

La fièvre chez les patients se présentant aux urgences d'un hôpital cancérologique : place de la neutropénie fébrile

Febrile neutropenia at the emergency department of a cancer hospital

C. Debey^{1,2}, A.-P. Meert¹, T. Berghmans¹, J.-M. Thomas² et J.-P. Sculier¹

¹Unité des Soins Intensifs médico-chirurgicaux et Urgences oncologiques & Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'ULB, ²Département de Médecine générale, ULB

RESUME

La neutropénie fébrile est une cause importante de fièvre chez le patient cancéreux. S'il est en cours de chimiothérapie, la priorité est de l'exclure car elle nécessite l'instauration rapide d'une antibiothérapie à large spectre. Nous avons étudié la fréquence et les caractéristiques de la neutropénie fébrile parmi les patients cancéreux consultant pour fièvre aux urgences.

Nous avons effectué une étude rétrospective dans le service des urgences d'un hôpital cancérologique sur l'ensemble de l'année 2008. Tout patient porteur d'une néoplasie et présentant une plainte de fièvre et/ou une température ≥ 38 °C a été inclus.

Sur 2.130 consultations, 408 ont été retenues (313 patients) dont 21,6 % (88) correspondaient à une neutropénie fébrile. Une plainte focalisée ou un signe physique était présent dans la majorité des cas. Des consultations pour neutropénie fébrile, 88 % ont été évaluées à faible risque de complications sérieuses et un peu plus de la moitié a été traitée par une antibiothérapie orale. Il n'y a eu que peu de patients avec une fièvre nue pour laquelle il a été difficile d'émettre une hypothèse diagnostique avec un traitement probabiliste. La majorité des consultations a abouti à une hospitalisation. Sur les 80 hospitalisations pour neutropénie fébrile, 6 décès sont survenus. Il n'y a eu aucun décès parmi les patients renvoyés à domicile.

En conclusion, notre étude montre que chez ces patients, la neutropénie fébrile est fréquente et qu'elle est associée à un faible risque dans la majorité des cas. Dans ce cas, on envisage de plus en plus régulièrement une prise en charge

ABSTRACT

Febrile neutropenia is an important cause of fever in the cancer patient. When he/she is undergoing chemotherapy, the priority is to exclude that complication because it requires rapid administration of empiric broad-spectrum antibiotics. We have studied the rate and characteristics of febrile neutropenia in cancer patients consulting in a emergency department. We have conducted a retrospective study in the emergency department of a cancer hospital over the year 2008. Every patient with cancer and fever ≥ 38 °C was included.

Over 2.130 consultations, 408 were selected (313 patients) including 21.6 % (88) for febrile neutropenia. A focal symptom or physical sign was present in the majority of the cases. 88 % were assessed as low risk for severe complications and about half of them received oral antibiotics. There were only a few patients with a nude fever for which it was difficult to make a hypothetical diagnosis in order to administer a probabilistic treatment. The majority of the consultations lead to hospital admission. Over the 80 hospitalisations, 6 deaths occurred. There was no death among the patients who remained ambulatory.

In conclusion, our study shows that febrile neutropenia is frequent in ambulatory cancer patients presenting with fever and that in the majority of the cases, it is associated with a low risk. In such a situation, ambulatory management is more and more often considered or, at least, a rapid discharge after a short admission in case of low risk febrile neutropenia. In that context, the role of the general practitioner has to be

ambulatoire ou, du moins, une sortie précoce d'hospitalisation en cas de neutropénie fébrile évaluée à faible risque de complications. Dans ce contexte, le médecin généraliste a un rôle important et, pour l'aider dans cette prise en charge, nous proposons un algorithme qui devra être validé.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 74-82

emphasised and to facilitate the outpatient management, we propose an algorithm that requires validation.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 74-82

Key words : cancer, febrile neutropenia, primary care, emergencies

INTRODUCTION

La première cause de fièvre chez les patients cancéreux est l'infection¹⁻³. Les autres sources possibles sont la pathologie néoplasique, le traitement, ou d'autres causes plus rares^{1,2,4,5}. Le traitement peut, par une atteinte de l'immunité, contribuer à augmenter la fréquence ainsi que la gravité des épisodes infectieux.

Lorsqu'un patient cancéreux en cours de chimiothérapie ou de certaines thérapies biologiques ciblées se présente aux urgences avec de la fièvre, la priorité est d'exclure la neutropénie fébrile qui constitue une urgence vitale en oncologie²⁻⁹. En effet, depuis 1966, un lien direct a été établi entre la diminution du taux de neutrophiles et l'augmentation du risque de complications infectieuses chez le patient cancéreux¹⁰. Une neutropénie fébrile survient chez 10 à 50 % des patients en cours de chimiothérapie pour une tumeur solide et chez un plus grand nombre encore en cas de tumeurs hématologiques¹¹. Le risque de neutropénie fébrile est d'autant plus important que la neutropénie est longue et profonde^{1,2,4,5,8}. Le risque d'infection est de 12 % lorsque les neutrophiles absolus sont inférieurs à 1.000/mm³, 28 % s'ils sont inférieurs à 100/mm³ et 100 % si la neutropénie dure plus d'une semaine. Toute fièvre survenant chez un patient neutropénique doit donc être considérée comme étant d'origine infectieuse jusqu'à preuve du contraire et doit être traitée comme telle^{1,5}. Si elle n'est pas traitée rapidement, la neutropénie fébrile s'accompagne d'un taux de mortalité approchant les 40 %¹. Un traitement antibiotique à large spectre, empirique (en fait probabiliste) dans la plupart des cas, doit être entamé dans les plus brefs délais. De nos jours, ce traitement permet d'atteindre un taux de survie supérieur à 90 % en cas de neutropénie fébrile¹².

