

## Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 4 juin 2019

Par Sophie JOUSSAIN

Née le 29 juin 1989 à Limoges

**Parcours de soins du patient en neutropénie fébrile sous  
chimiothérapie pour hémopathie maligne :  
Rôle du médecin généraliste**

Thèse dirigée par M. le Docteur Stéphane Moreau

Examineurs :

M. le Professeur Arnaud JACCARD .....Président

M. le Docteur Stéphane MOREAU .....Directeur de thèse

M. le Professeur Daniel BUCHON .....Juge

M. le Professeur Jean-François FAUCHER .....Juge

M. le Docteur Philippe GARNIER .....Membre invité





## Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juin 2019

Par Sophie JOUSSAIN

Née le 29 juin 1989 à Limoges

**Parcours de soins du patient en neutropénie fébrile sous  
chimiothérapie pour hémopathie maligne :  
Rôle du médecin généraliste**

Thèse dirigée par M. le Docteur Stéphane MOREAU

Examineurs :

M. le Professeur Arnaud JACCARD .....Président

M. le Docteur Stéphane MOREAU .....Directeur de thèse

M. le Professeur Daniel BUCHON .....Juge

M. le Professeur Jean-François FAUCHER .....Juge

M. le Docteur Philippe GARNIER .....Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 11 Octobre 2018

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE

<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE

<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE (surnombre jusqu'au 31-08-2019)
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES (surnombre jusqu'au 31-08-2019)
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

**BRIE** Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET  
STOMATOLOGIE (du 01-09-2018 au 31-08-2019)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BALLOUHEY** Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES** Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO** David

HEMATOLOGIE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

**DUMOITIER** Nathalie

(Responsable du département de Médecine  
Générale)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2019
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>BONNAUD</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DENIS</b> François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>GAINANT</b> Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOULIES</b> Dominique	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2020
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2019

## Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2018

### ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER) 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (fin de fonction au 01/09/19) 2 <sup>e</sup> contrat
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE 31/10/19 fin de fonctions définitive
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE 02/05/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>TALLA</b> Perrine	BIOLOGIE CELLULAIRE 06/11/20 1 <sup>er</sup> contrat

## CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT 16/11/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRIE 08/01/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE (délégation pour mission d'étude pour 1 an) 31/10/19 fin de fonctions définitive
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE 30/04/19
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (à compter du 02/05/17)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>EVARD</b> Bruno	REANIMATION 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat

<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE ( pédiatrie) 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>GUTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>LACOSTE</b> Marie	MEDECINE INTERNE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE 01/09/19 fin de fonctions définitive
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>LEHMANN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE 31/10/19 2 <sup>e</sup> contrat
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>ORLIAC</b> Hélène	RADIOTHERAPIE 30/04/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>ORSONI</b> Xavier	UROLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE 31/10/19 1 <sup>er</sup> contrat
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE 31/10/20 1 <sup>er</sup> contrat
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI) 31/08/19 fin de fonctions définitive

**SALLE** Henri NEUROCHIRURGIE 31/10/19 2<sup>e</sup> contrat

**SANGLIER** Florian RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE 31/10/19  
1<sup>er</sup> contrat

**SIMONNEAU** Yannick PNEUMOLOGIE 31/10/20 1<sup>er</sup> contrat

**TRICARD** Jérémy CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE  
31/10/20 1<sup>er</sup> contrat

**VAIDIE** Julien HEMATOLOGIE CLINIQUE 31/10/20 1<sup>er</sup> contrat

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE**

**VITALE** Gaetano CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE  
01/05/19

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**CARLESSO-CROUZIL** Olivia 31/10/20 1<sup>er</sup> contrat

**SEVE** Léa 31/10/19 1<sup>er</sup> contrat

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**LERAT** Justine O.R.L. (du 01/05/16 au 31/10/20)

**MATHIEU** Pierre-Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE (du 01/05/16 au 31/10/20)

*Je dédie ce travail à mes grands-parents,  
Roger et Jacqueline partis trop tôt.  
« Ça c'est zéro »*

*« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir, mais de le rendre possible »  
Antoine de Saint-Exupéry*

## Remerciements

---

**À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE**  
**Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD**

**Chef du service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire**  
**Professeur des Universités d'Hématologie Clinique et de Transfusion**  
**Praticien Hospitalier**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude. Que cette thèse soit le témoignage de mon profond respect.

## **À NOTRE DIRECTEUR ET JUGE**

**Monsieur le Docteur Stéphane Moreau**

**Praticien Hospitalier**

**Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire du CHU de Limoges**

Merci d'avoir occupé la rude tâche de directeur de thèse durant ces quelques mois. Je vous suis reconnaissant pour votre patience durant la rédaction de ce travail. Je n'ai pas eu l'honneur de travailler dans le service d'hématologie, mais j'ai eu le plaisir de suivre votre enseignement de soins palliatifs durant l'internat. Votre parcours m'a inspiré, ainsi que votre humanité et votre professionnalisme. Pour vos enseignements et pour l'honneur que vous me faites à diriger ce travail, je vous suis extrêmement reconnaissant.

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE**  
**Monsieur le Professeur Daniel BUCHON**

**Professeur des Universités de Médecine Générale**  
**Département de Médecine Générale de la faculté de Médecine de Limoges**

Vous avez accepté de siéger dans mon jury de thèse et de juger ce travail. Vous avez suivi notre cursus tout au long de ces années, et vous nous avez délivré un enseignement de qualité. En cela, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE**  
**Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER**

**Chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales**  
**Professeur des Universités de Maladies Infectieuses et Tropicales**  
**Praticien Hospitalier**

Vous avez accepté de prendre part à mon jury de thèse. Vous m'avez mise en confiance en me disant que l'on apprend toujours « quelque chose » grâce à une thèse. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance.

## **À MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE GARNIER**

**Médecin Généraliste en pré-retraite  
Médecin remplaçant de Cure Thermale  
Néo euskadien**

Merci Philippe d'avoir accepté de participer à cette soutenance. Je suis convaincue que tu porteras avec honneur et élégance la toge d'invité.

Je retiens tes envolées lyriques sur ce beau métier de médecin généraliste.  
Izan ontsa !

## **Aux personnes rencontrées au cours de mes études,**

**Au service de SSR Oncologie-Hématologie de Rebeyrol**, à toute sa formidable équipe, qui m'a accueillie au début de mon internat, j'espère un jour avoir le plaisir de travailler dans un tel service. Un grand merci à **Martine** qui m'a aidé dans la mise en page de mon mémoire.

**Au service de Soins Palliatifs de l'Hôpital Joseph Ducuing à Toulouse**, et au Dr Claire Chauffour-Ader, grâce à qui j'ai effectué mon stage de DU de Soins Palliatifs.

**Au service de Médecine Interne A du CH de Saint Junien, aux Dr Thuillier, Dr Meynard, Dr Papaïconomou**, l'équipe paramédicale, merci de m'avoir accueillie dans votre univers pendant ces quelques mois.

**Au CH de Brive-la-Gaillarde, Services d'Urgences et de Pédiatrie** où j'ai réalisé une année de mon internat. J'ai apprécié l'ambiance conviviale qui règne dans cet hôpital.

**Aux médecins du stage praticien niveau I** : Les **Docteurs Philippe Jardel** au Dorat, **Chrystelle Martin** et toute sa famille à Cussac, **Pierre Delage**, sa femme et leurs enfants à Nexon, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir confié vos patientèles.

**Au Docteur Claire De Staute**, ma tutrice de Médecine Générale, merci de ton aide dans la rédaction de mon portfolio et mémoire de D.E.S de médecine générale.

**Aux Professeurs Vergne-Salle, Tubiana-Mathieu, Bordessoule**, du CHU de Limoges et **Professeur Fizzazi** de l'Institut de Gustave Roussy de m'avoir ouvert les portes de vos enseignements complémentaires. J'ai pu compléter mes connaissances grâce à vos formations.

**À mes anciens co-internes** du SSR O-H Maud, Cécile, des urgences de Brive Jonathan, Philippe, Manon, de Pédiatrie à Brive Peter, Florian, et Marie.

**Aux personnes du SIMÉ** qui m'ont aidé dans le recueil des données informatiques de ma thèse.

**À mes proches,**

**À mes parents,**

Merci à vous, qui m'avez donné le goût et la motivation pour la médecine. Vous m'avez soutenu durant ces longues années d'études, ces multiples examens. J'ai toujours pu compter sur votre présence, dans les moments forts comme dans les doutes. Vous m'avez permis d'être la personne que je suis.

Votre soutien m'est précieux.

**À ma mère,**

Tu es pour moi un modèle exemplaire, par ta force, ta douceur, ton professionnalisme, ton charisme. Même s'il m'est parfois difficile de couper le cordon... promis je ferai enfin ma vie (mimimimi) !

**À mon père,**

Tu m'as transmis le goût pour la médecine générale. Tu as toujours su trouver les mots (ou pas) pour me motiver durant mes études.

**À mon frère,**

Merci pour tous nos moments de rigolade, nos rires aux éclats, les Chewbaca-songs. Tu as trouvé ton équilibre tant sur le plan professionnel que personnel, la musique, La Brandouille, Delphine. Je suis fière d'être ta petite soeur.

Je vous aime.

**À la famille Joussain,**

Je n'oublie pas les réunions de famille, les Noël « c'est chez qui cette année ? », les descentes de la Vézère, le Pyla, à mes cousin(e)s Guillaume (et sa femme Oriana), Alice (et son mari Morgan <3), Victor, Clara (et Paul), Clémentine, Louisa, Elena, et à ma petite cousine Maxine. Merci Cathy & Jean-Mi de m'héberger lors de mes déplacements à Objat.

**À ma tante Tatane, et Marie que j'adore.**

**À Olivier, de Mortemart.**

**À ma cousine Alice,** qui me connaît trop, je te félicite pour ta récente installation en libéral, et sois sûre que je te confierai mes patients si nécessaire. special thanks.

**À mes amis,**

**À Claire,**

Mon amie de la dentisterie du 63, « mon gros paquet », merci d'avoir été là pour moi dans la rédaction de ma thèse. Je suis toujours heureuse de passer du temps avec toi. Je repense à nos descentes du Mont Vallon. Même si ton cerveau est telle une passoire, tu seras un merveilleux dentiste ! Bises à la famille, Jef, Catherine, Jeanne et Vincent.

**À mes amies (trop) lointaines, Marion et Samia,**

Mes copines de promo, je suis contente de vous avoir, même si nous sommes séparées par les distances je pense bien à vous. À quand notre prochain voyage en Gwada ?

**À Marine, Docteur Pugibet,**

Ma poule, je t'adresserai mes patientes fibromyalgiques, ainsi que mes cas rhumatologiques. Merci d'être là pour moi, ton amitié m'est précieuse. « Tu m'vois, tu m'vois plus, tu m'vois un peu, tu m'vois plus ! ».

**À Marine B,**

Mon amie du lycée, j'admire ton parcours, j'espère que nous continuerons nos soirées sushis et films Girly, au pire, nous ferons une coloc' de vieilles filles aigries entourées de chats.

**Aux copines de médecine,**

**Hélène**, qui m'a accueillie et m'a permis de peaufiner ma thèse sur son île paradisiaque à coup de rhum cahouète, de rando aux pitons et de samoussas.

**Mathilde** et ses deux mains gauches (boutade !) **Kathy** et sa gentillesse, **Sarah** et son élégance, **Natella** et sa classe en talons, **Rebecca** et sa récente interview pour le dépistage du CCR (belle imitation de Jean Dujardin !), tous nos petits trips, les soirées debriefing, quel plaisir !

« l'Amsterdam quand même »

**À Marie,**

Fière de t'avoir rencontrée en pédiatrie à Brive, je pense à nos bons moments. Je t'appelle en cas d'obstacle médico-légal ou d'hospitalisation d'office, c'est selon.

« Merci beaucoup Mèdème »

**À Polo la menace, Polo l'arsouille, Polo la Nouille, Polo l'Embrouille.**

J'espère que nous travaillerons de nouveau ensemble dans un futur proche.

« Dab/Sirène/Rodriiiiiiguez »

**À Beauchoux du 23,**

Inconditionnel fan de Star Wars, du Muppets Show. À nos apéro déconnades avec Pierre, parce que tu ris à toutes nos blagues (même les moins drôles). J'admire ta détermination pour t'être lancé dans de nouvelles longues études.

### **À Catha,**

Que je connais depuis ses études « d'épicier », jusqu'à sa sixième année de médecine. Tu seras bientôt double docteur, la classe. Merci pour ces soirées durant l'externat et les BBQ à l'étang.

### **À Zoé & Clara,**

Mes amies d'enfance que j'apprécie toujours autant. Vous avez suivi mon parcours, depuis la maternelle. Même si parfois vous vous êtes demandé comment je tenais le coup, nos retrouvailles m'ont souvent donné la force d'avancer.

### **À Margaux,**

Pas plus haut que trois trognons de pommes, depuis nos soirées devant Fort Boyard en noir&blanc dans la caravane à Saint Pardoux après les journées de ski jusqu'au road trip de la West Coast à Laguna Beach. Je t'appelle pour construire ma maison de rêve et me faire un service en céramique unique.

Sacrilège,

J'ai omis **Antoine ?** Mais c'est une catastrophe !

