hospitalisation ou de prise d'antibiothérapie dans les 3 mois, avec neutropénie courte dans un contexte de myélome multiple avec point d'appel infectieux pulmonaire.

Temps de passage aux urgences de 16 heures et 52 minutes (1012 minutes) et transfert vers le service d'hématologie.

7 - Un patient initialement stable, entré pour ulcération du plancher buccal, sans antécédent d'hospitalisation ou de prise d'antibiothérapie dans les 3 mois, avec neutropénie courte, dans un contexte de LNH.

Temps de passage aux urgences de 8 heures et 7 minutes (487 minutes) et transfert vers le service des maladies infectieuses.

8 - Un patient initialement stable, entré pour fièvre, sans antécédent d'hospitalisation ou de prise d'antibiothérapie dans les 3 mois, avec neutropénie courte, dans un contexte de SMD avec point d'appel infectieux cutané.

Temps de passage aux urgences de 7 heures et 33 minutes (453 minutes) et transfert vers le service d'hématologie.

Vingt-quatre patients ont reçu une molécule inadaptée au protocole, ils sont décrits par groupes d'antibiothérapie attendue, le tableau de référence est disponible en Annexe 3 :

Antibiothérapie attendue	Antibiothérapies délivrées
<p>Groupe 1.</p> <p>Céfotaxime (CLAFORAN®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxone (N=2) - Amoxicilline-Acide Clavulanique (N=1) - Amoxicilline-Acide Clavulanique + Ciprofloxacine (N=1) - Tazocilline (N=1)
<p>Groupe 2.</p> <p>Céfotaxime (CLAFORAN®) + Gentamicine (GENTALLINE®) / Levofloxacine (TAVANIC®) si CI Gentamicine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline-Acide Clavulanique + Lévofloxacine puis Tazocilline (N=1) - Amoxicilline-Acide Clavulanique + Lévofloxacine (N=1) - Métronidazole + Céfotaxime (N=1)
<p>Groupe 4.</p> <p>Pipéracilline-Tazobactam</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Céfotaxime (N=3)

(TAZOCILLINE®) ou Ceftazidime (FORTUM®) ou Céfépime (AXEPIM®)	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline-Acide Clavulanique + Lévoﬂoxacine (N=2) - Céfotaxime + Gentamicine (N=1) - Linézolide + Tazocilline (N=1) - Ceftriaxone (N=1) - Ceftriaxone + Ofloxacine (N=1) - Ceftriaxone + Métronidazole (N=1) - Céfépime + Métronidazole (N=1)
Groupe 5. Pipéracilline-Tazobactam (TAZOCILLINE®) ou Ceftazidime (FORTUM®) ou Céfépime (AXEPIM®) + Amikacine (AMIKLIN®) et si CI AMIKLIN Ciprofloxacine (CIFLOX®)	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline-Acide Clavulanique + Ciprofloxacine (N=1) - Imipénème + Gentamicine (N=1) - Cefotaxime (N=1) - Vancomycine (N=1) - Cefotaxime + Métronidazole (N=1)

Adéquation de la posologie

Parmi les 18 patients ayant reçu une molécule adaptée, 16 patients ont reçu la posologie adaptée (88%).

Deux patients n'ont pas reçu la posologie adaptée : il s'agit de patients de moins de 80kg (65kg) ayant reçu 2 grammes de Céfotaxime au lieu de 1 gramme.

Adéquation globale molécule/posologie

Au total, la prise en charge antibiotique était adaptée au protocole chez 16 patients soit 32% des passages aux urgences des patients suivis pour une hémopathie et présentant une neutropénie fébrile.

g. Objectifs secondaires

Temps avant prescription de la première antibiothérapie

En moyenne, le temps avant antibiothérapie, tous motifs confondus est de 4 heures et 23 minutes (263 minutes) avec une médiane à 4 heures et 30 minutes (270 minutes), 11 données sont manquantes.

Par manque d'effectif, aucun test n'a pu être effectué sur cette population.

Nous décrivons donc simplement deux catégories de patients avec un temps moyen de prescription de la première antibiothérapie à 4 heures et 21 minutes (261 minutes) et une médiane à 4 heures et 28 minutes (268 minutes) chez les patients se présentant pour motif de fièvre. Huit données sont manquantes. Chez les patients se présentant aux urgences pour un autre motif que la fièvre, soit 24 patients, le délai moyen avant prescription de la première antibiothérapie est de 4 heures et 30 minutes (270 minutes) avec une médiane à 5 heures et 43 minutes (343 minutes). Trois données sont manquantes.

	non (N=14)	oui (N=36)	Overall (N=50)
DELAI_PRESCRIPTION			
Mean (SD)	270 (165)	261 (149)	263 (152)
Median [Min, Max]	343 [36.0, 525]	268 [31.0, 658]	270 [31.0, 658]
Missing	3 (21.4%)	8 (22.2%)	11 (22.0%)

Donc le délai d'administration de l'antibiothérapie n'est pas statistiquement significativement différent entre les patients présentant une fièvre comme motif d'entrée ou sans fièvre à l'entrée (*p-value* = 0,708).

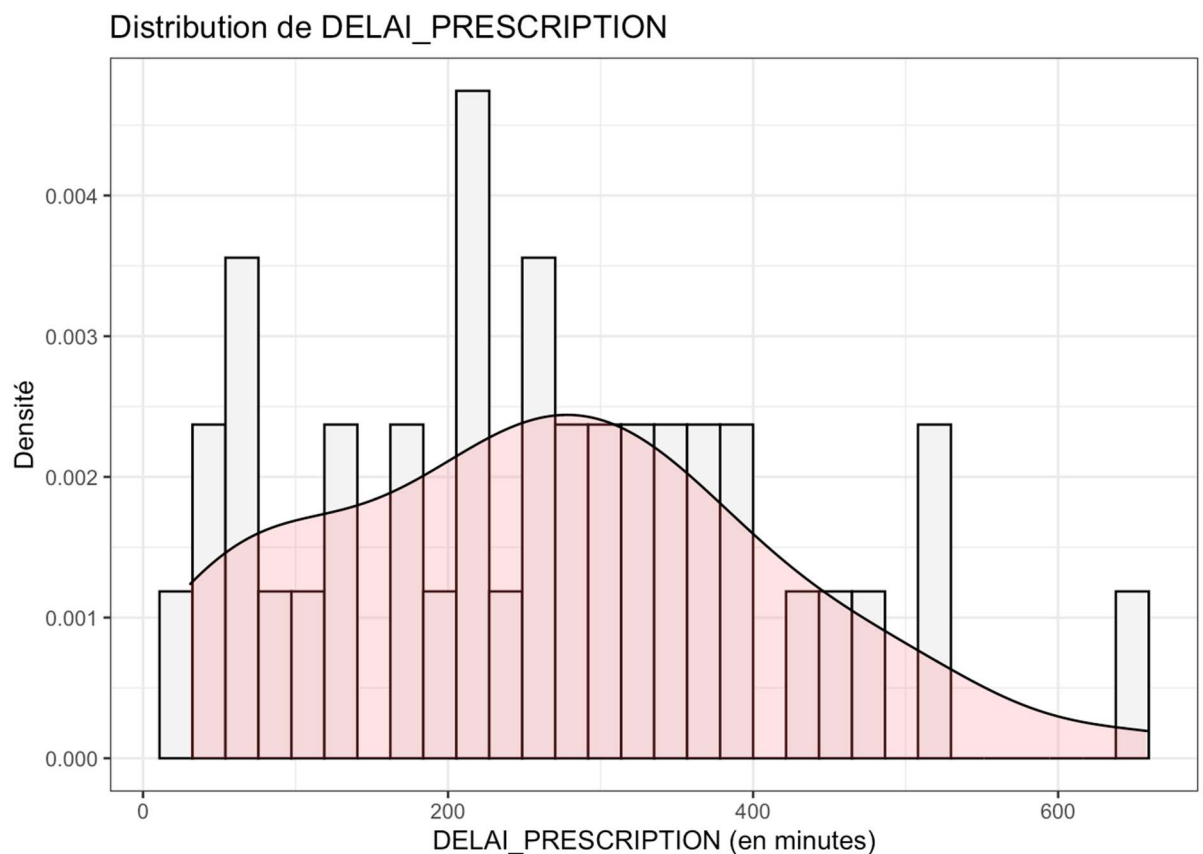


Figure 7 : Répartition du délai avant prescription de la première antibiothérapie.