Actuellement, il n'y a pas de données publiées sur les différentes causes de consultation pour fièvre en service d'urgences ou en médecine générale ambulatoire chez ce type de patients. On ne dispose que de rares articles se penchant sur la prise en charge des neutropénies fébriles dans un service d'urgences hospitalier^{8,13}. Le rôle tenu actuellement par le médecin généraliste dans ce contexte particulier a également été peu investigué.

Il était donc utile de déterminer les différentes

étiologies de fièvre pouvant survenir chez les patients cancéreux les amenant à consulter aux urgences d'un hôpital, d'évaluer la part prise par les neutropénies fébriles et de comparer ces deux grandes catégories de malades. Pour ce faire, nous avons revu les dossiers des patients s'étant présentés dans le service des urgences de l'Institut Jules Bordet au cours de l'année 2008.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients cancéreux ambulatoires se présentant, dans un contexte de fièvre, dans le service d'urgences d'un hôpital cancérologique. Cette étude porte sur une période de 12 mois s'étalant du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2008 et a été réalisée dans le service d'urgences de l'Institut Jules Bordet à Bruxelles. L'étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'hôpital.

A partir d'un registre tenu prospectivement, incluant tous les patients se présentant au service d'urgences de l'Institut Bordet, nous avons sélectionné ceux porteurs d'une néoplasie et présentant une plainte de fièvre et/ou une température ≥ 38 °C lors de la consultation en salle d'urgences. La récolte des données s'est faite à partir des dossiers informatisés des patients. Elle consiste en des données démographiques (âge, sexe), des données relatives au cancer (y compris thérapeutiques), la cause présumée de la fièvre, les résultats des examens biologiques, radiologiques et microbiologiques effectués en salle d'urgences, le traitement initié en salle d'urgences ainsi que le devenir du patient et le diagnostic établi en fin d'une éventuelle hospitalisation. Le recours à un médecin généraliste avant de s'adresser aux urgences a également été noté.

La neutropénie a été définie par un nombre de neutrophiles absolus $< 500/\text{mm}^3$ ou, à défaut, par un nombre de globules blancs $< 1.000/\text{mm}^3$ ¹⁴.

En cas de neutropénie fébrile, les patients à faible risque de complication sérieuse ont été identifiés par un outil validé : le score de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC)¹⁴, décrit dans l'annexe. Le but de ce score est de prédire le risque de complications (faible ou élevé) au début de l'épisode de neutropénie fébrile. Ceci permet d'identifier les patients qui pourraient, éventuellement, bénéficier d'une

antibiothérapie orale et d'une prise en charge ambulatoire.

Nous avons procédé à des statistiques descriptives sur l'ensemble des données récoltées. Des tests χ^2 ont été réalisés sur certaines d'entre elles pour mettre en évidence une éventuelle différence entre les neutropénies fébriles et le reste des consultations.

RESULTATS

Le nombre de consultations en salle d'urgences pour l'année 2008 est de 2.130. Nous en avons retenu 419 qui comportaient un contexte de fièvre dont 11 ont été éliminées pour absence de néoplasie démontrée. Les consultations incluses s'élèvent donc à 408 et correspondent à 313 patients différents.

Les épisodes de neutropénie fébrile représentent 88 consultations (21,6 %) pour 76 patients tandis que les 320 consultations restantes (78,4 %) concernent 237 patients. Les caractéristiques démographiques et néoplasiques de ces deux groupes sont décrites dans le tableau 1. La médiane d'âge est la même dans les deux groupes et nous y retrouvons une majorité de femmes. Dans les deux groupes, nous retrouvons les mêmes proportions dans la répartition des tumeurs solides et hématologiques (P = 0,21), avec une large prédominance des tumeurs solides. Toutefois, il y a une différence significative (P = 0,007) entre ces groupes dans le degré d'extension des tumeurs solides : il y a une majorité de tumeurs localisées dans le groupe des neutropénies fébriles.

La majorité des patients consultant dans ce contexte de fièvre sont en cours de traitement anticancéreux et 77 consultations chez les neutropéniques (87,5 %) surviennent alors que le patient est en cours de chimiothérapie.

Les caractéristiques de la consultation en salle d'urgences sont résumées dans le tableau 2. La fièvre est le principal motif de consultation dans les deux groupes, mais de façon significativement (P = 0,013) plus élevée dans le groupe des neutropéniques. Des frissons étaient présents dans l'anamnèse dans environ un tiers des cas pour les deux groupes. Une plainte focalisée (P = 0,77) ou un signe à l'examen physique (P = 0,64) était présent dans la majorité des cas pour les deux groupes. Seulement 5 patients neutropéniques (5,7 %) et 19 patients non neutropéniques (5,9 %) ne présentaient ni plainte focalisée ni signe physique (P = 0,92).