Je te remercie de m'avoir aidé dans la relecture de cette thèse. « Bismilah »

**Ainsi qu'à tous ceux que j'oublie.**

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Introduction .....	30
I. Généralités.....	32
I.1. Hémopathies malignes .....	32
I.1.1. Rappels.....	32
I.1.1.1. Syndromes myéloprolifératifs chroniques .....	33
I.1.1.2. Syndromes lymphoprolifératifs .....	35
I.1.1.3. Leucémies aiguës .....	37
I.1.1.4. Syndromes myélodysplasiques.....	37
I.1.2. Epidémiologie des hémopathies malignes.....	38
I.1.2.1. Incidence .....	38
I.1.2.2. Survie nette .....	39
I.1.2.3. Mortalité.....	39
I.1.3. Les principales complications dans la prise en charge des hémopathies malignes .....	40
I.1.3.1. Les urgences révélatrices des hémopathies malignes.....	40
I.1.3.2. Les principaux effets secondaires des thérapies anti-cancéreuses pour HM ..	41
I.1.3.2.1. Essor des thérapies orales en cancérologie.....	41
I.1.3.2.2. Effets secondaires communs des traitements anti-cancéreux .....	42
I.2. Neutropénie Fébrile .....	43
I.2.1. Définitions .....	43
I.2.2. Facteurs de risque de neutropénie fébrile .....	44
I.2.3. Stratification du risque de complication de la neutropénie fébrile.....	45
I.2.3.1. Classification de Talcott .....	45
I.2.3.2. Score de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer .....	46
I.2.3.3. Limites des scores prédictifs .....	47
I.2.4. Etiologie des infections lors d'une neutropénie fébrile.....	47
I.2.4.1. Sources de bactériémies.....	47
I.2.4.2. Agents Infectieux.....	48
I.2.5. Recommandations de la prise en charge des neutropénies fébriles .....	51
I.2.5.1. Conseils aux patients en cas de fièvre en ambulatoire .....	51
I.2.5.2. Signes de gravité en cas de neutropénie fébrile en ambulatoire .....	52
I.2.5.2.1. Examen clinique .....	52
I.2.5.2.2. Bilan para clinique en ambulatoire.....	53
I.2.5.3. Recommandations antibiotique dans la neutropénie fébrile.....	53
I.2.5.3.1. Score de la MASCC à Bas risque $\geq 21$ .....	53
I.2.5.3.2. Score de la MASCC à haut risque $< 21$ .....	55
I.2.5.3.3. Durée de l'antibiothérapie.....	56
II. Matériel et Méthodes.....	58
II.1. Matériel.....	58
II.1.1. Type d'étude .....	58
II.1.2. Population d'étude .....	58
II.1.2.1. Critères d'inclusion .....	58
II.1.2.2. Critères de non inclusion.....	58
II.2. Méthodes.....	59
II.2.1. Objectif principal .....	59

II.2.2. Objectifs secondaires.....	59
II.2.3. Elaboration de la grille de recueil de données.....	59
II.2.3.1. Extraction informatique.....	59
II.2.3.2. Méthodologie du recueil de données.....	60
II.2.3.3. Description des données récoltées.....	60
III. Résultats.....	62
III.1. Flow-Chart.....	62
III.2. Description des données recueillies.....	63
III.2.1. Âge et sex-ratio.....	63
III.2.2. Origine des patients.....	63
III.2.3. Catégories socio-professionnelles.....	64
III.2.4. Aidant principal.....	65
III.2.5. Pathologie et traitement des patients étudiés.....	66
III.2.6. Parcours patient.....	67
III.2.7. Grade de la Neutropénie et score de la MASCC.....	68
III.2.8. Score de la MASCC en fonction de l'HM.....	69
III.2.9. Epidémiologie des épisodes de NF.....	69
III.2.10. Prescription initiale antibiotique.....	72
III.2.10.1. En ville.....	72
III.2.10.2. À l'hôpital.....	73
III.2.11. Durée de la neutropénie.....	73
III.2.12. Facteurs de croissance G-CSF.....	73
IV. Discussion.....	75
IV.1. Objectif principal.....	75
IV.2. Objectifs secondaires.....	79
IV.3. Forces et Faiblesses.....	81
IV.3.1. Forces.....	81
IV.3.2. Faiblesses.....	82
Conclusion.....	84
Références bibliographiques.....	86
Table des annexes.....	90
Serment d'Hippocrate.....	105

## Table des abréviations

---

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive  
CFU : Colony Forming Units  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants  
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines  
EORTC : European Organization of Research and Treatment of Cancer  
ESMO : European Society of Medical Oncology  
HAD : Hospitalisation À Domicile  
HDJ : Hospitalisation De Jour  
IDSA : Infectious Disease Society of America  
HM : Hémopathie Maligne  
LA : Leucémie Aiguë  
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique  
LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique  
LH : Lymphome de Hodgkin  
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique  
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer  
MG : Médecin Généraliste  
MM : Myélome Multiple  
NF : Neutropénie Fébrile  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
PS : Performans Statut  
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente  
SP : Soins Palliatifs  
TA : Tension Artérielle

## Table des illustrations

---

Figure 1. Schéma illustratif simplifié de la différenciation hématopoïétique.....	32
Figure 2. Translocation réciproque à l'origine du chromosome Philadelphie.....	34
Figure 3. Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes .....	34
Figure 4. Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B .....	36
Figure 5. Classification des médicaments anticancéreux (INCa).....	41
Figure 6. Flow-Chart de la prise en charge des neutropénies fébriles.....	57
Figure 7. Diagramme de flux des 57 patients inclus dans l'étude .....	62
Figure 8. Répartition de la population selon le sex-ratio .....	63
Figure 9. Répartition départementale des patients de l'échantillon .....	63
Figure 10. Répartition de la population selon la zone géographique de résidence définie par l'INSEE.....	64
Figure 11. Répartition de la population selon les catégories socio-professionnelles INSEE 2003 .....	64
Figure 12. Répartition de la population selon le type d'aidant principal .....	65
Figure 13. Répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne .....	66
Figure 14. Répartition de la population selon le type de traitement administré .....	66
Figure 15. Parcours patients en NF de la population étudiée .....	67
Figure 16. Répartition des patients en fonction du grade OMS de Neutropénie.....	68
Figure 17. Répartition des patients en fonction du score de la MASCC .....	68
Figure 18. Répartition des patients en fonction de leur HM et du score de la MASCC .....	69
Figure 19. Répartition des différentes étiologies des syndromes fébriles de la population étudiée .....	70
Figure 20. Répartition par familles bactériennes des épisodes de NF.....	70
Figure 21. Schéma du parcours de soins du patient sous chimiothérapie séquentielle .....	77
Figure 22. Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie .....	81

## Table des tableaux

---

Tableau 1. Grade OMS des Neutropénies.....	43
Tableau 2. Risque de complications graves et de décès selon le Modèle de Talcott <i>et al.</i> ...	45
Tableau 3. Score de la MASCC .....	46
Tableau 4. Évolution de la documentation bactérienne des NF dans les essais de l'EORTC entre 1973 et 1994 .....	50
Tableau 5. Répartition épidémiologique bactérienne des prélèvements des patients de l'échantillon ayant un score de la MASCC $\geq 21$ (18 patients).....	71
Tableau 6. Répartition épidémiologique bactérienne des prélèvements des patients de l'échantillon ayant un score de la MASCC $< 21$ (9 patients).....	72
Tableau 7. Antibiothérapie initiée en ambulatoire par le MG en fonction du score de la MASCC .....	72
Tableau 8. Antibiothérapie initiée à l'hôpital en fonction du score de la MASCC .....	73
Tableau 9. Comparaison épidémiologie bactérienne de l'étude avec les données de la littérature .....	80

## Introduction

---

La prise en charge et le traitement des hémopathies malignes (HM) ont fait l'objet ces dernières années de progrès considérables. Ces pathologies tendent désormais à devenir chroniques et l'espérance de vie des patients s'allonge.

Parallèlement, la modernisation de la Loi Santé de janvier 2016 promeut un virage ambulatoire de la médecine, et ce dans un souci d'économie de santé. La prise en charge des patients atteints d'HM sollicite de plus en plus le médecin généraliste (MG). Ainsi, il partage son action entre la prévention, le dépistage, l'annonce et le suivi des patients. Il est également impliqué dans la gestion des effets indésirables des traitements ainsi que les complications dues à l'hémopathie elle-même.

Le virage ambulatoire soutenu par le Plan Cancer 2014-2019(1) prévoit de préserver la continuité et la qualité de vie des patients, en assurant des prises en charge globales et personnalisées.

L'interface entre la médecine libérale et hospitalière est donc un enjeu essentiel pour permettre à tous les patients d'être d'abord traités de manière protocolaire dans le cadre hospitalier puis suivis à domicile. Les liens entre l'onco-hématologie et la MG sont nécessaires et indispensables à la qualité des soins.

En effet, un nouveau paradigme se dessine avec l'essor de traitements spécifiques administrés par voie orale, s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique actuel en onco-hématologie. Toutefois, un certain nombre de complications peuvent survenir chez les patients sous thérapie orale, imputable au médicament lui-même, à des interactions avec d'autres traitements ou à une observance non optimale.

C'est le cas des neutropénies fébriles (NF), événements redoutés par les praticiens, car source de décompensation de comorbidités préexistantes, voire de décès. L'hospitalisation de ces patients en NF est associée à une morbi-mortalité considérable et des coûts importants en santé publique.

Le maintien à domicile des patients en NF a pour avantages de préserver leur qualité de vie et de diminuer les coûts, mais il doit se faire en toute sécurité, du fait du risque accru de morbidité. Les infections bactériennes constituent la complication majeure au cours des neutropénies fébriles (NF) chimio-induites. Les impacts de la NF sont nombreux, tant pour le patient (qualité de vie, retard et/ou réduction de doses des chimiothérapies ultérieures) que sur l'économie de la santé par les recours hospitaliers qu'elle engendre. Entre 2010-2011, ces épisodes ont entraîné 13 559 séjours hospitaliers tous cancers confondus, soit un coût total de 53,2 millions pour l'Assurance Maladie(2).

Ce domaine est en pleine évolution ces dernières années avec la reconnaissance d'éléments pronostiques développés en majorité par des équipes Nord Américaines, tel le score de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Ceci renforce le rôle du MG et sa participation à la surveillance du patient durant l'intercure. Il doit pouvoir joindre les correspondants spécialistes à tout moment par téléphone. Cette implication du MG doit être renforcée par une formation préalable dans le domaine hématologique.

En ville, le médecin généraliste (MG) reste un des premiers soignants prenant en charge ce type de complication. Il joue un rôle pivot dans l'articulation entre la médecine de ville, l'hôpital et l'hématologue ou l'oncologue référent.

Notre travail s'est intéressé à étudier le parcours de soins des patients atteints d'une HM en cours de traitement, hospitalisés pour NF au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2018. Il a pour objectif de définir le rôle du MG dans cette prise en charge.

L'autre point est d'étudier la conformité de ces prises en charge avec les outils actuellement validés. *In fine*, nous comparerons l'épidémiologie bactérienne de notre population d'étude par rapport aux données de la littérature.

# I. Généralités

## I.1. Hémopathies malignes

### I.1.1. Rappels

L'hématopoïèse est le système de production des différentes cellules sanguines (érythrocyte, leucocyte ou plaquette). Elles ont pour origine une cellule souche hématopoïétique (CSH) dite « pluripotente », dans la moelle osseuse (Figure 1).

Grâce à divers mécanismes, la CSH va se différencier en progéniteurs de la lignée myéloïde ou lymphoïde (CFU : Colony Forming Units) pour aboutir à une cellule sanguine mature. Les progéniteurs ont pour caractéristiques une prolifération importante et une différenciation progressive.

Les cellules sanguines arrivées à maturité quittent la moelle osseuse pour rejoindre la circulation sanguine. Elles sont incapables de s'auto-renouveler et ont une durée de vie limitée (à l'exception des lymphocytes). C'est le tissu hématopoïétique, capable de prolifération et de maturation, qui a pour fonction d'assurer ce renouvellement.

Ce phénomène est régulé par des facteurs de croissance hématopoïétiques (cytokines, érythropoïétine,...). Des altérations de l'hématopoïèse peuvent conduire à diverses pathologies telles que les hémopathies. On distingue les hémopathies bénignes, comme l'anémie carencielle ou les hémoglobinopathies par exemple, et les HM.