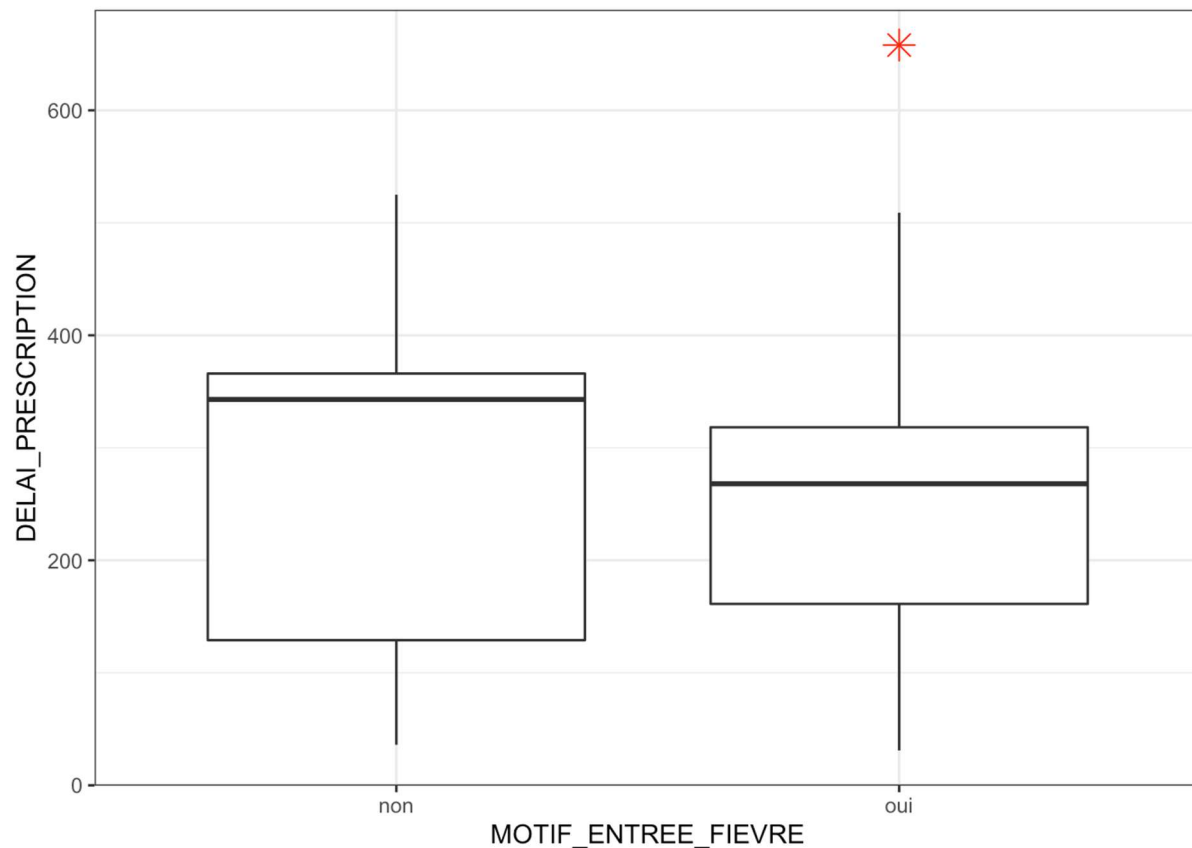


Figure 8 : Diagramme en boites, délai de prescription de l'antibiothérapie

Stratification sur la CIMU du temps avant la première antibiothérapie chez les patients se présentant pour fièvre aux urgences

La population est insuffisante pour réaliser un test statistique.

Les données recueillies sont les suivantes :

Niveau de triage	Délai avant prescription de la première antibiothérapie
CIMU 1 (N=0)	Absence de donnée
CIMU 2 (N=1)	658 minutes
CIMU 3 (N=11)	251 minutes (<i>moyenne</i>) 270 minutes (<i>médiane</i>)
CIMU 4 (N=19)	267 minutes (<i>moyenne</i>) 270 minutes (<i>médiane</i>)
CIMU 5 (N=1)	307 minutes
Autres (trriage non CIMU)	158 minutes (<i>moyenne</i>) 158 minutes (<i>médiane</i>)

	Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente) (N=1)	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle instable ou complexe (instabilité potentielle) (N=11)	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle stable (N=19)	Pas d'atteinte fonctionnelle ou lésionnelle évidente (N=1)	Autre (N=4)	Overall (N=36)
DELAI_PRESCRIPTION						
Mean (SD)	658 (NA)	211 (156)	267 (121)	307 (NA)	158 (158)	261 (149)
Median [Min, Max]	658 [658, 658]	190 [65.0, 509]	270 [31.0, 486]	307 [307, 307]	[46.0, 270]	268 [31.0, 658]
Missing	0 (0%)	4 (36.4%)	2 (10.5%)	0 (0%)	2 (50.0%)	8 (22.2%)

IV) **Discussion**

Finalement, le taux de concordance de l'antibiothérapie prescrite aux urgences vis-à-vis du protocole en vigueur est de 36%, c'est-à-dire 18 patients sur 50 ayant reçu la bonne molécule avec parmi eux, 88% de posologies adaptées notamment au poids et à la fonction rénale de chacun. Soit une adéquation globale à 32%, 16 patients sur 50 ayant reçu une antibiothérapie correspondant aux recommandations internes.

Bien que nous ne puissions conclure sur les résultats secondaires, puisque les tests statistiques prévus n'ont pas été réalisés par manque de puissance, la tendance est à l'absence de différence de délai avant prescription de la première antibiothérapie entre les patients ayant présenté une neutropénie fébrile et entrant aux urgences pour motif de fièvre et les autres motifs d'entrée aux urgences avec un temps moyen de 4 heures et 23 minutes (253 minutes).

Notre étude ne permet pas d'évaluer l'impact du triage CIMU à l'entrée du patient sur le temps écoulé avant la prescription de la première antibiothérapie.

Ces résultats, bien que réalisés sur un faible effectif, peuvent servir d'étude pilote et avoir un impact important sur la prise en charge future des patients présentant une neutropénie fébrile dans un contexte d'hémopathie, se présentant dans notre service d'urgence.

Concernant nos résultats, rappelons pour notre objectif principal qu'une antibiothérapie inadaptée à la gravité et au terrain du patient que ce soit sur le choix de la molécule ou la posologie prescrite comporte des risques importants socio-économiques et humains. On retrouve un risque de BMR majoré, ce qui représente un problème d'autant plus important que le patient d'hématologie est particulièrement exposé aux antibiothérapies à répétition, aux hospitalisations et à un terrain d'immunodépression chronique. Lorsque la posologie est inadaptée, on retrouve de la même façon, un risque de sélection bactérienne et d'émergence de BMR, mais également une majoration du nombre d'admissions en réanimation et du temps d'hospitalisation (8,27). De nombreuses études relatent des difficultés à adhérer aux recommandations officielles dans les services d'accueil des urgences. (26,28)

En ce qui concerne les molécules promulguées non concordantes avec le protocole utilisé, on les retrouve dans notre étude chez 24 patients, soit 48% de la population totale. On décrit quatre groupes de patients, selon le classement réalisé au moyen du tableau de l'annexe 7.

On remarque dans l'ensemble que la tendance semble être à la prescription d'antibiothérapies à spectre trop étroit et donc probablement à une sous-estimation de la gravité des patients avec une hémopathie pris en charge pour une neutropénie fébrile aux urgences.

Groupe 1 : Deux patients ont reçu une C3G par Ceftriaxone au lieu de Céfotaxime. Ce choix d'antibiothérapie, s'il ne semble pas être une erreur en soit, augmente la pression de sélection exercée sur la flore digestive, qui est plus importante et plus longue avec la Ceftriaxone et majore donc le risque de BMR lié à l'utilisation antérieure d'une C3G. Deux patients ont reçu Amoxicilline-Acide Clavulanique ou Amoxicilline-Acide Clavulanique associé à Ciprofloxacin, ce qui ne permettait pas de couvrir convenablement la totalité du spectre des BGN. Un patient a reçu une antibiothérapie par Tazocilline, et a donc bénéficié d'un élargissement du spectre inapproprié.

Groupe 2 : Trois patients ont reçu une antibiothérapie avec un spectre trop étroit, inadapté à leur état d'instabilité hémodynamique par Amoxicilline-Acide Clavulanique associé à la Lévofoxacin. En effet ce choix d'antibiothérapie est habituellement le traitement de première ligne des patients à bas risques potentiellement sortants. Un patient s'est aggravé aux urgences et a secondairement bénéficié d'un relai par Tazocilline.

Groupe 4 : L'antibiothérapie attendue pour ces patients est une monothérapie avec une bêta lactamine élargie aux céphalosporinases et active sur *Pseudomonas Aeruginosa*. Trois patients ont reçu une antibiothérapie par Céfotaxime seule, 2 patients par Amoxicilline-Acide Clavulanique associé à la Lévofoxacin, 1 patient par Ceftriaxone, 1 patient par Ceftriaxone Ofloxacin, 1 patient par Ceftriaxone Métronidazole ne répondant donc pas à ces critères. Deux patients ont reçu Linézolide Tazocilline et Céfépime Métronidazole, avec donc une bithérapie inappropriée, au lieu d'une monothérapie. Un patient a reçu Céfotaxime Gentamicine hors critères d'instabilité hémodynamique.

Groupe 5 : Il s'agit de patients avec sepsis ou sepsis grave/ choc septique ou porteur ou à risque de BMR / ou présentant une hémoculture à BGN ou porteur de BLSE. Un patient a reçu Vancomycine après avis spécialisé, cette thérapeutique avait déjà été débutée dans

une autre structure de soins et ce dernier présentait une bonne tolérance clinique dans un contexte de bactériémie à SARM sensible à la Vancomycine. Trois patients ont reçu une antibiothérapie avec un spectre trop étroit de type Céfotaxime, Céfotaxime Métronidazole ou Amoxicilline-Acide Clavulanique Ciprofloxacine. Un patient a reçu au lieu des recommandations du protocole, une carbapénème et gentamycine.

En ce qui concerne les erreurs de posologie, peu nombreuses, elles concernent à l'inverse, des surdosages inappropriés, avec pour rappel prescription de 2g de Céfotaxime chez des patients avec un poids inférieur à 80 kg.