Le score MASCC effectué pour chacun des patients neutropéniques a montré un faible risque de complications sérieuses (score \geq 21) dans 78 épisodes de neutropénie fébrile (88,6 %).

Les examens biologiques et paracliniques réalisés en salle d'urgences sont résumés dans les tableaux 3 et 4. La fréquence d'une CRP dans les limites de la normale est la même dans les

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

| | Neutropénies fébriles | Non neutropéniques | P |
|--|-----------------------|--------------------|-------|
| Nombre de patients | 76 | 237 | |
| Nombre d'épisodes fébriles | 88 | 320 | |
| Médiane d'âge (années) | 56,5 (18-83) | 58 (17-93) | |
| Sexe : | | | |
| • Hommes | 22 (28,9 %) | 91 (38,4 %) | |
| • Femmes | 54 (71,1 %) | 146 (61,6 %) | |
| Type de tumeur : | | | |
| • Tumeurs solides : | 54 (71,1 %) | 185 (78,1 %) | 0,21 |
| - Poumon | 5 (9,3 %) | 23 (12,4 %) | |
| - Sein | 32 (59,3 %) | 73 (39,5 %) | |
| - Gynécologique | 1 (1,9 %) | 10 (5,4 %) | |
| - Digestive | 3 (5,6 %) | 36 (19,5 %) | |
| - Urologique | 1 (1,9 %) | 22 (11,9 %) | |
| - ORL | 2 (3,7 %) | 3 (1,6 %) | |
| - Autres | 10 (18,5 %) | 18 (9,7 %) | |
| • Tumeurs hématologiques : | 22 (28,9 %) | 52 (21,9 %) | |
| - Leucémies | 8 (36,4 %) | 21 (40,4 %) | |
| - Lymphomes | 11 (50 %) | 21 (40,4 %) | |
| - Autres | 3 (13,6 %) | 10 (19,2 %) | |
| Extension des tumeurs solides : | | * | |
| • Localisée | 34 (63 %) | 75 (41,9 %) | 0,007 |
| • Métastatique | 20 (37 %) | 104 (58,1 %) | |
| Phase néoplasique : | | ** | |
| • Diagnostic | 2 (2,6 %) | 3 (1,3 %) | |
| • Traitement | 68 (89,5 %) | 167 (71,1 %) | |
| • Pause thérapeutique | 1 (1,3 %) | 30 (12,8 %) | |
| • Rémission | 2 (2,6 %) | 29 (12,3 %) | |
| • Soins palliatifs | 3 (3,9 %) | 6 (2,6 %) | |
| * 4 patients pour lesquels nous n'avons pas ces données. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 233. | | | |
| ** 2 patients pour lesquels nous n'avons pas ces données. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 235. | | | |

deux groupes (8 %). Il y a moins d'imagerie réalisée chez les patients neutropéniques (P < 0,00001) mais il n'y a pas de différence entre les deux groupes en termes d'examen microbiologiques réalisés (P = 0,89)

Tableau 2 : Caractéristiques de la consultation.

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) | P |
|--|--------------------------------|------------------------------|-------|
| Motif de consultation : | | | |
| • Fièvre plainte principale | 74 (84,1 %) | 227 (70,9 %) | 0,013 |
| • Fièvre plainte associée | 14 (15,9 %) | 93 (29,1 %) | |
| Médiane température (°C)* | 38,1 (35,6-40) | 37,9 (34-40,2) | |
| Température ≥ 38,5 °C | 29 (35,4 %) | 83 (30,3 %) | |
| Frissons | 33 (60 %) | 117 (59,4 %) | |
| Plaintes focalisées à l'anamnèse | 78 (88,6 %) | 280 (87,5 %) | 0,77 |
| Signes à l'examen physique | 65 (73,9 %) | 244 (76,3 %) | 0,64 |
| Ni plainte focalisée ni signe physique | 5 (5,7 %) | 19 (5,9 %) | 0,92 |
| Chimiothérapie en cours | 77 (87,5 %) | 181 (56,9 %) | |
| * Les patients avec une température < 38 °C sont des patients dont la température pendant la consultation était < 38 °C mais qui avaient présenté de la fièvre à domicile. | | | |

Tableau 3 : Examens biologiques en salle d'urgences.

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Médiane globules blancs | 919,5 (10-18.300) | 8.405 (1.040-110.000) |
| Médiane neutrophiles absolus | 175 (0-498) | 6.135 (530-42.280) |
| Médiane CRP (mg/l) | 58,3 (1-333,5) | 68,3 (1,1-341,1) |
| CRP < 10 mg/l | 7 (8 %) | 25 (8 %) |
| Score MASCC : | | |
| • ≥ 21 | 78 (88,6 %) | NA |
| • < 21 | 10 (11,4 %) | NA |
| NA : non applicable. | | |

ni en termes de proportion de patients chez qui un ou plusieurs germes ont été mis en évidence (P = 0,23). Le nombre d'épisodes avec documentation microbiologique est de 34 (38,6 %) pour les neutropénies fébriles et de 102 (31,9 %) pour les autres. Il y a 11 cas de bactériémie chez les patients neutropéniques. Les germes identifiés dans ce groupe sont très disparates et ne nous permettent pas de tirer de conclusion étant donné leur faible nombre. Il y a 43 cas de bactériémies chez les patients non

Tableau 4 : Examens paracliniques réalisés en salle d'urgences (nombre d'anormaux/ nombre de réalisés avec % d'anormaux).