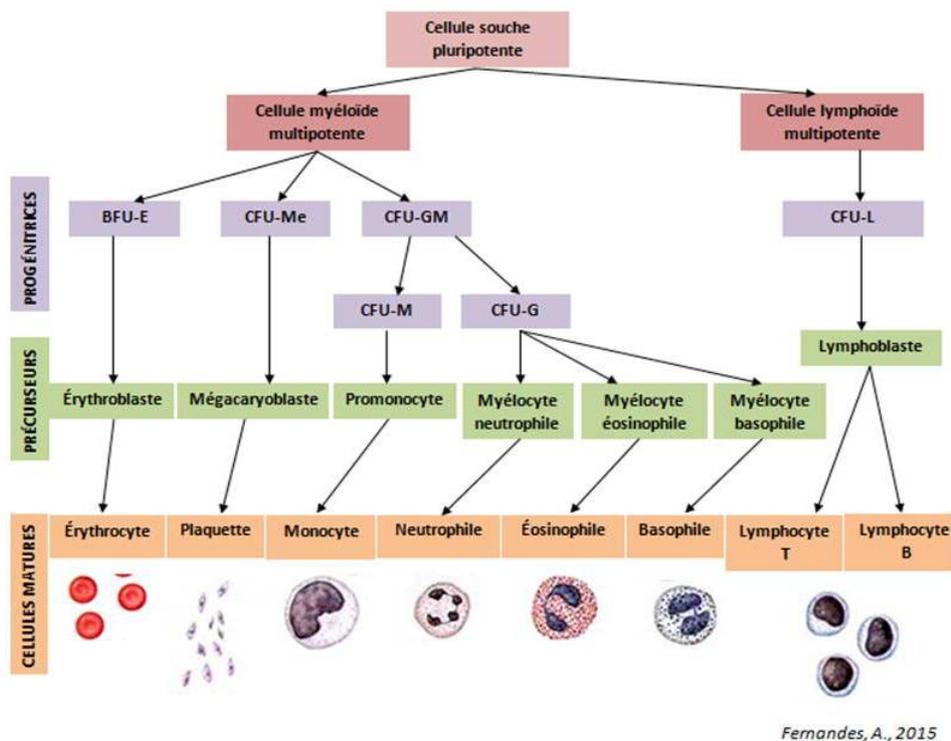


Figure 1. Schéma illustratif simplifié de la différenciation hématopoïétique

Les HM regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. On distingue quatre grands syndromes(3) : Les syndromes myéloprolifératifs chroniques, lymphoprolifératifs, les leucémies et les myélodysplasies.

Toutes ces maladies ont pour origine un dysfonctionnement survenant au cours de l'hématopoïèse. Chaque syndrome est caractérisé par l'atteinte d'une lignée cellulaire (myéloïde, lymphoïde), à différents stades de maturité, ou de différenciation. Plus une cellule est immature, plus son potentiel de multiplication est fort, plus l'HM sera agressive : c'est le cas des leucémies aiguës (LA). Grâce aux registres des cancers, à la recherche et à l'avancée des techniques moléculaires, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2016 une révision de la classification des HM(4) **Annexe 1-3**. Son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la cytogénétique qui sont apparues depuis 2008.

#### I.1.1.1. Syndromes myéloprolifératifs chroniques

Les Syndromes Myéloprolifératifs Chroniques ou Néoplasmes Myéloprolifératifs correspondent à une production excessive de cellules myéloïdes matures (différenciées). Habituellement, la prolifération prédomine sur une des lignées (granuleuse, mégacaryocytaire, érythroblastique) ce qui définit la maladie, mais toutes les lignées sont atteintes. Il regroupe :

- **La Myélofibrose Primitive** (ou splénomégalie myéloïde) est une maladie hématologique rare, caractérisée par une fibrose primitive de la moelle osseuse (d'étiologie mal connue) avec métaplasie myéloïde splénique et hépatique réactionnelle. Elle touche l'adulte d'âge médian (60 ans), sans distinction sexuelle.
- **La Polyglobulie de Vaquez**, est une pathologie de l'adulte d'âge moyen (60 ans), rare, de prédominance masculine. Elle est définie par une expansion clonale d'une CSH avec orientation privilégiée vers la lignée érythrocytaire. Dans 95% des cas, elle est associée à une mutation génétique (V617F) d'un gène JAK2. En résulte une activation constitutionnelle de la voie en aval du récepteur à l'érythropoïétine.
- **La Thrombocytémie Essentielle**, résulte d'une prolifération prédominante sur la lignée mégacaryocytaire. L'âge médian au diagnostic est de 50 ans, sans prédominance sexuelle. Une mutation JAK2 est retrouvée dans 50% des cas. D'autres mutations ont pu être mises en évidence comme la mutation CalR ou MLP 515.
- **La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)** est caractérisée par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse avec accroissement des polynucléaires

neutrophiles (PNN) et des monocytes et de leurs précurseurs dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules dans la moelle suite à l'excès de précurseurs. L'expansion progressive du compartiment myéloïde supprime peu à peu l'hématopoïèse normale. En génétique, il est retrouvé dans 95% des cas une anomalie de translocation réciproque de gènes entre deux chromosomes aboutissant au Chromosome Philadelphie (t(9;22)). Cette translocation correspond à la formation d'un gène de fusion sur le chromosome 22 nommé BCR-ABL (Figure 2.).

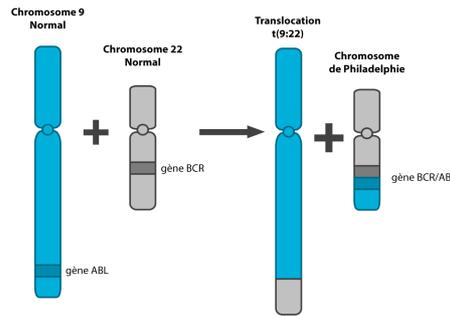


Figure 2. Translocation réciproque à l'origine du chromosome Philadelphie

Cette maladie est plutôt rare (1 à 2 cas/100 000 habitants/an), et touche l'adulte d'âge moyen (50 ans) avec légère prédominance masculine (sex-ratio = 1,4). Elle évolue en trois phases, d'abord chronique pendant 4-5 ans, puis s'accélère sur 6-12 mois, pour se transformer en phase blastique terminale.

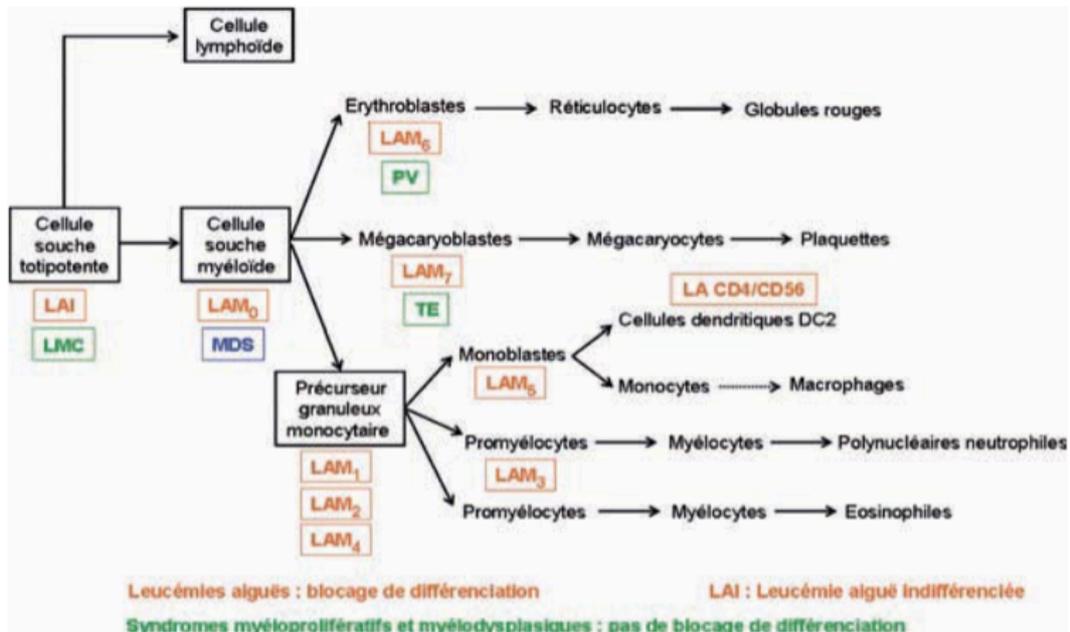


Figure 3. Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes

### I.1.1.2. Syndromes lymphoprolifératifs

Ces syndromes renvoient à l'atteinte de la lignée lymphoïde, aboutissant à la production excessive de cellules matures, qui s'accumulent. Ils sont représentés dans la figure 4 où l'on distingue :

- **La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)**, résulte d'une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures au niveau de la moelle, du sang, puis des organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions). C'est une HM de l'adulte d'âge moyen (65 ans) avec légère prédominance masculine. Sa découverte est souvent fortuite, sur un hémogramme montrant une hyperlymphocytose persistante ( $> 4000/\text{mm}^3$ ). L'immunophénotypage des lymphocytes circulants permet de poser le diagnostic de LLC grâce aux marqueurs lymphocytaires B (CD19+ CD5+ CD 20+). Le pronostic se base sur la classification de Binet et sur des marqueurs biologiques. Cette maladie peut se transformer en lymphome agressif, à suspecter devant l'apparition d'une altération de l'état général avec sueurs nocturnes entre autre.
- **Le Myélome Multiple (MM)**, touche les personnes âgées (70 ans), son incidence en 2018 était de 5 442 nouveaux cas(5). Il se distingue par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux dans la moelle, produisant des anticorps (immunoglobulines monoclonales : Ig). Ce sont ces Ig ou des fragments (chaines légères d'Ig) qui sont décelés dans le sang et/ou les urines. Cette maladie peut être précédée d'un état dit prémyélomateux nommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS : 10% développent un MM). Le caractère symptomatique du MM repose sur des signes cliniques ou atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes : « critères **CRAB** » :
  - ⇒ **C** : hyper**Calc**émie
  - ⇒ **R** : insuffisance **R**énale
  - ⇒ **A** : **An**émie
  - ⇒ **B** : Atteinte osseuse (**B**one), avec douleurs

Les complications du MM sont parfois révélatrices et peuvent faire l'objet d'une urgence thérapeutique.

- **La Maladie ou Lymphome de Hodgkin (LH)**, est distingué par la présence de cellules malignes particulières de « Reed-Sternberg » retrouvées dans l'analyse anatomopathologique d'un ganglion lymphatique. On estime à 1 880 l'incidence de LH en France en 2012(6). On note deux pics d'incidence (25 ans et après 70 ans), et une relation avec une infection à EBV dans 40% des cas. L'OMS divise les LH en deux types : LH classiques avec 4 sous-types histologiques et les LH à prédominance lymphocytaire nodulaire. Ils sont différenciés par l'immuno-

phénotypage. Sa révélation clinique est faite le plus souvent sur des adénopathies périphériques indolores, non inflammatoires et fermes. Le signe pathognomonique est la douleur de l'adénopathie post ingestion d'alcool. Ces adénopathies peuvent parfois être compressives, constituant l'urgence thérapeutique (syndrome cave supérieur, occlusion digestive,...).

- Le Lymphome Non Hodgkinien (LNH)**, est une prolifération lymphoïde initialement extra-médullaire, touchant de manière préférentielle les ganglions. S'observe à tout âge, avec incidence accrue après 50 ans. Les LNH se développent dans 85% des cas à partir de lymphocytes B, les 15% restant à partir des lymphocytes T/NK. Bien que présentant des caractéristiques communes, les LNH regroupent de nombreuses entités différentes sur les plans clinique, histologique, évolutif, pronostique, et thérapeutique. Le lymphome diffus à grandes cellules B est un sous-type histologique, qui représente à ce jour la 2<sup>ème</sup> HM en France métropolitaine avec presque 5 100 nouveaux cas en 2018(5).
- La Maladie de Waldenström**, est une prolifération lymphocytaire B indolente caractérisée par l'accumulation des cellules monoclonales dans la moelle osseuse et dans les tissus lymphoïdes périphériques, et associée à la production d'Ig M monoclonales sériques. Elle représente environ 2% de toutes les HM. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans, avec prédominance masculine.

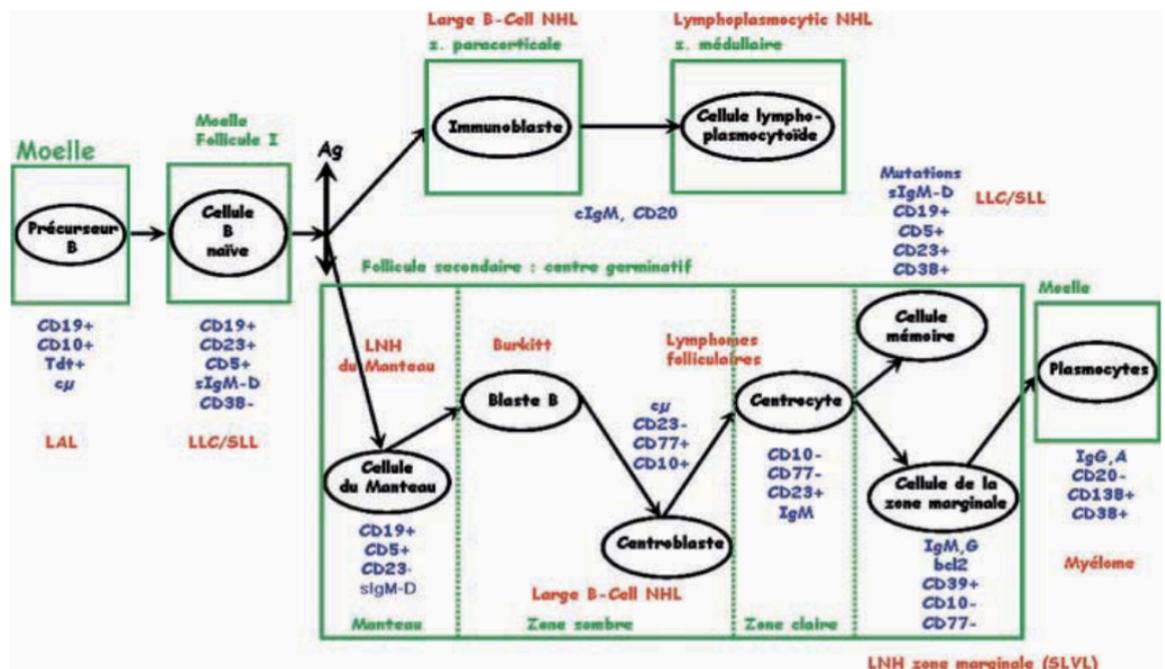


Figure 4. Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B

### I.1.1.3. Leucémies aiguës

Les LA sont de deux types : Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) et Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM). Elles sont caractérisées par un envahissement de la moelle osseuse par des cellules d'origine hématologique malignes immatures (lympho ou myéloblastes) avec déficit en cellules matures (insuffisance médullaire).