Pour comparaison, une étude monocentrique réalisée aux Etats Unis sur 173 patients dans un département d'urgences médicales, en 2017 retrouvait une discordance majeure d'antibiothérapie chez 43 des 44 patients classés à faible risque. Avec une tendance à l'introduction d'un traitement plus agressif que recommandé. (29).

Dans nos objectifs secondaires, nous avons pu décrire le temps moyen avant antibiothérapie avec pour mémoire, une moyenne à 4 heures et 22 minutes (262 minutes) chez le patient se présentant pour fièvre et 4 heures et 30 minutes (270 minutes) pour le patient non fébrile à l'entrée aux urgences.

Aucun test n'a été réalisé sur cette population, par manque de puissance. Toutefois, les recommandations en vigueur de l'ASCO et de la Surviving Sepsis Campaign promulguent l'introduction chez le patient avec une neutropénie fébrile d'une antibiothérapie dans l'heure suivant la reconnaissance de la fièvre, notamment en cas de sepsis ou de choc septique (12–14).

Dans une étude récente, la mise en place d'un protocole semble permettre l'amélioration de ce temps. (15) Pour autant, cet objectif n'est pas atteint dans notre étude, alors qu'est décrit dans une méta-analyse de 2017, une réduction de 33% de la mortalité chez le patient présentant un sepsis au service d'accueil des urgences lorsque l'antibiotique est promulgué durant la première heure suivant la reconnaissance du diagnostic. Cette variable importante doit donc rester en ligne de mire pour l'urgentiste.(16) Au-delà de la surmortalité déjà évoquée précédemment, l'allongement du TTA (Time To Antibiotics) augmente aussi la durée d'hospitalisation et donc altère la qualité de vie du patient et enfin, représente une élévation du coût sociétal de prise en charge de cette pathologie (17,18).

Diverses hypothèses sont à évoquer pour expliquer ce retard d'introduction de l'antibiothérapie dans notre service.

S'il n'est pas décrit dans notre étude, et pourrait faire l'objet d'une prochaine évaluation aux urgences du CHU de Lille, il semble exister un intervalle de temps majeur entre l'entrée du patient aux urgences et le premier contact avec le médecin, lié au flux d'entrées journalières, ce qui majore le TTA via une variable organisationnelle.

D'autre part, le triage et l'orientation du patient aux urgences est une considération majeure de notre spécialité. Dans une étude canadienne portant sur le triage infirmier.e du patient relevant de l'oncologie se présentant pour neutropénie fébrile aux urgences, 63% des patients étaient sous triés, augmentant ainsi le temps avant

le premier contact avec un médecin (19). C'est pourquoi nous souhaitons évaluer son influence sur la prise en charge de la neutropénie fébrile. Malheureusement, notre population est insuffisante pour réaliser un test statistique afin de juger si le niveau de triage infirmier a un impact sur le TTA. Cependant, dans un article publié par la SFMU en 2013, le retentissement du triage sur la morbi-mortalité globale ne semble pas encore totalement établi et des études sont encore à mener à ce sujet. (20).

Parallèlement au niveau de triage, l'évaluation de la gravité de la pathologie rencontre plusieurs facteurs limitants.

En effet, il existe plusieurs outils, notamment des scores cliniques tels que le MASCC pour le plus connu (Annexe 8), bien décrits dans les recommandations européennes et américaines, qui permettent d'évaluer le risque de complications infectieuses sévères chez ces patients et de les classer en « faible risque » et « haut risque ». (2,6,7,21). Si les guidelines recommandent leur utilisation large, ils semblent moins utilisés en pratique. Lors de notre étude, ces scores n'étaient jamais notifiés dans les dossiers étudiés. On peut donc s'interroger sur l'intérêt ou non de leur déploiement dans nos structures d'urgence. En effet si ce score peut permettre de proposer un retour à domicile au patient, il est à modérer également aux nombreuses contre-indications relatives et au bon sens clinique du praticien, qui finalement, limitent son utilisation. De plus, il présente quelques imperfections avec la nécessité d'améliorer sa spécificité notamment chez les patients porteurs d'une hémopathie qui constituent notre population d'intérêt. (22)

De manière générale, le qSOFA est plus couramment utilisé dans nos structures et recommandé pour la détection rapide du sepsis. (14,23). De plus, il est l'élément décisionnel utilisé dans le protocole de référence. Cependant, la mesure de la fréquence respiratoire manquait généralement aux dossiers que nous avons étudié. Une étude réalisée en 2020, chez 108 patients aux urgences du CHU de Lille présentant une exacerbation de BPCO faisait déjà apparaître ce manque avec seulement 33% des patients inclus ayant bénéficié de sa mesure. Les chiffres semblaient néanmoins en amélioration au décours de la crise sanitaire avec le report de la fréquence respiratoire chez 76% des patients inclus après le début de la pandémie. (24)

Notre période d'étude débute en 2018 et se termine début 2021 mais les proportions de mesure de la fréquence respiratoire n'ont pas été rapportées ni stratifiées sur l'année. Concrètement, nous avons considéré pour notre étude que l'absence de mesure de la fréquence respiratoire supposait sa normalité, ce qui a pu conduire à des erreurs de classement.

A noter que la pandémie mondiale a également pu avoir des conséquences importantes sur le nombre de patients inclus dans notre étude via la diminution du nombre de passages aux urgences initialement et peut être la réorientation de certains patients vers des entrées directes dans leurs services référents.

Ces difficultés d'évaluation de l'état de gravité du patient sont d'autant plus importantes que 12 patients (26%) ne présentent pas de point d'appel infectieux

lors de leur passage aux urgences, de par l'immunodépression induite par la pathologie hématologique et son traitement.

Enfin, la reconnaissance de la neutropénie fébrile a pu être source de confusion, en effet, il existe plusieurs définitions de cette dernière.

En pratique, il s'agit d'un compte absolu de polynucléaires neutrophiles $<500/\text{mm}^3$, ou susceptible de le devenir, accompagné d'une fièvre dont les valeurs diffèrent selon les sociétés savantes à savoir une température orale mesurée à 38°C à deux reprises, à deux heures d'intervalle ou une fois supérieure à $38,5^\circ\text{C}$ d'après l'ESMO ou une température orale mesurée à 38°C à deux reprises, à une heure d'intervalle ou une fois supérieure à $38,3^\circ\text{C}$ d'après l'IDSA. (2,6,7).

De plus, si la définition de la neutropénie fébrile est basée sur la mesure de la température orale, il est intéressant de noter qu'aux urgences du CHU de Lille, la température est couramment mesurée en tympanique, ce qui peut induire des variabilités de mesures. Une étude de 2009 semble mettre en avant une meilleure sensibilité de la mesure de la température tympanique, en corrélation avec la température rectale. (25). Enfin, la température n'est pas toujours mesurée à deux reprises. Afin de palier à ces aléas, nous avons considéré pour notre étude qu'un patient d'hématologie, souvent à haut risque et bien éduqué à sa pathologie ainsi qu'à la mesure de sa température au domicile, présentait une fièvre dès la première mesure à 38°C aux urgences ou à partir de l'anamnèse d'une mesure réalisée au domicile.

Pour mémoire, le diagnostic de neutropénie fébrile est posé chez 24 patients ne se

présentant par pour motif de fièvre à l'entrée aux urgences.

Enfin, comme précédemment explicité, la formule n'est pas rendue aux urgences entre 18h00 et 8h00. De plus, la conception d'une neutropénie « susceptible de le devenir » peut rester floue pour l'urgentiste. Les PNN représentant 50 à 70% de la population totale des leucocytes, nous avons considéré que les patients sans formule avec un compte en valeur absolue de leucocytes inférieur à 700/mm³ risquaient pour la très grande majorité d'avoir un taux de PNN inférieur à 500/mm³.

Tous ces éléments ont pu conduire à un allongement du temps avant la première antibiothérapie, via des contraintes organisationnelles et diagnostiques. Des contraintes qui ne semblent pas uniquement inhérentes au pôle des urgences du CHU de Lille puisqu'une étude française en 2010, qui avait été menée dans 47 services d'urgences mettait en évidence que seulement 22% des patients avaient bénéficié de leur première dose d'antibiotique dans les 90 minutes suivant leur admission. (26)

Si l'inadéquation de l'antibiothérapie au protocole en vigueur et le temps avant antibiothérapie semblent importants et que nous avons déjà évoqué plusieurs pistes pouvant expliquer les difficultés rencontrées aux urgences, il convient également d'évoquer le protocole en vigueur.

En effet, ce dernier peut sembler difficile d'accès en premier abord pour le non spécialiste en hématologie ou infectiologie et semble peu mis en avant et peu connu

des urgentistes du CHU de Lille. Un questionnaire pourrait être mise en place afin d'évaluer sa diffusion et sa compréhension auprès des praticiens. De plus, s'il est adapté au patient d'hématologie en neutropénie fébrile, il pourrait être intéressant de le retravailler au décours de ses prochaines versions et d'en développer une version peut être plus adaptée au pôle des urgences avec une simplification du visuel ainsi que des notions de triage, de priorisation, d'organisation du parcours de soin avec notamment l'isolement et l'orientation du patient qui n'ont pas été évalués dans notre étude. Il serait également intéressant de travailler sur le monitoring de cette population, avec un travail conjoint des équipes médicales et paramédicales afin de rendre systématique le contrôle de paramètres tels que la fréquence respiratoire ou la température, précédemment évoqués.