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) | P |
|---|--------------------------------|------------------------------|-----------|
| Imagerie : | | | |
| Radiographie : | | | |
| • Radiographie thorax | 10/65 (15,4 %) | 64/178 (36 %) | < 0,00001 |
| • Abdomen à blanc | 0/2 (0 %) | 7/17 (41,2 %) | |
| Echographie : | | | |
| • Echo abdominale | 0/2 (0 %) | 8/11 (61,5 %) | |
| • Echo gynécologique | 0/0 (0 %) | 0/1 (0 %) | |
| • Echo divers | 0/0 (0 %) | 4/4 (100 %) | |
| Tomodensitométrie : | | | |
| • Thoracique | 0/0 (0 %) | 5/5 (100 %) | |
| • Abdominale | 1/1 (100 %) | 14/16 (87,5 %) | |
| • Rétropéritoine | 1/1 (100 %) | 0/0 (0 %) | |
| • Cérébrale | 0/0 (0 %) | 0/3 (0 %) | |
| Microbiologie : | | | |
| • Frottis de gorge | 5/35 (14,3 %) | 6/33 (18,2 %) | 0,89 |
| • Aspiration nasopharyngée | 2/13 (15,4 %) | 12/30 (40 %) | |
| • Examen microscopique urines | 17/76 (22,4 %) | 26/191 (13,6 %) | |
| • Ponction (divers) | 1/1 (100 %) | 6/8 (75 %) | |
| • Frottis de plaie | 2/6 (33,3 %) | 10/26 (38,5 %) | |
| • Expectoration | 4/9 (44,4 %) | 6/35 (17,1 %) | |
| • Frottis vaginal | 0/1 (0 %) | 0/1 (0 %) | |
| • Coproculture | 0/9 (0 %) | 4/20 (20 %) | |
| • Hémoculture | 11/85 (12,9 %) | 43/280 (15,4 %) | |
| • Culture matériel | 0/0 (0 %) | 2/3 (66,7 %) | |
| • Sérologies | 0/2 (0 %) | 2/13 (15,4 %) | |
| • PCR virales | 1/2 (50 %) | 3/8 (37,5 %) | |
| • Recherche Ag <i>Legionella</i> (urines) | 0/0 (0 %) | 1/10 (10 %) | |
| Ag : antigène. | | | |

neutropéniques. Les germes les plus fréquents dans ce groupe sont l'*Escherichia coli* (34,9 %), le staphylocoque coagulase-négative (14 %) et le *Streptococcus pneumoniae* (11,6 %).

Le diagnostic initial établi en salle d'urgences est

décrit dans le tableau 5. Il s'agit d'une infection focalisée dans la majorité des cas pour les deux groupes (61,4 % chez les neutropéniques et 67,3 % chez les autres). Le foyer principal pour les neutropéniques est ORL/bucco-dentaire tandis qu'il est respiratoire pour les autres.

En ce qui concerne le traitement instauré en fin de consultation (tableau 6), les deux groupes ont en majorité bénéficié d'une antibiothérapie mais de manière significativement plus élevée ($P < 0,00001$)

Tableau 5 : Diagnostic en salle d'urgences.

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Infection avec foyer : | 54 (61,4 %) | 214 (67,3 %) |
| • Infection respiratoire | 12 (22,2 %) | 66 (30,8 %) |
| • Infection cutanée | 4 (7,4 %) | 29 (13,6 %) |
| • Infection ORL ou bucco-dentaire | 21 (38,9 %) | 17 (7,9 %) |
| • Infection urinaire | 8 (14,8 %) | 30 (14 %) |
| • Infection digestive | 5 (9,3 %) | 32 (15 %) |
| • Infection DAVI | 1 (1,9 %) | 4 (1,9 %) |
| • Infection articulaire | 0 (0 %) | 2 (0,9 %) |
| • Péricardite | 0 (0 %) | 1 (0,5 %) |
| • Collection surinfectée | 0 (0 %) | 7 (3,3 %) |
| • Virose | 3 (5,6 %) | 26 (12,1 %) |
| Infection sans foyer | 33 (37,5 %) | 0 (0 %) |
| Cause non infectieuse | 1 (1,1 %) | 22 (6,9 %) |
| Fièvre d'origine indéterminée | 0 (0 %) | 82 (25,8 %) |

DAVI = dispositif d'accès intraveineux.
Il y a 2 consultations pour les non neutropéniques pour lesquelles nous n'avons pas de données concernant le diagnostic en salle d'urgences. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 318 consultations.

Tableau 6 : Traitement instauré en salle d'urgences.

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) | P |
|---|--------------------------------|------------------------------|-----------|
| Type de traitement : | | | < 0,00001 |
| • Antibiothérapie | 83 (94,3 %) | 201 (63,2 %) | |
| • Autre | 5 (5,7 %) | 117 (36,8 %) | |
| Voie d'administration des antibiotiques : | | | 0,036 |
| • Orale | 43 (51,8 %) | 77 (38,3 %) | |
| • Intraveineuse | 40 (48,2 %) | 124 (61,7 %) | |

pour le groupe des neutropénies fébriles. Les antibiotiques ont été administrés à parts égales par voie orale (51,8 %) ou intraveineuse (48,2 %) chez les patients neutropéniques. Pour les autres patients, ils ont surtout été administrés par voie intraveineuse (61,7 %). La différence entre les deux groupes étant significative ($P = 0,036$).