- **Les LAL** sont des proliférations malignes de tissu hématopoïétique caractérisées par l'expansion de cellules immatures de la lignée lymphoïde dans la moelle osseuse, bloquées à un stade blastique de différenciation. Elles représentent 80% des leucémies aiguës chez l'enfant (soit 1/3 des cancers de l'enfant), le pic est entre 2 et 5 ans. Chez l'adulte, les LAL surviennent après 50 ans et représentent 20% des leucémies aiguës. Elles ont un meilleur pronostic chez l'enfant.
- **Les LAM** représentent 80% des leucémies aiguës de l'adulte, l'âge moyen de diagnostic est 64 ans, et 20% chez l'enfant. On estime à 3 428 nouveaux cas de LAM en 2018 en France(5). Elles sont caractérisées par la prolifération de précurseurs myéloïdes dont la différenciation est bloquée au stade de blastes. L'OMS a fixé à 20% de blastes circulants dans le sang pour affirmer le diagnostic.

Les facteurs favorisant les leucémies sont les chimiothérapies ou radiothérapies antérieures, l'exposition professionnelle au benzène, ainsi que certaines prédispositions génétiques (trisomie 21, maladie de Fanconi). On retrouve également l'implication de certains virus (HTLV-1, EBV) et des antécédents d'hémopathies.

Ce sont des urgences thérapeutiques hématologiques, d'évolution explosive avec un mois de survie spontanée. Elles sont découvertes au cours de la phase symptomatique, devant une altération de l'état général, associée aux répercussions de l'insuffisance médullaire (syndromes hémorragique, anémique, infectieux) et au syndrome tumoral.

### I.1.1.4. Syndromes myélodysplasiques

Les myélodysplasies sont des affections clonales des précurseurs myéloïdes caractérisées par une hématopoïèse lente et inefficace (défaut de maturation) avec cytopénies (anémie le plus souvent) et comportant un risque de transformation en leucémie aiguë. La moelle osseuse reste riche et les cellules se multiplient plus que la normale, comme pour compenser l'insuffisance de production. Ainsi on individualise dans la classification de FAB (French-American-British) :

- **L'Anémie Réfractaire,**

- **L'Anémie Réfractaire Sidéroblastique** idiopathique acquise (sidéroblastes en couronnes),
- **L'Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB)** : forme la plus fréquente chez l'adulte),
- **Leucémie Myélomonocytaire Chronique** (si blastes < 20%),
- **Syndrome 5q-**, correspond à une anomalie génétique unique portant sur la perte de matériel génétique au niveau du bras long du chromosome 5. Il est d'évolution lente. Elle prédomine dans la population féminine, et a un profil moins péjoratif que les autres syndromes myélodysplasiques.

Ces syndromes touchent essentiellement les sujets âgés (âge médian 70 ans), de prédominance masculine, le plus souvent idiopathiques. Ils sont favorisés par certains toxiques chimiothérapies mutagènes (les alkylants et inhibiteurs des topoisomérases), les radiations, l'exposition professionnelle au benzène (Tableau 4 des maladies professionnelles reconnues en Affection Longue Durée). **Annexe 4.** Les éléments pronostiques essentiels pris en compte par l'International Prognostic Scoring System (IPSS) dans ces pathologies sont le nombre de cytopénies, le niveau de blastose médullaire et les anomalies du caryotype. Au-delà de 20% de blastes médullaires, on considère qu'il s'agit d'une leucémie aiguë.

## I.1.2. Epidémiologie des hémopathies malignes

En février 2019, a été publié le 4<sup>ème</sup> rapport d'analyse épidémiologique des HM édité par le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de biostatistiques des Hospices Civils de Lyon (HCL) et l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS).

### I.1.2.1. Incidence

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, et des progrès des tests diagnostics le nombre de nouveaux cas d'HM progresse chaque année. Ces cancers sont peu fréquents avec une incidence de 0,2 à 2,9 cas/100 000 habitants/an selon le type. En France métropolitaine en 2018, on estime 45 000 nouveaux cas d'HM (25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme), soit 11,8% de tous les cancers(5). Environ deux tiers des cas sont des hémopathies lymphoïdes (principalement LH et LNH). Les cinq pathologies les plus fréquentes en 2018 en France métropolitaine sont le MM (5 442 nouveaux cas), le lymphome diffus à grandes cellules B (5 071), les syndromes myélodysplasiques (4 735), la LLC (4 674) et la LAM (3 428). Elles représentent 53% de la totalité des nouveaux cas d'HM

en France en 2018. L'âge médian au diagnostic s'échelonne de 62 à 81 ans pour les principales hémopathies. Les HM sont plus fréquentes chez l'homme et le ratio homme/femme des taux d'incidence varie de 0,9 pour la thrombocytémie essentielle à 5,0 pour le lymphome à cellules du manteau ou la leucémie à tricholeucocytes.

### **I.1.2.2. Survie nette**

La survie nette correspond à la proportion de patients survivants plusieurs années après la date de diagnostic de la maladie, dans la situation hypothétique où la seule cause de décès possible serait le cancer étudié. C'est un indicateur essentiel en santé publique, qui permet d'apprécier les progrès pronostiques des HM.

Une publication de l'InVS rapporte une évaluation de la survie de 35 520 nouveaux cas d'HM diagnostiqués entre 1989 et 2010, et suivis jusqu'en 2013. Ainsi on distingue 16 HM, dont 7 ayant un pronostic favorable avec une survie nette standardisée à 5 ans d'au moins 75%(7). À l'inverse, 2 HM ont un pronostic moins favorable, avec une survie nette standardisée à 5 ans inférieure à 33%. Il s'agit des LAM et des syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques. Il est noté une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans pour la LMC, le lymphome folliculaire et le lymphome diffus à grandes cellules B.

L'amélioration de la survie des patients atteints d'HM, est liée à plusieurs facteurs tels les progrès dans les diagnostics et les prises en charge pluridisciplinaires, ainsi que le développement de traitements anticancéreux oraux. En effet, l'essor des thérapies ciblées principalement dans la LMC, la LLC, le lymphome non Hodgkinien et le Myélome Multiple, le développement des anticorps monoclonaux et les nouvelles molécules de chimiothérapie orale permettent une prise en charge ambulatoire plus aisée.

### **I.1.2.3. Mortalité**

En 2003, le Centre d'Épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDc) a enregistré 9625 décès par HM en France métropolitaine(8). Trois décès sur 4 surviennent après 64 ans (70% pour les hommes et 80% pour les femmes). Le taux de décès standardisé sur l'âge est de 14,8 pour 100 000 habitants (4,4 avant 65 ans et 74,7 après 65 ans). Il existe une surmortalité masculine quel que soit l'âge. L'effectif annuel de décès par HM a plus que doublé en 30 ans, passant de 4 000 dans les années 1970 à 9 500 au début des années 2000. En 2015, ce sont 10 593 personnes qui sont décédées des suites d'une HM (soit 5 472 hommes et 5 121 femmes). Cette augmentation n'a concerné que les décès observés chez les personnes âgées alors, qu'avant 65 ans, le nombre de décès a très peu varié dans le temps. L'évolution est semblable chez les hommes et chez les femmes.

Le taux de décès le plus élevé est observé pour les LNH, suivis par les leucémies et les myélomes. Un taux environ 10 fois moins élevé est observé pour les LH. Une augmentation de la mortalité est constatée entre 1973 et 2003 pour les LNH.

### **I.1.3. Les principales complications dans la prise en charge des hémopathies malignes**

#### **I.1.3.1. Les urgences révélatrices des hémopathies malignes**

La présentation clinico-biologique des HM est variée et parfois trompeuse. Ceci est exposé dans une étude menée au CHU de Limoges par Pham Dang et coll. entre 2005 et 2012. Sur 108 patients non connus pour HM consultant aux Urgences, les motifs d'admission sont une altération de l'état général, une douleur thoracique ou une dyspnée. 34% des patients consultent pour une symptomatologie non spécifique à l'HM, 48% consultent pour une anomalie biologique asymptomatique, conduisant au diagnostic(9).

Parmi les grands syndromes on retrouve :

- Syndrome d'insuffisance médullaire :
  - Syndrome infectieux : Il expose aux risques d'aphtes buccaux, d'infections bactériennes sévères, ou des angines ulcéro-nécrotiques typiquement bilatérales à répétitions, ne répondant pas aux antibiotiques.
  - Syndrome anémique : Il apparaît une pâleur cutanéomuqueuse, au stade précoce des signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la carence en transport en oxygène telle une dyspnée d'effort ou une tachycardie. Au stade plus avancé, l'anémie entraîne une hypoxie tissulaire au niveau du myocarde (angor ou syndrome coronarien), et du cerveau (ralentissement psychomoteur, asthénie, lipothymie).
  - Syndrome hémorragique : Dû à la thrombocytopénie dont le pronostic fonctionnel et vital peut être gravissime. En l'absence d'anomalie d'hémostase, le risque hémorragique est nul au-dessus de 80 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Au-dessous de 80 000 plaquettes peuvent apparaître un purpura pétéchial ou des ecchymoses. Les thrombocytopénies inférieures à 20 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> sont à fort risque hémorragique, le plus souvent post microtraumatisme (exemple brossage de dents et gingivorragies). Le plus souvent, les supports transfusionnels ne sont indiqués qu'en cas d'hémorragie ou si thrombopénie < à 20 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>.
  
- Syndrome tumoral :
  - Syndrome cave supérieur : Il résulte de la compression de la veine cave supérieure par un processus tumoral médiastinal. L'urgence est liée au risque de thrombose étendue des troncs veineux supra cardiaques. Cliniquement, on le suspecte devant un œdème de la face dit « oedème en pèlerine », avec oedème palpébrale extensif puis comblement des creux sus-claviculaires. L'apparition d'une circulation veineuse collatérale thoracique traduit l'obstruction au retour veineux normal de la moitié supra cardiaque du corps.

➤ Compression médullaire : En lien avec des épидurites néoplasiques les deux causes principales étant le MM et les Lymphomes (LH et LNH).

- Syndrome de leucostase : Il s'observe quasi exclusivement dans les LAM induit par une importante blastose circulante. Ces volumineuses cellules adhèrent et obstruent les capillaires pulmonaires et cérébraux pouvant entraîner une détresse respiratoire et troubles de la vigilance voire crise comitiale. Elle constitue surtout un risque en cas d'hyperleucocytose > 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Hypercalcémie : Essentiellement liée à l'augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes sous l'effet de diverses cytokines. Au premier rang des causes, on retrouve le MM, puis les LNH à grandes cellules B. Ce trouble électrolytique peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, digestifs et des troubles la vigilance allant parfois jusqu'au coma.

### I.1.3.2. Les principaux effets secondaires des thérapies anti-cancéreuses pour HM

#### I.1.3.2.1. Essor des thérapies orales en cancérologie

Ces dernières années, de nouvelles classes d'agents anticancéreux ont été mis au point. À ce jour, on identifie 4 classes d'anti-cancéreux s'ajoutant aux chimiothérapies habituelles par voie injectable : l'hormonothérapie, les thérapies « ciblées », les immunothérapies, et les radio-pharmaceutiques.

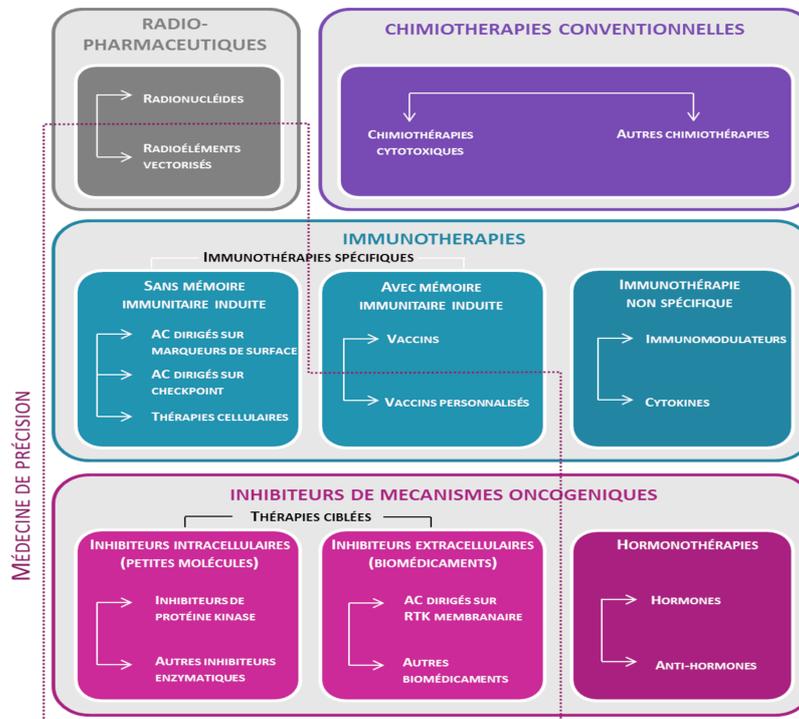


Figure 5. Classification des médicaments anticancéreux (INCa)

La première thérapie ciblée autorisée en France date de 2000, et l'on compte 43 molécules ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015. Entre 2012 et 2015, 60% des AMM dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées.