Enfin, le logiciel utilisé aux urgences du CHU le Lille, SILLAGE, permet de mettre en avant le portage de BMR des patients. Son utilisation notamment pour ces patients peut permettre d'éviter certaines erreurs de prescriptions.

Dans tous les cas, si la mise en place d'un protocole doit permettre d'autonomiser l'urgentiste pour les cas les plus simples, il semble évident que la prise en charge de la neutropénie fébrile des patients présentant une hémopathie reste une prise en charge pluridisciplinaire soumise à l'évaluation individuelle de chaque patient par le clinicien spécialiste de l'urgence mais également par l'hématologue ou l'infectiologue. Il semble exister aux urgences du CHU une bonne coopération entre les différentes équipes en regard des chiffres que nous avons mis en avant concernant les avis pris auprès des référents d'autres spécialités.

Renforcer cette coopération pourrait nous permettre d'améliorer la prise en charge de nos patients. Il pourrait être intéressant de mettre en place des sessions de sensibilisation aux hémopathies et leurs thérapeutiques ainsi que de communication concernant le parcours de soin du patient en hématologie que ce soit dans son service de référence ou lors de son passage aux urgences. Enfin nous pourrions espérer, à l'image de certaines études, tendre à une prise en charge de qualité similaire dans notre service d'urgence et le service d'hématologie. (30)

V) **Conclusion :**

Au total, si nous avons mis en lumière une faible adéquation au protocole de prise en charge antibiotique des patients souffrant d'hémopathie présentant une neutropénie fébrile aux urgences du CHU de Lille, plusieurs hypothèses peuvent permettre d'expliquer ces résultats et nous pouvons souligner qu'il existe néanmoins une bonne coopération entre les équipes médicales lors des décisions de soins et d'orientation de nos patients.

S'il existe des difficultés à protocoliser la prise en charge de ces patients souvent paucisymptomatiques dont les thérapeutiques très spécifiques sont mal connues et peuvent apparaître difficiles d'accès, une meilleure diffusion du protocole interne existant, son étude conjointe inter-services, sa réévaluation avec prise en compte des enjeux de médecine d'urgence (TTA, Triage, Diagnostic) pourraient permettre l'amélioration de nos pratiques.

Un étude de plus grande ampleur, prospective, après revue d'un protocole co signé par une équipe pluridisciplinaire comprenant un urgentiste pourrait permettre à l'avenir d'évaluer les progrès qui en découleront.

Bibliographie

1. Casanovas-Blanco M, Serrahima-Mackay A. Febrile neutropenia management in cancer patients receiving anti-cancer agents' treatment: Deepening the search to offer the best care. A critical review follow-up. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2020;153:103042.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 10 mai 2018;36(14):1443-53.
3. Craigie D. Case of disease of the spleen : in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. :20.
4. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* févr 1966;64(2):328-40.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* mars 2011;144(5):646-74.
6. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2016;27(suppl 5):v111-8.
7. Jacquet J, Catala G, Machiels J-P, Penaloza A. Neutropénie fébrile aux urgences, stratification du risque et conditions du retour à domicile. *Ann Fr Médecine D'urgence.* mai 2019;9(3):173-83.
8. Mokart D, Sannini A, Brun J, Blache J. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. *Réanimation.* mai 2008;17(3):213-24.
9. Prise en charge des bactériémies dans le service des maladies du sang du centre hospitalier régional et universitaire de Lille en 2011 Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2012 Par Sandy BALKARAN-AMORIM.
10. Rapport d'activité 2019. CHU de Lille.
11. 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.* 23 févr 2016;315(8):801.
12. 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.* nov 2015;11(6):450-5.
13. 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.* 15 févr 2011;52(4):e56-93.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):486-552.
15. Seltzer JA, Frankfurt O, Kyriacou DN. Association of an emergency department febrile neutropenia


intervention protocol with time to initial antibiotic treatment. *Acad Emerg Med.* 29 juill 2021;acem.14335.

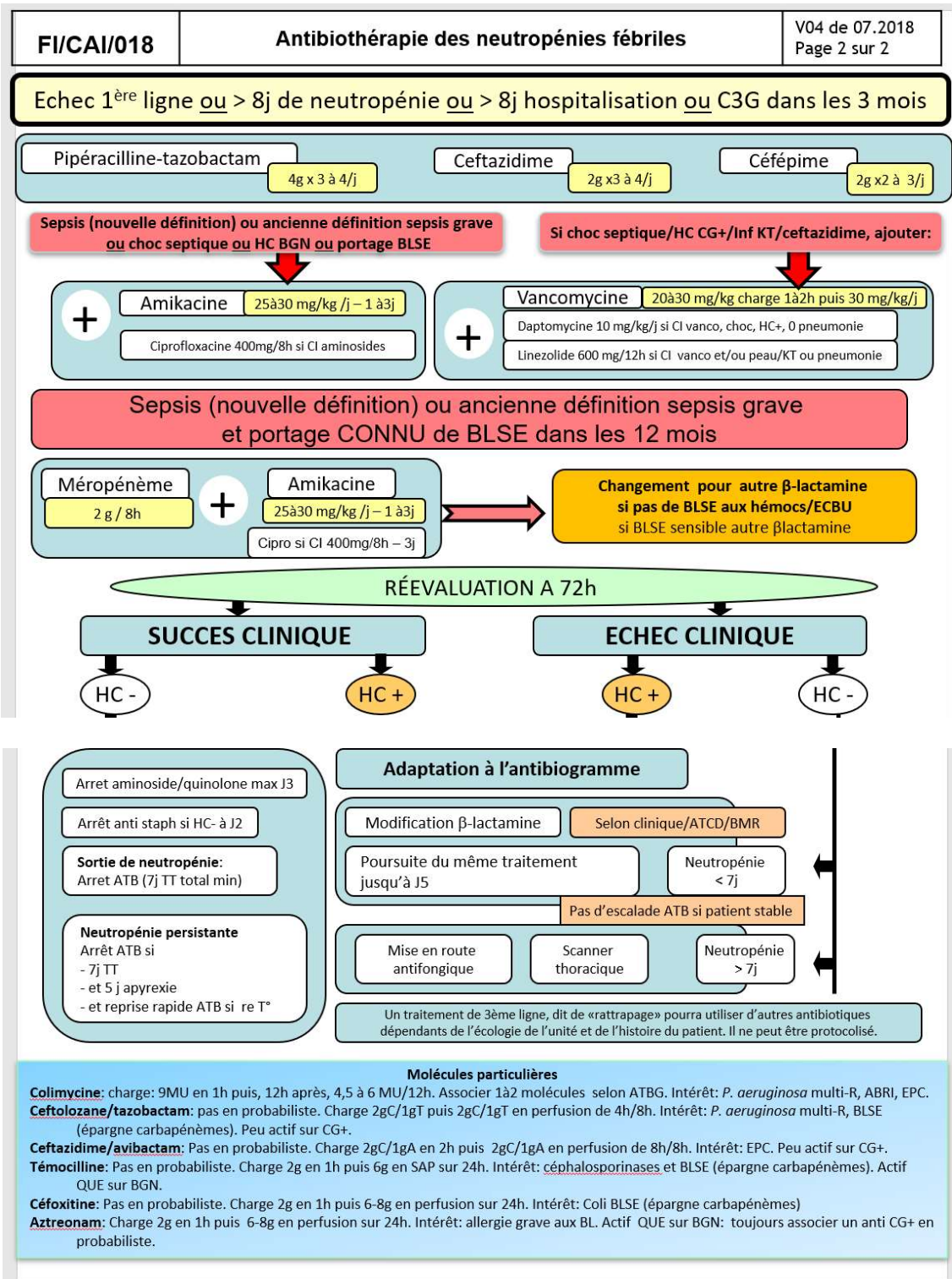
16. Johnston ANB, Park J, Doi SA, Sharman V, Clark J, Robinson J, et al. Effect of Immediate Administration of Antibiotics in Patients With Sepsis in Tertiary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* janv 2017;39(1):190-202.e6.
17. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol.* 1 févr 2008;26(4):606-11.
18. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 15 mai 2006;106(10):2258-66.
19. Alsharawneh A, Maddigan J, Gaudine A, Etchegary H, Gao Z. The impact of emergency department triage on the treatment outcomes of cancer patients with febrile neutropenia: A retrospective review. *Int Emerg Nurs.* juill 2020;51:100888.
20. Le triage en structure des urgences Recommandations formalisées d'experts Société Française de Médecine d'Urgence 2013.
21. Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* déc 2013;8(4):370-8.
22. 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.* mai 2013;21(5):1487-95.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* avr 2004;30(4):536-55.
24. Revue des bonnes pratiques sur l'orientation des patients présentant une exacerbation de BPCO aux urgences de Lille. Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2020 par Loan MALEC.
25. Dzarr AA, Kamal M, Baba AA. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. *Eur J Oncol Nurs.* sept 2009;13(4):250-4.
26. Andre 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.
27. Peyrony O, Gerlier C, Barla I, Ellouze S, Legay L, Azoulay E, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. Moreira J, éditeur. *PLOS ONE.* 28 févr 2020;15(2):e0229828.
28. Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, Negaard B, Faine BA. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia and no infection source: Is there room for improvement? *J Oncol Pharm Pract.* sept 2020;26(6):1382-9.
29. Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? Mark Courtney D, éditeur. *Acad Emerg Med.* janv 2017;24(1):83-91.