L'évolution des patients est résumée dans le tableau 7. Pour les deux groupes, la majorité des consultations a abouti à une hospitalisation avec une différence significative en faveur des neutropéniques ($P < 0,0005$). Il s'agit de 80 hospitalisations pour le groupe des neutropénies fébriles dont 4 aux soins intensifs. Pour l'autre groupe, il y a eu 223 hospitalisations dont 11 aux soins intensifs. Aucun des patients hospitalisés aux soins intensifs n'est décédé. En ce qui concerne les patients hospitalisés en salle, 6 (7,6 %) sont décédés dans le groupe des neutropéniques (4 suite à l'infection initiale, 1 suite au cancer et 1 suite à une autre cause) et 18 (8,1 %) sont décédés dans l'autre groupe (6 suite à l'infection initiale, 7 suite au cancer et 5 suite à une autre cause). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour chacune des causes de décès.

Le diagnostic final établi en fin d'hospitalisation est une infection dans la majorité des cas pour les deux groupes. Pour les patients neutropéniques, il y a 31 infections microbiologiquement documentées (53,4 %) dont 9 avec hémocultures positives (29 %), et 27 infections cliniquement documentées (46,6 %). Le foyer principal pour les infections microbiologiquement

Tableau 7 : Evolution des patients.

| | Neutropénies fébriles (N = 88) | Non neutropéniques (N = 320) | P |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------|
| Destination : | | | < 0,0005 |
| • Domicile | 8 (9,1 %) | 82 (25,6 %) | |
| • Hospitalisation : | | | |
| - Salle | 76 (86,4 %) | 212 (66,3 %) | |
| - Soins intensifs | 4 (4,5 %) | 11 (3,4 %) | |
| • Sortie exigée | 0 (0 %) | 12 (3,8 %) | |
| • Transfert | 0 (0 %) | 3 (0,9 %) | |
| Médiane durée d'hospitalisation | 6 (1-90) | 7 (1-92) | |
| Evolution en fin d'hospitalisation : | | | |
| • Domicile | 73 (92,4 %) | 196 (87,9 %) | |
| • Décès | 6 (7,6 %) | 18 (8,1 %) | |
| • Transfert | 0 (0 %) | 9 (4 %) | |

Nous n'avons pas de données concernant l'évolution en fin d'hospitalisation d'un des patients neutropéniques. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 79 hospitalisations.

documentées est urinaire tandis qu'il est ORL/bucco-dentaire pour les infections cliniquement documentées. En ce qui concerne les patients non neutropéniques, il y a 82 infections microbiologiquement documentées (53,9 %) dont 36 avec hémocultures positives (43,9 %), et 70 infections cliniquement documentées (46,1 %). Le foyer principal pour les infections microbiologiquement documentées est également urinaire tandis qu'il est respiratoire pour les infections cliniquement documentées.

Les différents diagnostics finaux sont décrits dans les tableaux 8 et 9.

Nous avons ensuite regardé quelle était la concordance entre les diagnostics initiaux et finaux. Sur l'ensemble des 303 patients hospitalisés, la concordance entre le diagnostic clinique initial et le diagnostic en fin d'hospitalisation est de 56,1 %. Pour le groupe des neutropénies fébriles, 50 % des diagnostics finaux sont en accord avec le diagnostic clinique initial. Pour le reste des patients, 58,3 % des diagnostics finaux sont en accord avec le diagnostic clinique initial.

En ce qui concerne les patients qui n'ont pas été hospitalisés, nous nous sommes intéressés au résultat des hémocultures qui avaient été prélevées en salle d'urgences ainsi qu'à leur évolution dans la semaine qui a suivi. Sur les 8 patients neutropéniques rentrés à domicile, aucun n'avait d'hémoculture positive. De même, aucun n'est décédé endéans la semaine. Sur les 82 patients non neutropéniques rentrés à domicile, 4 avaient une hémoculture prélevée en salle d'urgences positive. La moitié a été hospitalisée endéans les

2 jours avec une bonne évolution par la suite. L'autre moitié était sous antibiotiques par voie orale à la maison, n'a pas été hospitalisée et a bien évolué. Sur ces 82 patients, aucun n'est décédé endéans la semaine.

Nous avons évalué pour l'ensemble des consultations le recours à un médecin généraliste avant la visite aux urgences : il était de 6,8 % (N = 6) pour le groupe des neutropénies fébriles et de 9,7 % (N = 31) pour les autres. Pour nous aider dans l'interprétation de ces données, nous nous sommes également intéressés à l'heure d'arrivée à l'hôpital des patients. Dans les deux groupes, la majorité des patients se sont présentés aux urgences entre 7 h et 15 h 30.

DISCUSSION

Dans une étude effectuée dans le service d'urgences d'un hôpital cancérologique, nous avons observé que 20 % des consultations pour fièvre correspondaient à une neutropénie fébrile. Une plainte focalisée ou un signe physique était présent dans la majorité des cas. Une forte majorité (88 %) des patients neutropéniques a été évaluée à faible risque de complications sérieuses et un peu plus de la moitié a été traitée par une antibiothérapie orale. Il n'y a eu que peu de patients avec une fièvre nue. On retrouve un grand nombre de femmes avec une néoplasie mammaire avec une prédominance des tumeurs localisées, s'expliquant par la fréquence élevée des chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes pour cette tumeur dans notre institution.