Les thérapies dites « ciblées », sont des médicaments oraux ou intra-veineux qui ont une action spécifique à un niveau précis du fonctionnement de la cellule tumorale, inhibant leur mécanisme d'oncogénèse. Elles se distinguent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Elles sont majoritairement destinées à une prise orale (33 thérapies sur 43 soit 77%)(10).

Le traitement des HM par ces thérapies orales est très récent en comparaison à la cancérologie solide. En hématologie, ces molécules se destinent à traiter plus de 40% des HM souvent à un stade avancé, métastatique ou en échec thérapeutique de première ligne de traitement(11).

#### **I.1.3.2.2. Effets secondaires communs des traitements anti-cancéreux**

L'objectif recherché de la chimiothérapie est la diminution de la quantité de cellules tumorales présentes dans l'organisme. L'effet indésirable est d'entraîner de manière indifférente une toxicité sur les tissus sains à renouvellement rapide.

La chimiothérapie a pour effet de détruire les cellules qui se multiplient de manière anarchique. Elle vise en priorité les cellules cancéreuses avec pour risque le syndrome de lyse. Le traitement touche également de façon non ciblée les autres cellules hématopoïétiques, ayant pour effet l'aplasie médullaire ou pancytopenie. On regroupe ainsi les effets secondaires communs en fonction du type de cellule endommagée :

- Cellules tumorales : Syndrome de lyse tumorale : Rarement spontané, plutôt induit par les chimiothérapies, il correspond à un relargage brutal dans le secteur extracellulaire de métabolites intracellulaires par mort cellulaire. C'est une urgence thérapeutique en hématologie. Sur le plan biologique, il associe : une hyper-uricémie aboutissant à une insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulaire liée à la précipitation de cristaux uratiques. Une hyperkaliémie menant à des troubles du rythme cardiaque, hyper-phosphorémie, hypocalcémie et augmentation des lactates déshydrogénases.
- Cellules hématopoïétiques : Aplasie médullaire avec syndrome hémorragique, anémique, infectieux
- Cellules du tractus digestif : Mucites, ulcères, diarrhées, nausées, vomissements, anorexie, déshydratation
- Cellules gonadiques : Infertilité voire stérilité, aménorrhées ou ménopause précoce
- Cellules de la peau et follicule pileux : Alopécie, éruption cutanée

À ces complications s'additionnent les effets spécifiques propres à chaque molécule de chimiothérapie.

Les thérapies ciblées et immunothérapies ont un mode d'action différent des chimiothérapies dites classiques. L'objectif principal de ces nouvelles thérapies est de bloquer les mécanismes oncogéniques. Les effets indésirables de ces molécules sont différents de ceux habituellement rencontrés avec les cytotoxiques, et peuvent concerner de nombreux organes. Les profils des effets indésirables des thérapies ciblées et immunothérapies dépendent principalement de leurs mécanismes d'action pharmacodynamiques. Ces traitements sont pris au long cours pour maintenir un blocage des mécanismes oncogéniques. Comme l'exposition est continue, il existe un effet cumulatif des événements indésirables, impactant parfois la qualité de vie du patient, pouvant nuire à l'adhésion au traitement.

## I.2. Neutropénie Fébrile

### I.2.1. Définitions

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) définit la NF par l'association de deux critères clinico-biologiques(12) :

- La neutropénie est définie par un nombre absolu de PNN inférieur à 1900/mm<sup>3</sup>. On parle également d'agranulocytose si ce taux est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe la neutropénie en quatre grades selon le taux de PNN en mm<sup>3</sup> (*Tableau 1*).

Tableau 1. Grade OMS des Neutropénies

Grade OMS	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Taux PNN (/mm <sup>3</sup> )	> 2000	1900-1500	1400-1000	900-500	<500
Risque infectieux	Pas de risque	Insignifiant	Faible	Modéré	Majeur

- La fièvre est définie par une température axillaire (ou orale) supérieure ou égale à 38,3°C d'emblée, ou deux mesures à plus de 38°C pendant plus d'une heure, hors prise d'antipyrétique.

Les NF sont un des effets secondaires des chimiothérapies administrées pour les HM. Toute fièvre aiguë chez un patient immunodéprimé est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle implique donc la responsabilité conjointe du médecin généraliste et de l'hématologue référent.

- La neutropénie est une complication fréquente et potentiellement grave des traitements cytotoxiques anticancéreux. Sa survenue dans l'intercure compromet l'efficacité du traitement, car implique souvent des décalages et/ou diminutions de dose des chimiothérapies. Elle survient le plus souvent dans les 8 à 10 jours après administration d'une chimiothérapie intraveineuse. La plupart des protocoles de chimiothérapie induisent une durée moyenne de neutropénie de 6 à 8 jours, et la survenue d'une NF s'observe dans environ 8 cas sur 1000 patients recevant une

chimiothérapie quel que soit le cancer. La morbidité des NF est de l'ordre de 20-30% chez des patients présentant des complications amenant à une hospitalisation, avec une mortalité à l'hôpital de 10%.

### I.2.2. Facteurs de risque de neutropénie fébrile

Tout épisode de neutropénie expose au risque d'une infection bactérienne ou fongique. Ce risque croît avec :

- La profondeur et la durée de l'épisode de neutropénie. Si la durée est supérieure à une semaine, le risque d'infection fongique est majoré. Ces éléments sont en lien avec la pathologie sous-jacente, l'immunodépression et le type de chimiothérapie en cours.
- L'altération des barrières anatomiques. Les mucites sont fréquentes en onco-hématologie, et représentent une porte d'entrée infectieuse majeure. La présence de cathéters centraux contribue également à cette altération de barrière.
- Les immunosuppresseurs :
  - Le type de chimiothérapie utilisée : Certaines sont plus aplasiantes que d'autres, s'ajoutant aux cytopénies déjà acquises par l'hémopathie. La baisse des PNN est corrélée à la nature de la chimiothérapie, la fréquence et l'intensité des doses administrées. Il existe pour chaque protocole de chimiothérapie une baisse attendue des PNN plus ou moins importante. De même que l'on constate une grande variabilité interindividuelle pour un même traitement chimiothérapeutique reçu, rendant difficilement évaluable le risque infectieux.
  - Les corticoïdes : utilisés dans certains protocoles thérapeutiques en adjuvant par exemple.
- Les comorbidités propres au patient (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, cardiaque, le diabète).
- L'état général du patient, l'âge, le performans statut (PS).

Le plus souvent, l'hyperthermie est le seul signe d'infection, puisque les processus d'inflammation ainsi que les signes cliniques sont très souvent atténués.

D'autres facteurs intrinsèques peuvent également impacter dans la survenue d'une NF : le stade de la maladie, les antécédents de NF, l'absence d'antibioprophylaxie ou de facteurs de croissance(13).

### I.2.3. Stratification du risque de complication de la neutropénie fébrile

#### I.2.3.1. Classification de Talcott

Le modèle de Talcott *et al.* est le plus ancien outil de prédiction de complication infectieuse chez les patients en NF. Ces travaux réalisés en 1991 ont permis de déterminer quatre populations en fonction des risques lors des aplasies fébriles. (*Tableau 2*).

- Les patients déjà hospitalisés au moment de la NF,
- Ceux atteints de comorbidités importantes associées au moment du diagnostic de NF (hypotension artérielle, détresse respiratoire, pneumopathie, altération des fonctions supérieures, une documentation bactériologique sanguine ou urinaire),
- Ceux avec un cancer évolutif, ont un risque élevé de complications graves ou de décès.
- À l’opposé, les patients à domicile lors de la survenue de l’épisode, sans comorbidité, dont le cancer est contrôlé, sont considérés à bas risque de complications grave ou décès.

Le modèle de Talcott a une VPP de 93%, une spécificité de 90%, mais une sensibilité de 30%, ceci étant insuffisant pour être utilisé en pratique courante.

Tableau 2. Risque de complications graves et de décès selon le Modèle de Talcott *et al.*

Groupes	Critères	Complications graves (%)	Décès (%)
I	Patient hospitalisé (au moment de la NF)	19	9
II	Patient ambulatoire avec comorbidité sévère, nécessitant une hospitalisation	7	12
III	Patient ambulatoire avec cancer évolutif	10	14
IV	Patient ambulatoire avec cancer contrôlé et sans comorbidités	0	0

Ce tableau indique les pourcentages des patients décédés et des malades présentant une complication grave dans chaque population.

### I.2.3.2. Score de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Le score de la MASCC a été établi en 2000 à la suite d'une étude multicentrique rétrospective menée par Klastersky *et al.* entre 1994 et 1997. Cet outil a été validé en 2002 par l'IDSA, puis adopté par la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO). Il s'agit d'un score prédictif permettant d'estimer le risque de complications infectieuses en cas de NF induite par les chimiothérapies(14) quel que soit le type de cancer solide ou hématologique.

Ce score a permis d'adapter les pratiques professionnelles et de mettre à jour les recommandations concernant les NF en cancérologie. Cette stratification permet de simplifier la prise en charge de ces épisodes, notamment en terme d'antibiothérapie, et décider d'une poursuite de prise en charge ambulatoire ou hospitalière.

Ce score permet d'identifier les patients à bas risque de complication infectieuse grave en cas d'épisode de NF post chimiothérapie, et ainsi d'orienter vers une prise en charge ambulatoire sous surveillance rigoureuse.

Cet outil compte 8 items, pour un score maximal de 26. Il intègre les antécédents pulmonaires du patient, la sévérité de l'état général initial, ainsi que la nature du cancer. Un total  $\geq$  à 21 est corrélé à un faible risque de complication infectieuse grave, dispensant ainsi une hospitalisation.

Tableau 3. Score de la MASCC

CRITERES	POINTS
Neutropénie fébrile sans ou avec très peu de symptômes.	5
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés.	3
Pas d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg).	5
Pas de maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO, emphysème...).	4
Tumeur solide ou tumeur hématologique sans infection fongique préalable.	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion.	3
Patient venant consulter (non hospitalisé, infection communautaire).	3
Age < 60 ans.	2

#### **Annexe 5.**

Ce score a été validé sur la dernière décennie, comme ayant une bonne sensibilité (71%), et une bonne spécificité (68%) sur plusieurs groupes de patients. Sa valeur prédictive positive est supérieure à 90%(15). En cas de faible risque infectieux ( $\geq$  21), le taux de complications sévères est estimé à 6%, et le taux de mortalité inférieure à 1%, mais si le score est inférieur à 15, la mortalité est de plus de 40%(16).

Cette stratification permet au praticien d'adapter la prise en charge du patient en NF, notamment en terme d'antibiothérapie, et de décider d'une hospitalisation ou non. Ainsi, les patients à faible risque (MASCC  $\geq$  21) peuvent être surveillés et traités au domicile, par antibiothérapie orale au vu des recommandations. Ceux dont le score est inférieur à 21, sont considérés à haut risque, et nécessitent une prise en charge hospitalière avec antibiothérapie intraveineuse.

### **I.2.3.3. Limites des scores prédictifs**

Ces scores ont permis des progrès considérables dans la classification des patients en NF. Celui élaboré par la MASCC est le plus sensible pour identifier les patients à bas risque : 71% des patients qui n'ont pas développé de complications graves étaient identifiés par ce score.

On note que ce score s'affranchit de la durée présumée ainsi que de la profondeur de la neutropénie, facteurs de risque de survenue d'infections.

Il présente une limite car il se base en partie sur l'appréciation subjective du médecin de certains critères (symptômes faibles ou modérés/sévères). Ce score est le reflet d'une interprétation individuelle, influençant sa reproductibilité.

Ce modèle permet d'identifier une population cible théorique, mais reste peu utilisé en pratique dans les centres hospitaliers. Il faut également tenir compte d'autres critères socio-économiques et logistiques pour évaluer le patient au domicile dans sa globalité.

D'autres études ont tenté de développer des modèles prédictifs incluant des paramètres biologiques et les types de chimiothérapies aux paramètres cliniques. Aucune à ce jour n'a montré sa supériorité au score de la MASCC.

### **I.2.4. Etiologie des infections lors d'une neutropénie fébrile**

#### **I.2.4.1. Sources de bactériémies**

Il existe deux voies de contaminations possibles sources de bactériémies :

- La voie endogène est à l'origine de la majorité des infections. Elle est liée à la colonisation puis contamination de sites normalement stériles par la flore commensale du patient, à la faveur d'une diminution des défenses (neutropénie) ou d'une rupture des barrières muqueuses. La porte d'entrée peut être une mucite, une infection de cathéter, une pneumopathie, une infection des voies urinaires, une infection d'origine abdominale (infection péritonéale, cholangite), une infection de la peau ou des tissus mous. Les germes impliqués sont surtout des entérobactéries (*Escherichia coli*) ou des streptocoques, ou staphylocoques par les cathéters.
- La voie exogène est liée à la contamination puis à la colonisation du patient par des bactéries provenant du milieu extérieur, ou d'autres personnes (transmissions

croisées), et transmises essentiellement par manuportage (soins, matériel médical), ainsi que par voie orale ou aérienne.

Chez les patients souffrant de pathologies oncologiques et hématologiques, les bactéries Gram-positif sont responsables d'environ 60 à 70% des bactériémies associées aux voies centrales(17). On constate une incidence plus importante de bactériémies dues aux voies veineuses centrales chez les patients hématologiques puisqu'ils sont plus souvent porteurs de ce genre de matériel, et présentent plus fréquemment une immunosuppression sévère.