30. Owolabi DK, Rowland R, King L, Miller R, Hegde GG, Shang J, et al. A comparison of ED and direct admission care of cancer patients with febrile neutropenia. Am J Emerg Med. juill 2015;33(7):966-9.

Annexes

Annexe 1 : Antibiothérapie des neutropénies fébriles, protocole.

	FICHE D'INSTRUCTIONS	FI/CAI/018
CHU LILLE CAI	Antibiothérapie des neutropénies fébriles	V04 de 07.2018 Page 1 sur 2
<p style="text-align: center;">Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) ou 1^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois</p>		
<p style="text-align: center;">Patient stable: neutropénie fébrile sans signe de gravité</p>		
<p style="text-align: center;">Céfotaxime 1 g/8h si < 80 kg - 2 g/8h si > 80 kg</p>		
<p style="text-align: center;">Sepsis (2 critères parmi: TAS ≤ 100 - FR ≥ 22 - confusion liée à l'infection) (ou ancienne définition sepsis grave = hypoperfusion et/ou défaillance d'organe) ou choc septique ou portage BMR dans les 12 mois ou HC BGN</p>		
<p>Céfotaxime 2 g/8h Perfusion continue préférable Dose de charge 1à2g puis 1,5 à 3g/12h + Gentamicine 8 mg/kg/j - 1à3j Levofloxacine si CI: 500mg/12h J1 puis 500mg/j - 1à3j</p>		
<p style="text-align: center;">Sepsis (nouvelle définition) ou ancienne définition sepsis grave ou choc septique et portage connu de BLSE dans les 12 mois</p>		
<p>Méropénème 2 g / 8h + Amikacine 25à30 mg/kg / j - 1 à 3j Cipro si CI 400mg/8h - 3j ➔ Changement pour autre β-lactamine si pas de BLSE aux hémocs/ECBU si BLSE sensible autre β-lactamine</p>		
<p style="text-align: center;">Conseils généraux</p> <p>Monothérapie: neutropénie fébrile sans signe de gravité Association si sepsis (nouvelle définition), ancien sepsis grave/choc septique/suspicion BGN résistant/HC à BGN</p> <ul style="list-style-type: none"> Tenir compte des TT, des hospitalisations et de l'écologie du patient pour la 1^{ère} ligne Si quinolone dans les 3 mois précédents (en TT ou prophylaxie): PAS de quinolone en probabiliste Varié les molécules employées dans une même unité Se donner minimum 72h <u>effectives</u> d'antibiothérapie avant de conclure à un échec. <p>En cas d'<u>insuffisance rénale</u>, utiliser www.sitegpr.com pour ajuster les posologies</p>		
<p style="text-align: center;">Modalités d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> Bêtalactamines: perfusion prolongée si infection grave/CMI élevée/site d'accès difficile Toujours faire une dose de charge avec la dose unitaire habituelle à passer en 1 à 2h selon la molécule Juste après, débiter la perfusion soit « étendue » (par ex: 4g en 4h toutes les 8h), soit « continue » (par ex: 6g/24h) Le nombre de perfusions dépend de la stabilité de la dilution: Dilutions stables 24h (tazocilline, aztreonam, témocilline, céfoxitine), 12h (céfotaxime), ou 8h (céfépime, ceftazidime) Pas de perf prolongée pour augmentin, impénème (dilution instable), ceftriaxone, ertapénèm (1/2 vie longue) Aminoside: 1 à 3 J max (passer en 30mn) Pic 30mn après perf (Objectif pic > 8-10 CMI: GNT > 20 mg/l, AMK > 60) Résiduel uniquement si Ins rénale (objectif AMK < 2,5 - GNT < 0,5) Fluoroquinolones si CI aminosides: Arrêt à J3 max sauf légionellose (si pneumonie, rechercher <u>antigénurie légionelle</u>) Anti-staph méti-R non sauf: <u>hémocs+</u> à CG+, suspicion clinique d'infection de cathéter (pus, <u>tunnelite</u>), infection cutanée (cellulite, pas folliculite), choc septique, ceftazidime comme β-lactamine (peu active sur <u>strepto</u>) <ul style="list-style-type: none"> - Vancomycine: charge: 20 à 30 mg/kg selon gravité clinique (en 1h si 20, en 2h si 30, puis, 30 mg/kg/j en SAP/24h) Dosage sérique à 24h puis ajuster la dose - Taux attendu: 8 fois la CMI du germe (si disponible), sinon > 20 mg/l - Linezolid (<u>zyvoxid</u>®): CI à la vancomycine (1^{ère} ligne sur infection peau/tissus mous) 600 mg/12h - Durée de traitement maximum de 14j (neuropathies, NORB, cytopénies...). Attention aux résistances des SCN. - Daptomycine (<u>cubicin</u>®): CI à la vancomycine (bactériémies à StaphMR+, inactivé par le surfactant: jamais sur pneumonies) 10 mg/kg/24h en 60 mn. Surveillance CPK. Faible risque pneumopathie d'hypersensibilité <p style="font-size: small; text-align: center;">Proposition du groupe d'experts Lillois - Version 9 - Valide jusqu'au: 30/06/2019 Infectiologie : S. Alfandari. F. Vuotto - Hématologie : C. Berthon. V. Coiteux - Bactériologie: M. Titecat</p>		



Annexe 2 : Classification CIMU.

Niveau CIMU	Situation	Risque	Ressource	Action	Délais	Secteur
1	Détresse vitale majeure	Dans les minutes	≥ 5	Support d'une ou des fonctions vitales	Infirmière < 1 min Médecin < 1 min	SAUV
2	Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente)	Dans les prochaines heures	≥ 5	Traitement de la fonction vitale ou lésion traumatique	Infirmière < 1 min Médecin < 20 min	SAUV
3	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle instable ou complexe (instabilité potentielle)	Dans les 24 heures	≥ 3	Evaluation diagnostique et pronostique en complément du traitement	Médecin < 90 min	Box ou salle d'attente
4	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle stable	Non	1-2	Acte diagnostique et/ ou thérapeutique limité	Médecin < 120 min	Box ou salle d'attente
5	Pas d'atteinte fonctionnelle ou lésionnelle évidente	Non	0	Pas d'acte diagnostique et/ ou thérapeutique	Médecin < 240 min	Box ou salle d'attente

Annexe 3 : Tableau décisionnel pour l'antibiothérapie.

Classement de chaque patient dans l'un des 9 groupes suivants afin de juger quelle antibiothérapie aurait dû être introduite selon le protocole interne existant :

	Neutropénies courtes (lymphomes, MM - hors autogreffe) <u>ou</u> 1 ^{ère} semaine de neutropénie chez patient sans C3G et/ou sans hospitalisation dans les 3 mois	Echec 1 ^{ère} ligne (>72h) <u>ou</u> > 8j de neutropénie <u>ou</u> > 8j hospitalisation <u>ou</u> C3G dans les 3 mois
Stable / pas de signe de gravité	1	4
SEPSIS (nouvelle) ou SEPSIS GRAVE (ancienne) ou choc septique ou BMR dans les 12 mois ou HC BGN	2	XXX
SEPSIS (nouvelle) ou SEPSIS GRAVE (ancienne) ou choc septique ET PORTAGE CONNU BLSE dans les 12 mois	3	XXX
SEPSIS (nouvelle) ou SEPSIS GRAVE (ancienne) ou choc septique ou portage BLSE ou HC BGN	XXX	5
Si choc septique ou hémoc + cocci gram + ou suspicion infection de KT ou fortum choisi	XXX	6
Si choc septique ou hémoc + cocci gram + ou suspicion infection de KT ou fortum choisi ET CI VANCO sans pneumonie	XXX	7
Si choc septique ou hémoc + cocci gram + ou suspicion infection de KT ou fortum choisi ET CI VANCO avec /ou pneumonie avec/ou point d'appel cutané/KT	XXX	8
SEPSIS (nouvelle) ou SEPSIS GRAVE (ancienne) ET portage CONNU de BLSE dans les 12 mois	XXX	3

- 1 = CEFOTAXIME (CLAFORAN) 1 g/8h si < 80 kg – 2 g/8h si > 80 kg
- 2 = CEFOTAXIME (CLAFORAN) 2 g/8h Perfusion continue préférable Dose de charge 1 à 2g puis 1,5 à 3g/12h + GENTAMICINE (GENTALLINE) 8 mg/kg/j - 1 à 3j / LEVOFLOXACINE (TAVANIC) 500mg/12h J1 puis 500mg/j – 1 à 3j si CI GENTA.
- 3 = MEROPENEM (MERONEM) 2g/8h + AMIKACINE (AMIKLIN) 25 à 30mg/kg/j 1 à 3J / CIPROFLOXACINE (CIFLOX) 400mg/8h 3jours si CI AMIKLIN
+ si pas de BLSE aux HEMOC/ECBU = changement pour une autre BLACTAMINE ou BLSE sensible à une autre BLACTAMINE
- 4 = PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (TAZOCILLINE) 4g x3 à 4/jour ou CEFTAZIDIME (FORTUM) 2g x3 à 4/jour ou CEFEPIME (AXEPIM) 2gx2 3 fois/jour
- 5 = TAZO ou FORTUM ou AXEPIM + AMIKACINE (AMIKLIN) 25 à 30 mg/kg/jour et si CI AMIKLIN CIPROFLOXACINE (CIFLOX) 400mg/8h si CI aminoside
- 6 = TAZO ou FORTUM ou AXEPIM + AMIKACINE (AMIKLIN) 25 à 30 mg/kg/jour et si CI AMIKLIN CIPROFLOXACINE (CIFLOX) 400mg/8h si CI aminoside + VANCOMYCINE 20 à 30mg/kg dose de charge sur 1 à 2h puis 30mg/kg/jour
- 7 = TAZO ou FORTUM ou AXEPIM + AMIKACINE (AMIKLIN) 25 à 30 mg/kg/jour et si CI AMIKLIN CIPROFLOXACINE (CIFLOX) 400mg/8h si CI aminoside + DAPTOMYCINE (CUBICIN) 10mg/kg/jour
- 8 = TAZO ou FORTUM ou AXEPIM + AMIKACINE (AMIKLIN) 25 à 30 mg/kg/jour et si CI AMIKLIN CIPROFLOXACINE (CIFLOX) 400mg/8h si CI aminoside + LINEZOLIDE (ZYVOXID) 600mg/12h

Annexe 4 : Statistiques descriptives univariées : synthèse globale.