Tableau 8 : Diagnostic en fin d'hospitalisation pour les neutropénies fébriles (N = 80).

| Infection : | 58 (72,5 %) | | |
|-------------------------------|---|---------------------------|--|
| | Microbiologiquement documentée 31 (53,4 %) | Hémoculture + 9 (29 %) | Cliniquement documentée 27 (46,6 %) |
| • Respiratoire | 8 (25,8 %) | 2 (22,2 %) | 6 (22,2 %) |
| • Digestive | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 2 (7,4 %) |
| • Cutanée | 2 (6,5 %) | 0 (0 %) | 2 (7,4 %) |
| • ORL ou bucco-dentaire | 1 (3,2 %) | 1 (11,1 %) | 12 (44,4 %) |
| • Urinaire | 11 (35,5 %) | 0 (0 %) | 1 (3,7 %) |
| • DAVI | 2 (6,5 %) | 1 (11,1 %) | 0 (0 %) |
| • Bactériémie isolée | 4 (12,9 %) | 4 (44,4 %) | 0 (0 %) |
| • Collection surinfectée | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| • Péricardite | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| • Mixte | 2 (6,5 %) | 1 (11,1 %) | 0 (0 %) |
| • Virose | 1 (3,2 %) | 0 (0 %) | 4 (14,8 %) |
| Cause non infectieuse | 0 (0 %) | | |
| Fièvre d'origine indéterminée | 22 (27,5 %) | | |

Tableau 9 : Diagnostic en fin d'hospitalisation pour les non neutropéniques (N = 223).

| Infection : | 152 (68,2 %) | | |
|-------------------------------|---|------------------------------|--|
| | Microbiologiquement documentée 82 (53,9 %) | Hémoculture + 36 (43,9 %) | Cliniquement documentée 70 (46,1 %) |
| • Respiratoire | 14 (17,1 %) | 2 (5,6 %) | 38 (54,3 %) |
| • Digestive | 8 (9,8 %) | 5 (13,9 %) | 9 (12,9 %) |
| • Cutanée | 10 (12,2 %) | 3 (8,3 %) | 8 (11,4 %) |
| • ORL ou bucco-dentaire | 2 (2,4 %) | 0 (0 %) | 4 (5,7 %) |
| • Urinaire | 19 (23,2 %) | 6 (16,7 %) | 6 (8,6 %) |
| • DAVI | 7 (8,5 %) | 6 (16,7 %) | 0 (0 %) |
| • Bactériémie isolée | 13 (15,9 %) | 13 (36,1 %) | 0 (0 %) |
| • Collection surinfectée | 1 (1,2 %) | 0 (0 %) | 4 (5,7 %) |
| • Péricardite | 1 (1,2 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| • Mixte | 1 (1,2 %) | 1 (2,8 %) | 0 (0 %) |
| • Virose | 6 (7,3 %) | 0 (0 %) | 1 (1,4 %) |
| Cause non infectieuse* | 37 (16,6 %) | | |
| Fièvre d'origine indéterminée | 34 (15,2 %) | | |

* Progression ou récurrence néoplasique, fièvre paranéoplasique, post chimiothérapie, embolie pulmonaire, colite radique, poussée de maladie de Crohn, péritonite chimique.

Les patients neutropéniques fébriles constituent une population hétérogène^{2,7} dont le risque de complications sérieuses peut être appréhendé au moyen du score MASCC : patients à faible risque (score MASCC \geq 21) et ceux à haut risque (score MASCC $<$ 21) de complications sérieuses ou de décès. Les patients à faible risque représentent au moins deux tiers des patients en neutropénie fébrile¹⁴. C'est ce que nous trouvons dans nos résultats avec une large prédominance des patients à faible risque (88,6 %). Ce score constitue un des moyens permettant de choisir la voie d'administration de l'antibiothérapie^{4,14}. En effet, un patient avec un score MASCC élevé sera le plus souvent candidat à une administration orale³ des antibiotiques pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indications à cette voie (troubles de la déglutition, nausées, vomissements, mucosite, intolérance à l'antibiothérapie orale). Ce haut taux de scores MASCC élevés peut expliquer la part importante de patients neutropéniques traités par antibiothérapie orale. Dans le groupe des patients à faible risque, 52,6 % ont été traités par voie orale.

Nous constatons qu'il semble y avoir eu moins d'imagerie réalisée chez les patients neutropéniques que chez les autres. Ceci peut sans doute s'expliquer partiellement par le fait qu'il n'y a que la radiographie de thorax qui soit recommandée dans le bilan initial de la neutropénie fébrile^{1,4,15}. Par contre, le recours aux examens microbiologiques ne met pas en évidence de différence significative de documentation entre les deux groupes. Un germe causal n'a pu être mis en évidence

chez environ un tiers des patients. La majorité de nos cas de neutropénie fébrile reste donc microbiologiquement non documentée, comme c'est décrit dans la littérature^{4,5,8}.