#### I.2.4.2. Agents Infectieux

Les épisodes de NF post chimiothérapie sont fréquents chez les malades d'onco-hématologie. Ils surviennent chez 10 à 50% des patients atteints de tumeur solide, et plus de 80% de ceux ayant une HM(18). Dans la plupart des cas, aucune documentation bactérienne n'est retrouvée, les patients sont traités de manière empirique en référence aux recommandations actuelles.

<b>NEUTROPÉNIE FÉBRILE</b>	<b>DIAGNOSTIC</b>	<b>PATIENTS (%)</b>
D'origine indéterminée	Pas de foyer, pas de germe	60
Cliniquement documentée	Foyer(s) +/- germe(s)	10
Microbiologiquement documentée	Pas de foyer, germe(s) retrouvé(s)	30

On individualise dans ce tableau :

- Les fièvres d'origine indéterminée ou inexplicée. Il s'agit de fièvre récente ou isolée (pas de documentation microbiologique, pas de foyer clinique ou à l'imagerie). Ce cas représente la majorité des patients en NF soit 60%. Ceci s'explique par l'altération des processus de l'inflammation et par la difficulté à retrouver la ou les bactéries en cause.
- Les fièvres cliniquement documentées définies par la présence d'un foyer infectieux clinique ou à l'imagerie sans documentation microbiologique (non accessibilité du foyer, pas de prélèvement réalisé ou prélèvement stérile). Ces infections touchent principalement les poumons, la peau, le tube digestif et les tissus mous.

- Et les fièvres microbiologiquement documentées suite aux prélèvements systématiques (hémocultures, ECBU). Le patient ne présente aucun signe clinique pouvant faire suspecter un éventuel foyer infectieux.

Notons que d'autres causes possibles de fièvre peuvent s'intriquer comme la pathologie sous-jacente elle-même, les transfusions ainsi que l'imputabilité de certains traitements.

Ces trente dernières années, on observe des bouleversements importants quant à l'écologie microbienne des agents pathogènes responsables de bactériémies chez les patients cancéreux.

Selon les différentes études de la European Organization of Research Treatment of Cancer (EORTC), jusqu'au milieu des années 1980, les germes isolés étaient majoritairement des bacilles gram-négatif(19) (BGN).

Depuis les années 1990, la situation s'est inversée, nous étions confrontés à l'augmentation de l'incidence d'infection à cocci gram-positif (CGP) dont les staphylocoques, en lien direct avec le développement et l'utilisation des cathéters veineux centraux. Parallèlement les traitements anticancéreux ont évolué, devenant plus intensifs, produisant des mucites et diarrhées en altérant les barrières muqueuses, et augmentent le risque d'infection aux Gram-positifs de la flore commensale. De même, la prescription prophylactique de certains antibiotiques à large spectre (céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et fluoroquinolones) a également été incriminée dans la sélection de ces gram-positifs(19).

Ces dernières décennies, on assiste à une nouvelle modification de l'écologie bactérienne, avec recrudescence des BGN. Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer ces nouvelles variations comme la diminution de la prophylaxie par les fluoroquinolones, l'augmentation de la résistance aux fluoroquinolones, et l'association de ces deux mécanismes(20).

L'intensification des protocoles de chimiothérapie, les nouvelles indications de ces traitements lourds et la prise en charge des malades à des stades toujours plus avancés de la maladie ont abouti à l'émergence de pathologies infectieuses nouvelles ou plus sévères. De plus, les nouvelles techniques de greffe de CSH et les nouveaux immunosuppresseurs induisent une modification des schémas classiques de l'immunodépression, où se mêlent les caractéristiques propres de l'hémopathie ainsi que les effets secondaires des traitements.

Parmi les bactéries le plus souvent identifiées, on retrouve :

- Les BGN : *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Enterobacter spp*.
- Les gram-positif : staphylocoques à coagulase négative, staphylocoques dorés dont les *staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp* et *Streptococcus pneumoniae*(18).

Les différentes études de l'EORTC(21) (22) soulignent cette évolution comme le montre le tableau suivant.

Tableau 4. Évolution de la documentation bactérienne des NF dans les essais de l'EORTC entre 1973 et 1994

ANNÉES	BACTÉRIÉMIES À BGN	BACTÉRIÉMIES À CGP
1973-1978	71%	29%
1978-1980	64%	36%
1980-1983	59%	41%
1983-1986	59%	41%
1986-1988	37%	63%
1989-1991	31%	69%
1992-1994	33%	67%

Une importante étude épidémiologique multicentrique française(23) confirme cette prédominance des CGP aussi bien dans les services d'hématologie qu'oncologique (**Annexe 6**).

À cette épidémiologie bactériologique s'associent les viroses souvent traitées de manière prophylactique en hématologie (les virus de l'herpès, varicelle et cytomégalovirus) et les infections fongiques (candidoses à *Candida albicans* et l'aspergillose lorsque la durée de la neutropénie est supérieure à 7 jours).

Il existe des différences concernant l'agent pathogène responsable selon que le patient soit traité pour cancer hématologique ou oncologique(24). Par ailleurs, en cas de NF, le pronostic est moins bon en cas de documentation bactérienne retrouvée, la mortalité est d'environ 18% si BGN est en cause, et de 5% en cas de CGP (16). Le taux d'infections dues à des BGN multi-résistantes ou à une cause fongique est plus important chez les patients souffrant d'une HM. La mortalité chez les patients en neutropénie sévère (<500PNN/mm<sup>3</sup>) lors d'une bactériémie BGN peut atteindre 40%, si l'on tarde à instaurer un traitement anti-infectieux empirique. Cette information est le rationnel sur lequel l'administration d'antibiotiques à large spectre, dès l'apparition de la fièvre, a été développée. Les recommandations récentes prennent en compte la séparation des patients à risque faible des autres, pour différencier deux niveaux de traitement.

Au-delà de l'infection reste le problème de l'émergence croissante des problèmes de résistances des micro-organismes aux traitements antibiotiques. Deux cas sont particulièrement surveillés : les BGN résistants aux bêta-lactamines et les CGP résistants aux glycopeptides.

### **I.2.5. Recommandations de la prise en charge des neutropénies fébriles**

Il existe dans la littérature des différences dans les modalités de prise en charge face à une NF. En 1991, une étude française réalisée par Gardembas-Pain et coll.(25), conclue à une prise en charge exclusivement hospitalière de ces types d'épisodes.

D'autres études tendent vers une surveillance initiale ainsi qu'un bilan bactériologique(26) à l'hôpital afin de s'assurer de la stabilité hémodynamique du patient, avant leur retour sécurisé à domicile.

Ces dernières années, face aux importantes dépenses économiques de santé, à une volonté politique de virage ambulatoire de la médecine, et au développement de traitements anticancéreux oraux, le patient se retrouve rapidement au domicile. La prise en charge ambulatoire de ces épisodes permet le maintien d'une certaine qualité de vie du patient et diminue le risque d'infection nosocomiale.

La stratégie de prise en charge est basée sur :

- Une évaluation du risque de complication par le score de la MASCC. Les patients à faible risque pouvant être traités en ambulatoire par antibiothérapie orale.
- Une antibiothérapie probabiliste raisonnée. Le plus souvent chez les patients à haute risque, une monothérapie intraveineuse par bêta-lactamine à large spectre.
- Une réévaluation systématique à J2-J3 avec adaptation de l'antibiothérapie initiale.
- Une durée de traitement la plus brève possible.

#### **I.2.5.1. Conseils aux patients en cas de fièvre en ambulatoire**

Il n'existe pas de recommandations internationales ou nationales sur la conduite à tenir en cas d'hyperthermie chez des patients traité pour HM.

En Hématologie au CHU de Limoges, il existe un livret destiné à chaque patient atteint d'une HM. Le patient est informé des effets secondaires de la chimiothérapie prévue (et donc du risque de NF) lors de la consultation d'annonce.

Dans l'intercure, en cas de fièvre il est recommandé au patient de contacter rapidement son MG ou médecin de garde/Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) si :

- Fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ,
- En cas de frissons et/ou sueurs,
- Sensations vertigineuse ou chaleur.

La mesure de la température est réalisée au niveau axillaire ou buccal (contre-indiqué en cas de mucite, mycose, aphtes) et doit être consignée par écrit.

En cas de fièvre déclarée chez le patient, le MG mènera un examen clinique méticuleux afin de déceler chez le malade des signes de gravité. Le patient doit avoir en sa possession le numéro vert du service référent, ainsi que les modalités de contact des spécialistes.

### I.2.5.2. Signes de gravité en cas de neutropénie fébrile en ambulatoire

Durant l'intercure, le MG est le premier acteur de soins consulté par le patient en cas de fièvre découverte au domicile. Face à cet épisode, le MG se doit d'évaluer le patient rapidement et de manière rigoureuse. Il doit s'efforcer de rechercher des signes d'alerte grevant le pronostic vital du patient, afin de poursuivre la prise en charge à l'hôpital.

#### I.2.5.2.1. Examen clinique

En onco-hématologie, la neutropénie acquise par la maladie et/ou induite par les traitements impactent la qualité de la réponse immunitaire, et certains signes infectieux classiques peuvent être atténués voire absents. L'enjeu est de déceler rapidement le moindre signe de gravité de complication infectieuse en examinant le malade, afin de l'orienter si besoin à l'hôpital le plus rapidement possible.

Depuis 2016, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a mis à jour les définitions du sepsis et choc septique(27).

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte face à une infection. Il n'y a plus de distinguo sepsis / sepsis grave.

Des critères simplifiés, utilisables hors réanimation, sont proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis :

- Tension artérielle (TA) systolique  $\leq 100$  mmHg
- Fréquence respiratoire  $\geq 22$ /minutes
- Confusion, désorientation, Glasgow  $< 15$  **Annexe 7.**(28)

Ceci aboutit à un score, le Quick SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, ou qSOFA)(29) moins précis, mais simple et rapide à utiliser en ambulatoire. Si ce score est  $\geq 2$ , il existe un risque de mortalité par sepsis d'au moins 10%. À l'échelon individuel, ce score doit être tempéré par l'état basal du patient (TA habituelle et confusion préexistante).

Le choc septique quant à lui renvoie à une urgence vitale, nécessitant un avis réanimatoire. Il est défini comme un sepsis nécessitant l'utilisation de drogues vasopressives pour maintenir une TA moyenne  $\geq 65$  mmHg ; associé à une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L malgré la correction d'une hypovolémie.

Il est nécessaire d'identifier tout éventuel foyer infectieux lors de l'examen clinique. Les portes d'entrée infectieuses les plus fréquentes sont le pharynx, la cavité buccale, les poumons, le tractus digestif, le périnée, la marge anale, et les plis cutanés. Cet examen minutieux doit être complété par l'observation du cathéter, la présence d'une induration, érythème, chaleur locale, douleur ou sensibilité au pourtour, ou écoulement purulent doit faire suspecter une infection.

### **I.2.5.2.2. Bilan para clinique en ambulatoire**

Les bilans para cliniques et iconographiques initiaux en cas d'hyperthermie dans l'intercure comportent :

- Un bilan biologique affirmant la neutropénie < 1500 PNN/mm<sup>3</sup> (NFS, plaquettes, CRP, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan d'hémostase, éventuellement albuminémie).
- Des prélèvements à visée bactériologique : Deux paires d'hémocultures aéro-anaérobies sur prélèvement veineux périphérique et sur cathéter si présent (30); ECBU.

Selon l'examen clinique, d'autres prélèvements bactériologiques peuvent être nécessaires (coproculture en cas de diarrhée, ECBC si toux/expectoration, ...). Ce bilan en ambulatoire n'est pas exhaustif compte tenu de la difficulté de réalisation des examens, de la disponibilité des plateaux techniques ambulatoires ainsi que du personnel soignant.

### **I.2.5.3. Recommandations antibiotique dans la neutropénie fébrile**

La majorité de la littérature actuelle évoquant l'antibiothérapie empirique divise les patients en groupe à bas risque de complications et groupe à haut risque de complications.

La prise d'antibiotiques en préventif a longtemps été prescrite lors des épisodes de NF en prophylaxie d'une potentielle infection. Cette approche fut effective pendant un temps, jusqu'à sélection et émergence de bactéries résistantes. Dans les années 1990, les fluoroquinolones étaient largement prescrites, entraînant des résistances bactériémiques aux quinolones. Les recommandations récentes de l'ASCO et l'EORTC conseillent aux praticiens de limiter l'antibioprophylaxie aux patients à haut risque de NF. La prise en charge d'une NF reste une urgence thérapeutique, impliquant la mise en place rapide d'une antibiothérapie probabiliste.

#### **I.2.5.3.1. Score de la MASCC à Bas risque $\geq 21$**

On assiste à une volonté de prise en charge ambulatoire des patients en NF à bas risque de complications infectieuses à des fins économiques de santé, mais également pour diminuer le risque d'infections nosocomiales.

Selon la littérature, ces patients doivent répondre à des critères médicaux bien définis(16) :

- ✓ Stabilité hémodynamique,
- ✓ Non atteints de LA,
- ✓ Pas de défaillance d'organe,
- ✓ Pas de pneumopathie,
- ✓ Pas d'infection des tissus mous ou du cathéter.

Enfin, la durée supposée de la neutropénie doit être courte (<7jours)(31).