	Overall (N=50)
AGE	
Mean (SD)	60.4 (19.1)
Median [Min, Max]	65.0 [18.0, 88.0]
SEXE	
femme	21 (42.0%)
homme	29 (58.0%)
ANNEE	
2018	8 (16.0%)
2019	20 (40.0%)
2020	21 (42.0%)
2021	1 (2.0%)
HORAIRE_JOUR	
JOUR	26 (52.0%)
NUIT	24 (48.0%)
MOTIF_ENTREE_FIEVRE	
non	14 (28.0%)
oui	36 (72.0%)
MOTIF_ENTREE_DOULEUR	
non	41 (82.0%)
oui	9 (18.0%)
MOTIF_ENTREE_AEG	
non	45 (90.0%)
oui	5 (10.0%)

MOTIF_ENTREE_NEUTRO	
non	40 (80.0%)
oui	10 (20.0%)
TAUX_PNN_URGENCE	
Mean (SD)	179 (141)
Median [Min, Max]	100 [0, 400]
Missing	26 (52.0%)
TAUX_PNN_URGENCE_100	
> 100	11 (22.0%)
≤ 100	13 (26.0%)
Missing	26 (52.0%)
TRIAGE	
Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente)	2 (4.0%)
Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle instable ou complexe (instabilité potentielle)	22 (44.0%)
Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle stable	20 (40.0%)
Pas d'atteinte fonctionnelle ou lésionnelle évidente	1 (2.0%)
Autre	5 (10.0%)
ORIGINE	
Domicile	47 (94.0%)
Autre CH	1 (2.0%)
Autre	2 (4.0%)
ADRESSAGE	
Présentation spontanée	18 (36.0%)
Médecin traitant	9 (18.0%)
Autre CH	1 (2.0%)
Service référence	15 (30.0%)
Autre	7 (14.0%)
TEMPS_URGENCE	
Mean (SD)	909 (919)
Median [Min, Max]	486 [138, 4220]

ORIENTATION_POST_URGENCE	
Post-urgence - CHU	6 (12.0%)
Hématologie - CHU	14 (28.0%)
Infectiologie - CHU	9 (18.0%)
Déchocage Réanimation - CHU	5 (10.0%)
Autre	16 (32.0%)
DIAG_HEMATO_LNH	
non	34 (68.0%)
oui	16 (32.0%)
DIAG_HEMATO_LAM	
non	30 (60.0%)
oui	20 (40.0%)
DIAG_HEMATO_TE_VAQUEZ	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
DIAG_HEMATO_MM	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
DIAG_HEMATO_LAL	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
DIAG_HEMATO_SMD	
non	44 (88.0%)
oui	6 (12.0%)
DIAG_HEMATO_LLC	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
DIAG_HEMATO_MH	
non	46 (92.0%)
oui	4 (8.0%)

DIAG_HEMATO_AUTRE	
non	2 (4.0%)
oui	48 (96.0%)
CHIMIO_IMMUNO	
non	6 (12.0%)
oui	44 (88.0%)
CORTICO	
non	30 (60.0%)
oui	20 (40.0%)
GREFFE	
non	40 (80.0%)
oui	10 (20.0%)
FACTEUR_CROISSANCE	
non	33 (66.0%)
oui	17 (34.0%)
POIDS	
Mean (SD)	71.6 (15.2)
Median [Min, Max]	69.5 [44.0, 107]
POIDS_80	
< 80	32 (64.0%)
≥ 80	18 (36.0%)
INSUFF_REIN	
non	33 (66.0%)
oui	17 (34.0%)
DFG	
Mean (SD)	82.0 (27.3)
Median [Min, Max]	84.0 [24.0, 138]
Missing	1 (2.0%)
ALLERGIE_PAS_ALLERGIE	
non	4 (8.0%)
oui	46 (92.0%)

Madeline COMBE

BMR_12mois	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
BLSE_12mois	
non	45 (90.0%)
oui	5 (10.0%)
C3G_3mois	
non	44 (88.0%)
oui	6 (12.0%)
QUINOLONE_3mois	
non	36 (72.0%)
oui	14 (28.0%)
HOSPITALISATION_3mois	
non	28 (56.0%)
oui	22 (44.0%)
NEUTRO	
courte	25 (50.0%)
longue	25 (50.0%)
SEPSIS_NEW	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
SEPSIS_OLD	
non	46 (92.0%)
oui	4 (8.0%)
CHOC_SEPTIQUE	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
HEMOC_BGN	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)

HEMOC_COCCI_GRAMPLUS	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
GLOBULE_BLANC_VALEUR	
Mean (SD)	1440 (3260)
Median [Min, Max]	515 [40.0, 19700]
Missing	2 (4.0%)
POINT_INFECTIONNEURO	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
POINT_INFECTIONORL	
non	45 (90.0%)
oui	5 (10.0%)
POINT_INFECTIONPNEUMO	
non	32 (64.0%)
oui	18 (36.0%)
POINT_INFECTIONDIG	
non	43 (86.0%)
oui	7 (14.0%)
POINT_INFECTIONURO	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
POINT_INFECTIONAUTRE	
non	38 (76.0%)
oui	12 (24.0%)
OBESITE	
non	45 (90.0%)
oui	5 (10.0%)
DIABETE	
non	45 (90.0%)
oui	5 (10.0%)

Madeline COMBE

ATCD_CARDIO_IDM	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
ATCD_CARDIO_EP	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
ATCD_CARDIO_PM_DEF	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
ATCD_CARDIO_AUTRE	
non	28 (56.0%)
oui	22 (44.0%)
ATCD_HEPATO_AUTRE	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
ATCD_PNEUMO_ASTHME	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
ATCD_PNEUMO_AUTRE	
non	41 (82.0%)
oui	9 (18.0%)
EXAMEN_BIO	
oui	50 (100%)
CRP_PCT	
crp	37 (74.0%)
crp_pct	12 (24.0%)
non_preleve	1 (2.0%)
HEMOC	
non	2 (4.0%)
oui	48 (96.0%)

Madeline COMBE

IMAGERIE_RADIO_THO	
non	9 (18.0%)
oui	41 (82.0%)
IMAGERIE_RADIO_AUTRE	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_CEREB	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
IMAGERIE_TDM_THO	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_THO_INJ	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_TAP	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
IMAGERIE_TDM_ABDO_PELV	
non	47 (94.0%)
oui	3 (6.0%)
IMAGERIE_TDM_ABDO_PELV_INJ	
non	48 (96.0%)
oui	2 (4.0%)
IMAGERIE_IRM_CER	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)
IMAGERIE_ECHO_REIN	
non	49 (98.0%)
oui	1 (2.0%)

SPECIALISTE_HEMATO	
non	18 (36.0%)
oui	32 (64.0%)
SPECIALISTE_INFECTIO	
non	43 (86.0%)
oui	7 (14.0%)
SPECIALISTE_AUTRE	
non	17 (34.0%)
oui	33 (66.0%)
CONCORDANCE_ATB	
non	37 (74.0%)
oui	13 (26.0%)
CONCORDANCE_ATB_POSO	
non	35 (70.0%)
oui	15 (30.0%)
CONCORDANCE_ATB_MOL	
non	32 (64.0%)
oui	18 (36.0%)
ADMINISTRATION_ATB	
SAP	2 (4.0%)
IVL	36 (72.0%)
Missing	12 (24.0%)
DELAI_PRESCRIPTION	
Mean (SD)	263 (152)
Median [Min, Max]	270 [31.0, 658]
Missing	11 (22.0%)