Nous constatons le peu de recours au médecin généraliste dans nos deux groupes de patients. Différentes explications peuvent être avancées. Premièrement, surtout en milieu urbain, le patient pris en charge par un oncologue a tendance à perdre de vue son généraliste¹⁶. Quand un problème survient, l'oncologue adresse le patient à un autre spécialiste de l'hôpital plutôt qu'à son généraliste. De plus, souvent, l'oncologue lui aura conseillé de se présenter dans un service d'urgences hospitalier dès l'apparition de fièvre. Deuxièmement, tout dépend de l'heure d'apparition de la fièvre. En effet, contacter son généraliste en fin de soirée ou au milieu de la nuit n'est pas chose simple. Il faut également qu'il lui soit possible d'avoir accès à un laboratoire, ce qui n'est pas possible à toute heure du jour et de la nuit. Troisièmement, les patients en cours de chimiothérapie sont bien informés du risque de neutropénie et, de ce fait, savent qu'il est nécessaire qu'une analyse sanguine soit réalisée très rapidement. S'ils pensent qu'il sera impossible à leur généraliste ou au médecin de garde d'en obtenir le résultat rapidement, ils préfèrent se rendre directement à l'hôpital. Il faut cependant tenir compte que nous ne connaissons pas le nombre de patients ayant consulté leur médecin généraliste pour fièvre et ne s'étant pas ensuite rendus à l'hôpital.

Le score MASCC est l'un des moyens qui pourrait nous permettre d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge ambulatoire lors d'un épisode de neutropénie fébrile ou, du moins, ceux qui pourraient bénéficier d'une sortie précoce de l'hôpital avec un suivi rapproché à domicile par le médecin généraliste. Mais pour pouvoir envisager ce type de solutions, plusieurs conditions doivent être remplies comme suggéré par Klastersky et coll.⁷ : le patient doit être cliniquement stable, il ne doit pas habiter seul, il doit pouvoir faire appel à tout moment à un service médical d'urgences. Il doit être compliant tant au niveau du traitement que de la surveillance que sa situation impose^{2,3}. Le fait de pouvoir envisager une sortie précoce de l'hôpital suivie par une surveillance rapprochée à domicile est favorable non seulement sur le plan économique mais également en termes de qualité de vie du patient^{1,3,7}.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a encore validé la prise en charge exclusive par le médecin généraliste d'une neutropénie fébrile. Toutefois, le médecin généraliste doit pouvoir mettre en évidence cette situation et, éventuellement, en entamer la prise en charge en attendant de pouvoir référer le patient à un centre hospitalier.

Notre travail nous a conduits à élaborer un algorithme (figure) qu'il conviendra de valider. La première chose à faire est de déterminer si le patient est neutropénique au moyen d'un prélèvement de sang dont il faut pouvoir obtenir les résultats très rapidement. Si ce résultat semble impossible à obtenir rapidement pour des raisons horaires, techniques ou autres, ou si l'état général ou hémodynamique du patient est altéré, il convient de le référer immédiatement à un service d'urgences hospitalier afin qu'une prise en charge adéquate soit débutée dans les plus brefs délais. Si le taux de neutrophiles peut être obtenu rapidement et que le patient est effectivement neutropénique, il convient également de le référer sans attendre à un service d'urgences hospitalier afin qu'y soient effectués tous les prélèvements microbiologiques nécessaires

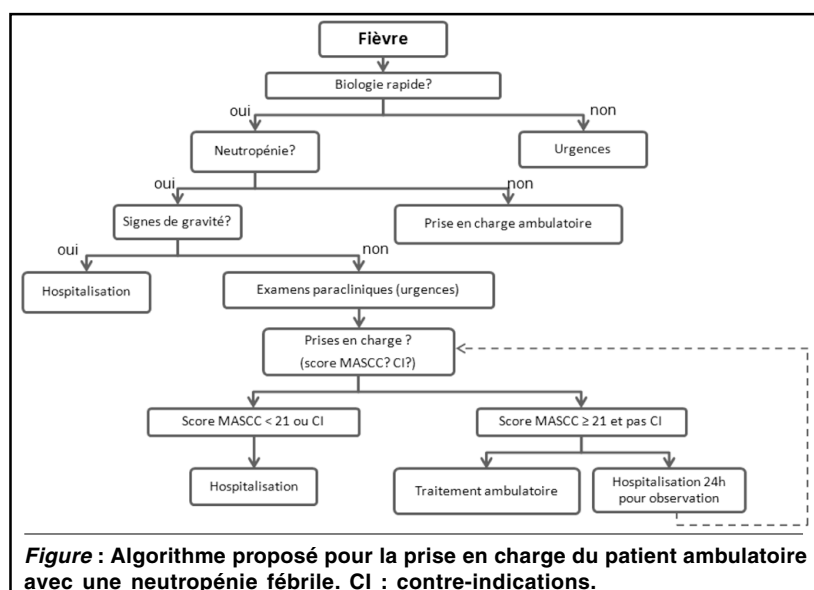
(y compris des hémocultures périphériques et via les éventuels dispositifs d'accès veineux présents) ainsi que l'imagerie pertinente (il s'agira essentiellement d'une radiographie de thorax). Après une anamnèse et un examen physique soigneux et une fois les examens complémentaires réalisés, la décision du type et du mode d'administration de l'antibiothérapie sera prise à l'aide, notamment, du score MASCC. Toutefois, il ne faut pas oublier que ce score ne constitue actuellement qu'une aide dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'une sortie précoce de l'hôpital ou éventuellement d'un traitement ambulatoire. Il n'est pas démontré à l'heure actuelle qu'il soit suffisant pour prendre la décision d'un traitement ambulatoire. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir envisager cette solution.