Outre le score de la MASCC, d'autres facteurs cités en première partie sont pris en compte pour traiter le patient au domicile :

- Habiter proche du CHU de référence (< 1h),
- Avoir un téléphone pour joindre un professionnel de santé,
- Être accompagné d'un aidant 24H/24 au domicile,
- Possibilité d'être réévalué par le MG,
- Absence de comorbidités sévères,
- Être compétent pour sa maladie et adhésion du patient au traitement antibiotique,
- Durée prévisible de la neutropénie courte (< 7 jours),
- Avoir compris les signes de gravité nécessitant de consulter en urgence un médecin.

En cas de NF en ambulatoire chez un patient à bas risque de complications, il est possible de débiter une antibiothérapie empirique orale après réalisation des prélèvements bactériologiques.

Chez les patients à bas risque, les recommandations actuelles préconisent une bi-antibiothérapie *per os* ciblant les BGN et CGP comprenant :

- Amoxicilline et acide clavulanique 1g/125mg\* 3 fois par jour,

Associé à

- Ciprofloxacine 400 mg 3 fois par jour 24-48 heures

\*En cas d'allergie à la pénicilline, on peut remplacer l'amoxicilline/acide clavulanique par de la clindamycine *per os* associée à ciprofloxacine(32).

Une étude rétrospective a été menée au CHU de Poitiers en 2015 sur 44 patients en NF chimio-induite de courte durée prévisible afin de s'interroger sur la pertinence de la bi-antibiothérapie probabiliste, face à l'émergence de BMR. Il a été noté qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe à bas risque (soit 17 patients), et seulement 2 patients ont présenté des complications sévères. Ainsi, le pronostic des bactériémies est bon chez ces patients en NF à bas risque. Une nouvelle étude est en cours à ce jour pour évaluer la pertinence de l'amoxicilline et acide clavulanique associée la ciprofloxacine dans la sélection de germes résistants(33) chez ces patients à bas risque.

Le patient doit être réévalué quotidiennement, afin de rechercher l'apparition de nouveaux signes cliniques ou d'une aggravation et de s'informer des résultats des prélèvements bactériologiques. Les modifications d'antibiotiques tiennent compte des résultats microbiologiques, de l'évolution clinique et du terrain du patient. En pratique, si le patient reste stable, qu'il n'y a pas d'aggravation clinique et que les prélèvements restent stériles, la poursuite du traitement en ambulatoire est possible.

À contrario, toute aggravation clinique, ou persistance de la fièvre malgré un traitement optimal, justifie un transfert du malade à l'hôpital. Les quinolones ne seront pas prescrites si le patient a déjà reçu cette molécule en prophylaxie dans les six derniers mois.

La prise en charge exclusivement ambulatoire des épisodes de NF reste à ce jour mal codifiée. Certaines équipes privilégient une surveillance brève du patient de 2 à 24 heures aux urgences, et si stabilité clinique, organisent un retour à domicile avec surveillance médicale rapprochée par le MG sous couvert d'antibiothérapie orale. Selon les recommandations, la première administration d'anti-infectieux devrait être réalisée dans l'heure suivant l'admission du patient au service des urgences. Un retard à son administration augmentation significative de la mortalité à 28 jours de 18%(34).

On retiendra que pour certains patients avec une NF à bas risque (MASCC  $\geq 21$ ), une antibiothérapie orale et une prise en charge ambulatoire sont envisageables sous certaines conditions, après une surveillance hospitalière de quelques heures. Le médecin se déterminera au cas par cas après concertation avec l'oncologue traitant et avec le consentement éclairé du patient. La poursuite du traitement en ambulatoire se fera sous la surveillance du MG en collaboration avec l'hématologue.

#### **I.2.5.3.2. Score de la MASCC à haut risque < 21**

Dans les cas suivants :

⇒ Patient à haut risque de complication (MASCC < 21)

Et/ou

⇒ Patient colonisé par une BMR, ou antécédent d'infection à une BMR,

Il est préconisé d'hospitaliser le malade afin de réaliser des prélèvements bactériologiques/fongiques et mettre en place une antibiothérapie intraveineuse empirique. Le traitement antibactérien sera choisit en fonction des antécédents infectiologiques du patient (tels les BMR).

En première intention, le traitement anti-infectieux consiste en une monothérapie empirique intraveineuse à activité anti-pseudomonas :

- pipéracilline-tazobactam 4g/500mg toutes les 8 à 6 heures

Ou

- céfépime 2g toutes les 12 à 8 heures

En seconde intention, il est possible de prescrire imipénème 1g toutes les 8 heures ou méropénème 1 à 2g toutes les 8 heures.

Dans certaines conditions, une bi-antibiothérapie (Bêta-lactamine et aminoside ou glycopeptide) est administrée en cas de complications sévères (sepsis, choc septique, infection cutanée nécrosante faisant suspecter une infection à *P. aeruginosa*).

On procède à l'ablation du cathéter central en cas d'infection à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et infections fongiques.

### **I.2.5.3.3. Durée de l'antibiothérapie**

Concernant la durée de l'antibiothérapie, il ne semble pas avoir de consensus certain. En effet, les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) préconisent la poursuite des anti-infectieux jusqu'à la résolution de la neutropénie, et celles de EORTC proposent un arrêt possible de l'antibiothérapie empirique en cas d'apyrexie d'au moins 72 h associée à une normalisation des PNN.

En pratique, on retiendra que dans le cas des patients à bas risque de complications, l'antibiothérapie initiée est poursuivie en l'attente des résultats des prélèvements microbiologiques, et pourra être arrêtée même si persistance de la neutropénie si :

- Prélèvements bactériologiques négatifs après,
- 72 heures d'antibiothérapie bien conduite,
- Associée à une apyrexie d'au moins 48 heures(35).

Toute modification de traitement, ou décision d'arrêt devra être discutée avec le spécialiste.

Si l'état fébrile persiste après 3-4 jours d'antibiotiques empiriques, l'indication à un traitement antifongique devra être discutée après procédure diagnostique.

En cas d'infection documentée, la durée du traitement antibiotique adapté au germe est celle recommandée chez les patients non neutropéniques.

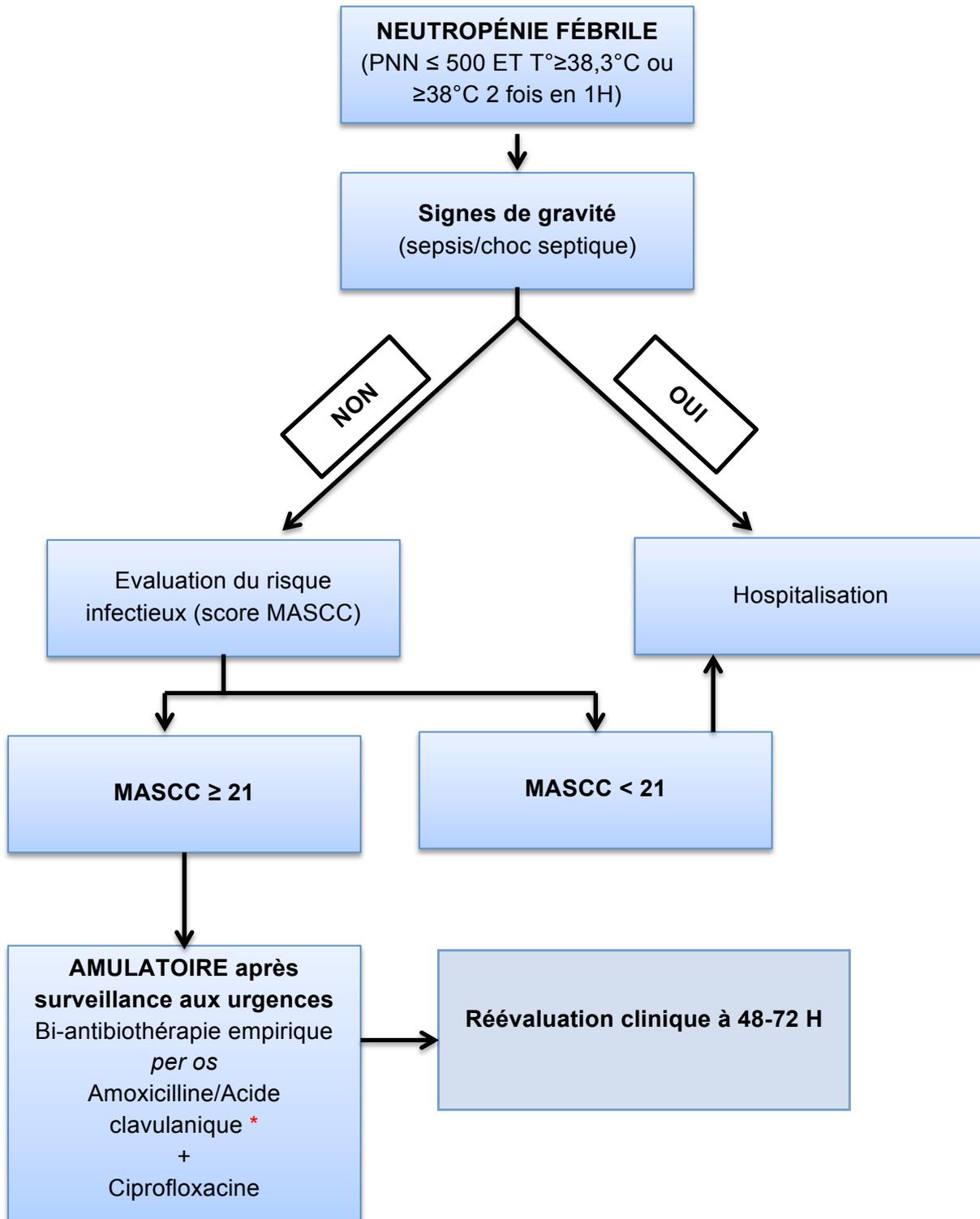


Figure 6. Flow-Chart de la prise en charge des neutropénies fébriles

\* Si allergie Pénicilline : Clindamycine + Ciprofloxacine

## II. Matériel et Méthodes

---

### II.1. Matériel

#### II.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, observationnelle, mono-centrique, des épisodes de neutropénies fébriles chimio-induits, survenant chez des patients adultes, en cours de traitement pour une HM, hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 Décembre 2018.

#### II.1.2. Population d'étude

##### II.1.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Adultes atteints d'une HM (quel que soit le stade) suivis dans le service d'Hématologie du CHU de Limoges,
- Patients en cours de traitement anti-cancéreux,
- Admis au CHU de Limoges pour « Aplasie Médullaire sans précision » ou « Aplasie Médullaire Médicamenteuse » associée à une HM (décrites ci-dessous) via codage de la Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10),
- Neutropénie biologiquement objectivée en ambulatoire ou à l'admission au CHU quel que soit le service,
- Fièvre objectivée en ambulatoire ou à l'admission au CHU.

##### II.1.2.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont :

- Patients hospitalisés au CHU pour autres motifs que :
  - Aplasie, et
  - HM
- Patients restés apyrétiques au cours du séjour,
- Patients en soins de confort exclusif ou ne recevant aucun traitement spécifique de leur pathologie hématologique,
- Patients dont la NF est apparue au cours de l'hospitalisation (ex : induction de LA)

## **II.2. Méthodes**

### **II.2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est de définir le rôle du MG dans la prise en charge de la NF des patients porteurs d'une HM et hospitalisés au CHU de Limoges.

### **II.2.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires émanant de notre travail sont :

- D'étudier la conformité de la prise en charge de tels événements face aux recommandations actuelles (score de la MASCC).
- D'analyser l'épidémiologie bactérienne de notre population d'étude face aux données de la littérature.

### **II.2.3. Elaboration de la grille de recueil de données**

#### **II.2.3.1. Extraction informatique**

Les patients inclus dans notre étude ont été sélectionnés par le biais du Système des Informations Médico-Économiques (SIMÉ), à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) du CHU de Limoges. Le recueil de données a porté sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 31 Décembre 2018 avec les codes CIM-10 suivants :

- Aplasie Médullaire Médicamenteuse D 61.1
- Aplasie Médullaire sans précision D 61.9
- Agranulocytose D 70

#### **ET**

- HM associée
  - ⇒ D 46 Syndromes Myélodysplasiques (D 46.0 à D46.9)
  - ⇒ C 81 Lymphome de Hodgkin (C 81.0 à C 81.9)
  - ⇒ C 82 Lymphome folliculaire (C 82.0 à C 82.9)
  - ⇒ C 83 Lymphome non folliculaire (C 83.0 à C 83.9)
  - ⇒ C 84 Lymphome à cellules T/NK matures (C 84.0 à C 84.9)
  - ⇒ C 86 Autres types précisés de lymphomes à cellules T/NK (C 86.0 à C 86.9)

- ⇒ C 88 Maladies immunoprolifératives malignes (C 88.0 à C 88.9)
- ⇒ C 90 Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes (C 90.0 à C 90.3)
- ⇒ C 91 Leucémie lymphoïde (C 91.0 à C 91.9)
- ⇒ C 92 Leucémie myéloïde (C 92.0 à C 92.9)
- ⇒ C 93 Leucémie monocyttaire (C 93.0 à C 93.9)

Sur les dossiers provenant de cette extraction informatique, nous avons procédé à la sélection des épisodes de soins selon les critères d'inclusion et d'exclusion sus-cités et retenu les dossiers sur le critère « présence d'une fièvre et documentation biologique d'une neutropénie à l'arrivée à l'hôpital » dans un contexte d'HM en traitement.