**Annexe 5. Analyses comparatives : motif d'entrée fièvre versus non fièvre :
synthèse globale.**

	non (N=14)	oui (N=36)	Overall (N=50)
AGE			
Mean (SD)	58.5 (20.4)	61.2 (18.8)	60.4 (19.1)
Median [Min, Max]	65.5 [20.0, 81.0]	65.0 [18.0, 88.0]	65.0 [18.0, 88.0]
SEXE			
femme	5 (35.7%)	16 (44.4%)	21 (42.0%)
homme	9 (64.3%)	20 (55.6%)	29 (58.0%)
ANNEE			
2018	4 (28.6%)	4 (11.1%)	8 (16.0%)
2019	4 (28.6%)	16 (44.4%)	20 (40.0%)
2020	6 (42.9%)	15 (41.7%)	21 (42.0%)
2021	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
HORAIRE_JOUR			
JOUR	5 (35.7%)	21 (58.3%)	26 (52.0%)
NUIT	9 (64.3%)	15 (41.7%)	24 (48.0%)
MOTIF_ENTREE_DOULEUR			
non	10 (71.4%)	31 (86.1%)	41 (82.0%)
oui	4 (28.6%)	5 (13.9%)	9 (18.0%)
MOTIF_ENTREE_AEG			
non	12 (85.7%)	33 (91.7%)	45 (90.0%)
oui	2 (14.3%)	3 (8.3%)	5 (10.0%)
MOTIF_ENTREE_NEUTRO			
non	13 (92.9%)	27 (75.0%)	40 (80.0%)
oui	1 (7.1%)	9 (25.0%)	10 (20.0%)

Madeline COMBE

TAUX_PNN_URGENCE			
Mean (SD)	213 (136)	163 (145)	179 (141)
Median [Min, Max]	150 [100, 400]	100 [0, 400]	100 [0, 400]
Missing	6 (42.9%)	20 (55.6%)	26 (52.0%)
TAUX_PNN_URGENCE_100			
> 100	4 (28.6%)	7 (19.4%)	11 (22.0%)
≤ 100	4 (28.6%)	9 (25.0%)	13 (26.0%)
Missing	6 (42.9%)	20 (55.6%)	26 (52.0%)
TRIAGE			
Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente)	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle instable ou complexe (instabilité potentielle)	11 (78.6%)	11 (30.6%)	22 (44.0%)
Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle stable	1 (7.1%)	19 (52.8%)	20 (40.0%)
Pas d'atteinte fonctionnelle ou lésionnelle évidente	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Autre	1 (7.1%)	4 (11.1%)	5 (10.0%)
ORIGINE			
Domicile	13 (92.9%)	34 (94.4%)	47 (94.0%)
Autre CH	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Autre	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
ADRESSAGE			
Présentation spontanée	7 (50.0%)	11 (30.6%)	18 (36.0%)
Médecin traitant	0 (0%)	9 (25.0%)	9 (18.0%)
Autre CH	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Service référence	4 (28.6%)	11 (30.6%)	15 (30.0%)
Autre	3 (21.4%)	4 (11.1%)	7 (14.0%)
TEMPS_URGENCE			
Mean (SD)	1110 (1040)	829 (871)	909 (919)
Median [Min, Max]	847 [155, 4220]	465 [138, 3860]	486 [138, 4220]

Madeline COMBE

ORIENTATION_POST_URGENCE			
Post-urgence - CHU	2 (14.3%)	4 (11.1%)	6 (12.0%)
Hématologie - CHU	5 (35.7%)	9 (25.0%)	14 (28.0%)
Infectiologie - CHU	3 (21.4%)	6 (16.7%)	9 (18.0%)
Déchocage Réanimation - CHU	1 (7.1%)	4 (11.1%)	5 (10.0%)
Autre	3 (21.4%)	13 (36.1%)	16 (32.0%)
DIAG_HEMATO_LNH			
non	10 (71.4%)	24 (66.7%)	34 (68.0%)
oui	4 (28.6%)	12 (33.3%)	16 (32.0%)
DIAG_HEMATO_LAM			
non	9 (64.3%)	21 (58.3%)	30 (60.0%)
oui	5 (35.7%)	15 (41.7%)	20 (40.0%)
DIAG_HEMATO_TE_VAQUEZ			
non	13 (92.9%)	34 (94.4%)	47 (94.0%)
oui	1 (7.1%)	2 (5.6%)	3 (6.0%)
DIAG_HEMATO_MM			
non	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
oui	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
DIAG_HEMATO_LAL			
non	12 (85.7%)	36 (100%)	48 (96.0%)
oui	2 (14.3%)	0 (0%)	2 (4.0%)
DIAG_HEMATO_SMD			
non	12 (85.7%)	32 (88.9%)	44 (88.0%)
oui	2 (14.3%)	4 (11.1%)	6 (12.0%)
DIAG_HEMATO_LLC			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
DIAG_HEMATO_MH			
non	12 (85.7%)	34 (94.4%)	46 (92.0%)
oui	2 (14.3%)	2 (5.6%)	4 (8.0%)

Madeline COMBE

DIAG_HEMATO_AUTRE			
non	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (4.0%)
oui	14 (100%)	34 (94.4%)	48 (96.0%)
CHIMIO_IMMUNO			
non	2 (14.3%)	4 (11.1%)	6 (12.0%)
oui	12 (85.7%)	32 (88.9%)	44 (88.0%)
CORTICO			
non	7 (50.0%)	23 (63.9%)	30 (60.0%)
oui	7 (50.0%)	13 (36.1%)	20 (40.0%)
GREFFE			
non	13 (92.9%)	27 (75.0%)	40 (80.0%)
oui	1 (7.1%)	9 (25.0%)	10 (20.0%)
FACTEUR_CROISSANCE			
non	7 (50.0%)	26 (72.2%)	33 (66.0%)
oui	7 (50.0%)	10 (27.8%)	17 (34.0%)
POIDS			
Mean (SD)	71.1 (14.1)	71.9 (15.8)	71.6 (15.2)
Median [Min, Max]	66.5 [54.0, 96.0]	70.0 [44.0, 107]	69.5 [44.0, 107]
POIDS_80			
< 80	10 (71.4%)	22 (61.1%)	32 (64.0%)
≥ 80	4 (28.6%)	14 (38.9%)	18 (36.0%)
INSUFF_REIN			
non	10 (71.4%)	23 (63.9%)	33 (66.0%)
oui	4 (28.6%)	13 (36.1%)	17 (34.0%)
DFG			
Mean (SD)	83.7 (24.2)	81.3 (28.7)	82.0 (27.3)
Median [Min, Max]	91.5 [39.0, 119]	81.0 [24.0, 138]	84.0 [24.0, 138]
Missing	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)

Madeline COMBE

BMR_12mois			
non	14 (100%)	33 (91.7%)	47 (94.0%)
oui	0 (0%)	3 (8.3%)	3 (6.0%)
BLSE_12mois			
non	12 (85.7%)	33 (91.7%)	45 (90.0%)
oui	2 (14.3%)	3 (8.3%)	5 (10.0%)
C3G_3mois			
non	13 (92.9%)	31 (86.1%)	44 (88.0%)
oui	1 (7.1%)	5 (13.9%)	6 (12.0%)
QUINOLONE_3mois			
non	11 (78.6%)	25 (69.4%)	36 (72.0%)
oui	3 (21.4%)	11 (30.6%)	14 (28.0%)
HOSPITALISATION_3mois			
non	8 (57.1%)	20 (55.6%)	28 (56.0%)
oui	6 (42.9%)	16 (44.4%)	22 (44.0%)
NEUTRO			
courte	9 (64.3%)	16 (44.4%)	25 (50.0%)
longue	5 (35.7%)	20 (55.6%)	25 (50.0%)
SEPSIS_NEW			
non	13 (92.9%)	36 (100%)	49 (98.0%)
oui	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (2.0%)
SEPSIS_OLD			
non	13 (92.9%)	33 (91.7%)	46 (92.0%)
oui	1 (7.1%)	3 (8.3%)	4 (8.0%)
CHOC_SEPTIQUE			
non	13 (92.9%)	34 (94.4%)	47 (94.0%)
oui	1 (7.1%)	2 (5.6%)	3 (6.0%)
HEMOC_BGN			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)

Madeline COMBE

HEMOC_COCCI_GRAMPLUS			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
GLOBULE_BLANC_VALEUR			
Mean (SD)	803 (546)	1700 (3840)	1440 (3260)
Median [Min, Max]	800 [80.0, 2000]	500 [40.0, 19700]	515 [40.0, 19700]
Missing	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (4.0%)
POINT_INFECTIEUX_NEURO			
non	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
oui	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
POINT_INFECTIEUX_ORL			
non	12 (85.7%)	33 (91.7%)	45 (90.0%)
oui	2 (14.3%)	3 (8.3%)	5 (10.0%)
POINT_INFECTIEUX_PNEUMO			
non	7 (50.0%)	25 (69.4%)	32 (64.0%)
oui	7 (50.0%)	11 (30.6%)	18 (36.0%)
POINT_INFECTIEUX_DIG			
non	12 (85.7%)	31 (86.1%)	43 (86.0%)
oui	2 (14.3%)	5 (13.9%)	7 (14.0%)
POINT_INFECTIEUX_URO			
non	13 (92.9%)	34 (94.4%)	47 (94.0%)
oui	1 (7.1%)	2 (5.6%)	3 (6.0%)
POINT_INFECTIEUX_AUTRE			
non	12 (85.7%)	26 (72.2%)	38 (76.0%)
oui	2 (14.3%)	10 (27.8%)	12 (24.0%)
OBESITE			
non	13 (92.9%)	32 (88.9%)	45 (90.0%)
oui	1 (7.1%)	4 (11.1%)	5 (10.0%)