En général, le patient sera alors hospitalisé pour une durée de minimum 24 h d'observation avant d'être, éventuellement, autorisé à regagner son domicile avec des antibiotiques par voie orale et sous une surveillance étroite qui peut être effectuée soit par l'institution, soit par le médecin généraliste. Cette surveillance peut consister en un contrôle de la température par le patient toutes les 6 h, en une prise de sang tous les 2 jours pour contrôler le taux de neutrophiles et en un contact téléphonique le reste du temps pour s'assurer de la bonne évolution du patient ainsi que de la bonne tolérance du traitement et ce jusqu'à 5 jours consécutifs d'apyrexie. Le patient reçoit également des instructions claires dans le but de se représenter dans un service d'urgences hospitalier si son état général se détériore ou s'il développe des symptômes sérieux. L'antibiothérapie empirique orale recommandée en cas de retour à domicile précoce est une combinaison d'amoxicilline-acide clavulinique et de ciprofloxacine ou, plus récemment, une monothérapie par moxifloxacine^{3,5,17}.

En conclusion, notre étude montre que chez ces patients, la neutropénie fébrile est fréquente et qu'elle est associée à un faible risque dans la majorité des cas. Dans ce cas, on envisage de plus en plus régulièrement une prise en charge ambulatoire ou, du moins, une sortie précoce d'hospitalisation en cas de neutropénie fébrile évaluée à faible risque de complications. Dans ce contexte, le médecin généraliste a un rôle important et pour l'aider dans cette prise en charge, nous proposons un algorithme qui devra être validé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biron P, Fuhrmann C, Escande MC *et al.* : Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. Bull Cancer 1998 ; 85 : 695-711
2. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ : Oncologic emergencies : diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006 ; 81 : 835-48
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP *et al.* : 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2003 ; 34 : 730-51



4. Samphao S, Eremin JM, Eremin O : Oncological emergencies : clinical importance and principles of management. Eur J Cancer Care (Engl) 2010 ; 19 : 707-13
5. Herbrecht R : Prise en charge de l'épisode fébrile chez le patient neutropénique. Presse Med 1998 ; 27 : 1306-8
6. Higdon ML, Higdon JA : Treatment of oncologic emergencies. Am Fam Physician 2006 ; 74 : 1873-80
7. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A *et al.* : Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4129-34
8. Perrone J, Hollander JE, Datner EM : Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. J Emerg Med 2004 ; 27 : 115-9
9. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM *et al.* : Cancer-associated neutropenic fever : clinical outcome and economic costs of emergency department care. Oncologist 2007 ; 12 : 1019-26
10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ : Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966 ; 64 : 328-40
11. Klastersky J, Paesmans M : Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. Support Care Cancer 2007 ; 15 : 477-82
12. Klastersky J : Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis 2004 ; 39 (Suppl 1) : S32-7
13. Di MM, Perrone F, Chiodini P *et al.* : Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1377-82
14. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB *et al.* : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3038-51
15. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ *et al.* : Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2283-9
16. Forget F : Place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients cancéreux en 2008 ? Revue Médecine Générale 2008 ; 253 : 202-9
17. Sebban C, Dussart S, Fuhrmann C *et al.* : Oral moxifloxacin or intravenous ceftriaxone for the treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients suitable for early hospital discharge. Support Care Cancer 2008 ; 16 : 1017-23

Correspondance et tirés à part :

J.-P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Service des Soins Intensifs & Oncologie Thoracique
 Centre des Tumeurs de l'ULB
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail: sculier@bordet.be

Travail reçu le 27 septembre 2010 ; accepté dans sa version définitive le 14 janvier 2011.

Annexe : Score MASCC¹⁴.

| Caractéristiques | Poids |
|---|-------|
| 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 des symptômes modérés | 3 |
| Patient qui vient consulter à l'hôpital (non hospitalisé) | 3 |
| Age < 60 ans | 2 |
| TOTAL (compris entre 0 et 26) | |

- La présence de symptômes associés à la neutropénie fébrile fait référence au statut clinique général du patient. Elle sera évaluée selon l'échelle suivante :
 - o pas de symptômes (5 points) ;
 - o peu de symptômes (5 points) ;
 - o symptômes modérés (3 points) ;
 - o symptômes sévères (0 point) ;
 - o patient moribond (0 point).
- Maladie pulmonaire chronique obstructive signifie bronchite chronique obstructive, emphysème, diminution pathologique du FEV₁, nécessité d'oxygène et/ou de stéroïdes et/ou de bronchodilatateurs.
- Pas de déshydratation exigeant des fluides parentéraux : s'il n'y a aucun besoin d'hydrater le patient par une administration de fluides parentéraux.
- Infection fongique préalable signifie une infection fongique démontrée ou initiation d'un traitement empirique pour traiter une infection fongique suspectée.

Les points attribués à la variable " neutropénie fébrile " ne sont pas cumulatifs.