Madeline COMBE

DIABETE			
non	14 (100%)	31 (86.1%)	45 (90.0%)
oui	0 (0%)	5 (13.9%)	5 (10.0%)
ATCD_CARDIO_IDM			
non	14 (100%)	33 (91.7%)	47 (94.0%)
oui	0 (0%)	3 (8.3%)	3 (6.0%)
ATCD_CARDIO_EP			
non	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
oui	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
ATCD_CARDIO_PM_DEF			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
ATCD_CARDIO_AUTRE			
non	6 (42.9%)	22 (61.1%)	28 (56.0%)
oui	8 (57.1%)	14 (38.9%)	22 (44.0%)
ATCD_HEPATO_AUTRE			
non	14 (100%)	33 (91.7%)	47 (94.0%)
oui	0 (0%)	3 (8.3%)	3 (6.0%)
ATCD_PNEUMO_ASTHME			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
ATCD_PNEUMO_AUTRE			
non	10 (71.4%)	31 (86.1%)	41 (82.0%)
oui	4 (28.6%)	5 (13.9%)	9 (18.0%)
EXAMEN_BIO			
oui	14 (100%)	36 (100%)	50 (100%)
CRP_PCT			
crp	12 (85.7%)	25 (69.4%)	37 (74.0%)
crp_pct	2 (14.3%)	10 (27.8%)	12 (24.0%)
non_preleve	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)

Madeline COMBE

HEMOC			
non	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
oui	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
IMAGERIE_RADIO_THO			
non	2 (14.3%)	7 (19.4%)	9 (18.0%)
oui	12 (85.7%)	29 (80.6%)	41 (82.0%)
IMAGERIE_RADIO_AUTRE			
non	14 (100%)	34 (94.4%)	48 (96.0%)
oui	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_CEREB			
non	13 (92.9%)	36 (100%)	49 (98.0%)
oui	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (2.0%)
IMAGERIE_TDM_THO			
non	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
oui	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_THO_INJ			
non	14 (100%)	34 (94.4%)	48 (96.0%)
oui	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (4.0%)
IMAGERIE_TDM_TAP			
non	13 (92.9%)	36 (100%)	49 (98.0%)
oui	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (2.0%)
IMAGERIE_TDM_ABDO_PELV			
non	13 (92.9%)	34 (94.4%)	47 (94.0%)
oui	1 (7.1%)	2 (5.6%)	3 (6.0%)
IMAGERIE_TDM_ABDO_PELV_INJ			
non	13 (92.9%)	35 (97.2%)	48 (96.0%)
oui	1 (7.1%)	1 (2.8%)	2 (4.0%)
IMAGERIE_IRM_CER			
non	13 (92.9%)	36 (100%)	49 (98.0%)
oui	1 (7.1%)	0 (0%)	1 (2.0%)

Madeline COMBE

IMAGERIE_ECHO_REIN			
non	14 (100%)	35 (97.2%)	49 (98.0%)
oui	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (2.0%)
SPECIALISTE_HEMATO			
non	6 (42.9%)	12 (33.3%)	18 (36.0%)
oui	8 (57.1%)	24 (66.7%)	32 (64.0%)
SPECIALISTE_INFECTIO			
non	8 (57.1%)	35 (97.2%)	43 (86.0%)
oui	6 (42.9%)	1 (2.8%)	7 (14.0%)
SPECIALISTE_AUTRE			
non	6 (42.9%)	11 (30.6%)	17 (34.0%)
oui	8 (57.1%)	25 (69.4%)	33 (66.0%)
CONCORDANCE_ATB			
non	10 (71.4%)	27 (75.0%)	37 (74.0%)
oui	4 (28.6%)	9 (25.0%)	13 (26.0%)
CONCORDANCE_ATB_POSO			
non	10 (71.4%)	25 (69.4%)	35 (70.0%)
oui	4 (28.6%)	11 (30.6%)	15 (30.0%)
CONCORDANCE_ATB_MOL			
non	9 (64.3%)	23 (63.9%)	32 (64.0%)
oui	5 (35.7%)	13 (36.1%)	18 (36.0%)
ADMINISTRATION_ATB			
SAP	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (4.0%)
IVL	10 (71.4%)	26 (72.2%)	36 (72.0%)
Missing	4 (28.6%)	8 (22.2%)	12 (24.0%)
DELAI_PRESCRIPTION			
Mean (SD)	270 (165)	261 (149)	263 (152)
Median [Min, Max]	343 [36.0, 525]	268 [31.0, 658]	270 [31.0, 658]
Missing	3 (21.4%)	8 (22.2%)	11 (22.0%)

Annexe 6. Différence de délai d'administration de l'antibiothérapie si venue pour fièvre ou non [Test de Student]

Statistiques descriptives et vérification des conditions d'utilisation

	non (N=14)	oui (N=36)	Overall (N=50)
DELAI_PRESCRIPTION			
Mean (SD)	270 (165)	261 (149)	263 (152)
Median [Min, Max]	343 [36.0, 525]	268 [31.0, 658]	270 [31.0, 658]
Missing	3 (21.4%)	8 (22.2%)	11 (22.0%)

Conditions non respectées : effectif inférieur à < 30 dans chaque groupe et la variable ne suit pas une loi normale.

Calcul

```
##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: DELAI_PRESCRIPTION by MOTIF_ENTREE_FIEVRE
## W = 166.5, p-value = 0.708
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Le test n'est pas significatif ($p > 0,05$) -> le délai de prescription n'est pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Annexe 7. Différence de délai d'administration de l'antibiothérapie entre les différentes CIMU, si venue pour fièvre [ANOVA à 1 facteur].

Statistiques descriptives

Effectif trop faible pour comparer la moyenne entre les groupes.

	Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente) (N=1)	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle instable ou complexe (instabilité potentielle) (N=11)	Atteinte fonctionnelle ou lésionnelle stable (N=19)	Pas d'atteinte fonctionnelle ou lésionnelle évidente (N=1)	Autre (N=4)	Overall (N=36)
DELAI_PRESCRIPTION						
Mean (SD)	658 (NA)	211 (156)	267 (121)	307 (NA)	158 (158)	261 (149)
Median [Min, Max]	658 [658, 658]	190 [65.0, 509]	270 [31.0, 486]	307 [307, 307]	158 [46.0, 270]	268 [31.0, 658]
Missing	0 (0%)	4 (36.4%)	2 (10.5%)	0 (0%)	2 (50.0%)	8 (22.2%)

Annexe 8. Score MASCC.

Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés	3
Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé)	3
Âge < 60 ans	2
Total compris entre 0 et 26	

MASCC: multinational association for supportive care in cancer risk index.

Évaluation du risque de complications sévères en cas de neutropénie, score MASCC | La Revue du Praticien

AUTEURE : Nom : COMBE Date de soutenance : Mercredi 13 Octobre 2021 Prénom : Madeline Titre de la thèse : Neutropénie fébrile aux urgences du CHU de Lille : qualité de la prescription de l'antibiothérapie chez les patients présentant une hémopathie. Thèse - Médecine - Lille « 2021 » Cadre de classement : Médecine d'urgence DES + spécialité : DES Médecine d'urgence Mots-clés : Neutropénie fébrile, hémopathie, hématologie, Urgences
Résumé Contexte : La prise en charge de la neutropénie fébrile dans nos services d'urgence reste, encore aujourd'hui, un défi à relever comme en témoignent les chiffres de morbi-mortalité associée avec 25 à 30% de complications majeures. Ces considérations concernent d'autant plus le patient souffrant d'hémopathie, souvent à haut risque de complications infectieuses. La qualité de la prise en charge antibiotique est une problématique importante pour l'urgentiste puisque tout retard à son administration augmente le risque de mortalité de 18% par heure. Le choix de la molécule et de la posologie, lorsqu'il est inadapté, augmente les risques de BMR, le nombre d'entrées en réanimation et le temps d'hospitalisation. La mise en place d'un protocole de prise en charge de ces patients est recommandée dans de nombreuses guidelines. L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier la concordance entre l'antibiothérapie prescrite et le protocole interne en vigueur, en termes de molécule, de posologie et l'adéquation entre chaque. Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée au sein du CHU de Lille dans le service des urgences adulte. Le laboratoire de biologie médicale est également impliqué. Elle est menée du 1 ^{er} Août 2018 au 03 Janvier 2021. Les patients inclus sont les patients majeurs présentant une neutropénie fébrile dans un contexte d'hémopathie connue et suivie en service d'hématologie, hospitalisés après leur passage aux urgences et pour lesquelles la question de la mise en place ou de la poursuite d'une antibiothérapie se pose. Le protocole de référence est le protocole mis en place en Juillet 2018 par une équipe pluridisciplinaire d'hématologues, infectiologues et bactériologiste. Résultats : 50 dossiers concernant 46 patients passés aux urgences pour neutropénie fébrile ont été analysés. Au total, la prise en charge antibiotique (adéquation molécule-posologie) est adaptée au protocole chez 16 patients soit 32% des passages aux urgences des patients suivis pour une hémopathie et présentant une neutropénie fébrile. Conclusion : Au total, si nous avons mis en lumière une faible adéquation au protocole de prise en charge antibiotique des patients souffrant d'hémopathie présentant une neutropénie fébrile aux urgences du CHU de Lille, plusieurs hypothèses peuvent permettre d'expliquer ces résultats et de nombreux axes d'amélioration possibles sont retrouvés avec notamment la réévaluation du protocole en vigueur avec la participation d'un spécialiste de médecine d'urgence afin de l'adapter aux enjeux de nos services.
Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur Éric WIEL Assesseurs : Madame le Docteur Valérie COITEUX Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI Directeur de thèse : Madame le Docteur Leslie CHARBONNIER DINNER