### II.2.3.2. Méthodologie du recueil de données

Les données ont été recueillies de manière anonymisée par un opérateur unique à partir des dossiers informatisés des patients hospitalisés au sein du CHU de Limoges, et ont été ensuite colligées dans un tableur Excel®. Les données sont rendues sous forme de Flow-Chart et de tableaux (en pourcentages ou nombre de patient n=X).

### II.2.3.3. Description des données récoltées

La grille de recueil de données est composée de 8 catégories distinctes :

#### Données sociodémographiques :

- Âge du patient à l'entrée au CHU
- Sex-ratio : homme / femme
- La déclaration d'un MG au moment de l'hospitalisation
- Département de résidence et zonage géographique de la commune de résidence (selon les données INSEE de la commune de résidence) avec répartition en 2 groupes : rural, urbain (36) **Annexe 8**.
- Catégorie socioprofessionnelle (CSP) classées en sous-groupes selon l'échelle CSP-PCS de 2003 de l'INSEE(37) **Annexe 9**.
- L'entourage proche vivant au domicile du patient

#### Hémopathie maligne du patient :

- Type d'hémopathie

#### Caractéristiques médicales du patient :

- Antécédents ou comorbidités
- Grade de la Neutropénie à l'admission
- Score de la MASCC à l'admission calculé sur les examens/courriers des praticiens
- La durée de la neutropénie
- Les symptômes du patient motivant l'hospitalisation

#### Données logistiques :

- D'où vient le patient
- Qui décide de l'hospitalisation
- Parcours patient intra-hospitalier
- Durée d'hospitalisation
- Devenir

#### Traitement du patient :

- Protocole de chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, ou aucun traitement spécifique
- Supports transfusionnels

#### Bilan para-clinique :

- Les examens complémentaires réalisés
- Les examens d'imagerie

#### Caractéristiques bactériologiques :

- Documentation bactérienne
- Le type d'examen bactériologique positif

#### Traitement antibiotique :

- Initiation d'un traitement antibiotique en ambulatoire
- Traitement empirique à l'hôpital
- Durée de traitement

### III. Résultats

#### III.1. Flow-Chart

Le diagramme de flux suivant expose les effectifs inclus dans l'étude, après sélection grâce aux critères d'inclusion.

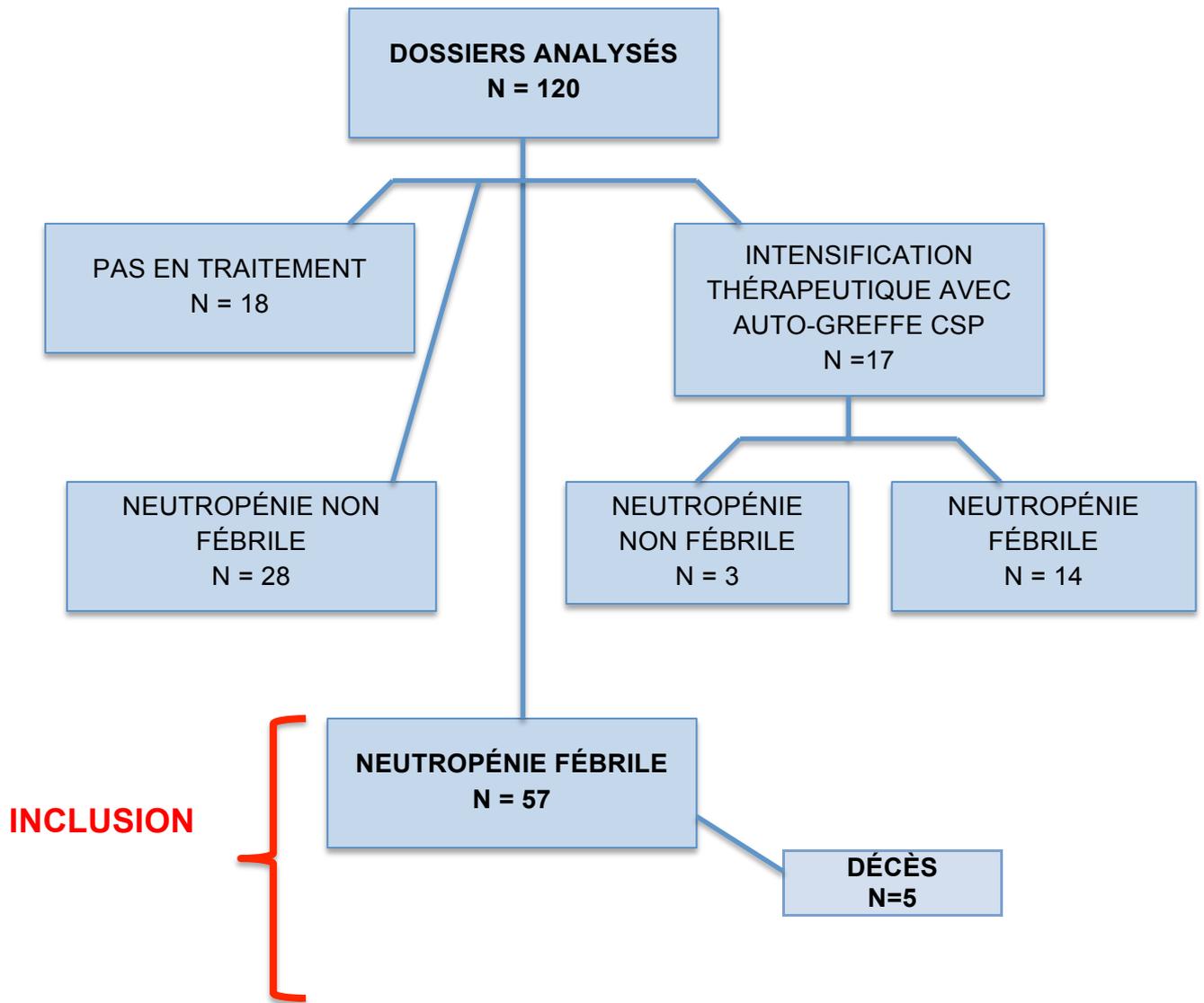


Figure 7. Diagramme de flux des 57 patients inclus dans l'étude

Sur 120 dossiers analysés sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 31 Décembre 2018, 57 rassemblaient les critères d'inclusion sus-cités.

### III.2. Description des données recueillies

Toutes les données suivantes sont regroupées sous forme de tableau en **Annexes 10 et 11**.

#### III.2.1. Âge et sex-ratio

Le diagramme ci-dessous indique la répartition de la population des patients inclus dans cette étude selon le sex-ratio.

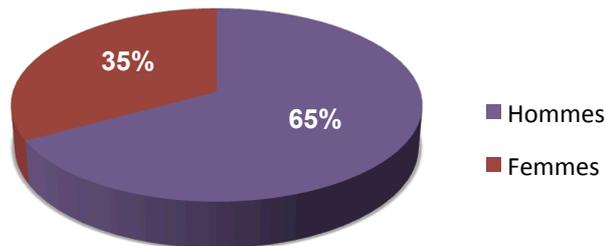


Figure 8. Répartition de la population selon le sex-ratio

L'âge moyen de la série des patients est de 59,1 ans tous sexes confondus, le patient le plus jeune a 20 ans, tandis que le plus âgé a 84 ans.

La population de l'étude est composée de 37 hommes, soit 65% et 20 femmes représentant 35%. Le sex-ratio est de 1,85 ( $n = 37/20$ ) en faveur des hommes.

#### III.2.2. Origine des patients

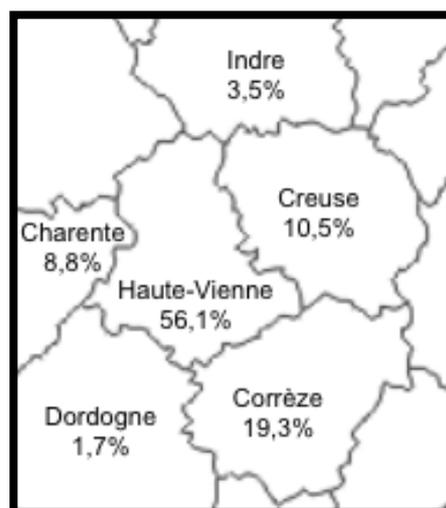


Figure 9. Répartition départementale des patients de l'échantillon

La figure 10 illustre l'origine géographique de la population étudiée. La majorité des patients (n=32, soit 56,1%), vient du département de la Haute-Vienne. La plupart des autres patients vit dans les départements limitrophes, de la Corrèze (n=11, soit 19,3%), de la Creuse (n=6, soit 10,5%), de la Charente (n=5, soit 8,8%), de l'Indre (n=2, soit 3,5%) et de la Dordogne (n=1, soit 1,7%). Plus de la moitié de notre population d'étude vit dans l'ancienne région Limousin.

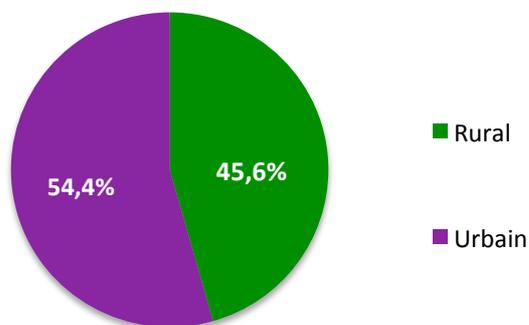


Figure 10. Répartition de la population selon la zone géographique de résidence définie par l'INSEE

Concernant le milieu de vie, un peu plus de la moitié des patients de l'échantillon vit en zone urbaine, soit 31 personnes (54,4%), tandis que 26 patients proviennent de zones rurales (45,6%) selon les critères définis par l'INSEE.

### III.2.3. Catégories socio-professionnelles

Les catégories socio-professionnelles des patients de l'échantillon sont exposées dans la figure ci-dessous.

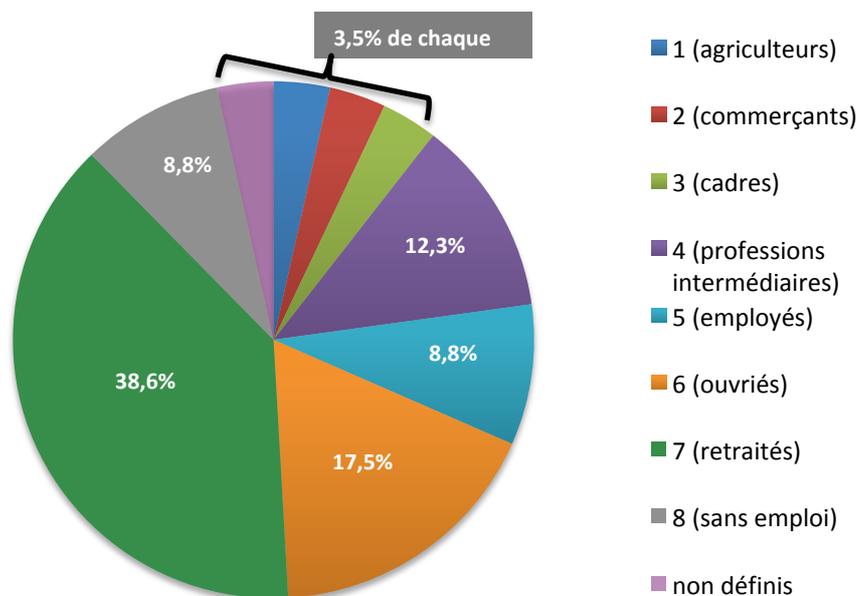


Figure 11. Répartition de la population selon les catégories socio-professionnelles INSEE 2003

Selon la nomenclature des catégories socio-professionnelles établies par l'INSEE en 2003, la catégorie la plus représentée dans notre échantillon est la catégorie 7, celle des retraités par 22 personnes (38,6%), suivie de la catégorie 6, celle des ouvriers, qui en dénombre 10 soit (17,5%). Ensuite, nous retrouvons les professions intermédiaires pour 7 adultes (12,3%), les employés pour 5 personnes (8,8%) ainsi que 5 malades sans emploi/étudiants (8,8%). À nombre équivalent, les dernières catégories que sont les agriculteurs, cadres et commerçants sont représentées par 2 personnes dans chaque catégorie (3,5% de chaque). Pour 2 patients, la profession n'a pas été retrouvée dans les dossiers médicaux informatiques.

### III.2.4. Aidant principal

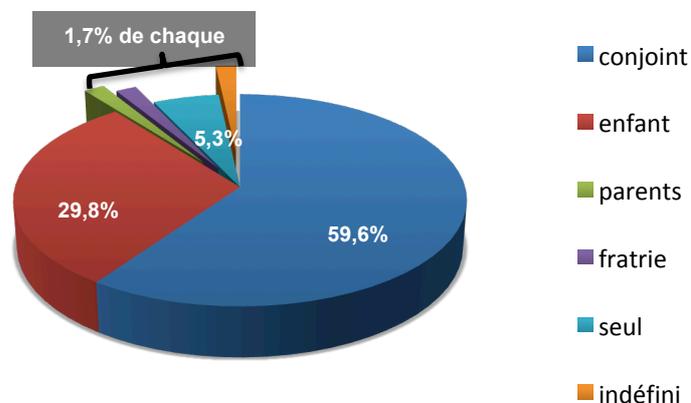


Figure 12. Répartition de la population selon le type d'aidant principal

Le conjoint est l'aidant principal pour plus de la moitié des patients de l'étude, cela concernant 34 malades (59,6%), ensuite les enfants pour 17 patients (29,8%). Trois personnes sont seules, soit 5,3%. Viennent ensuite les personnes ayant de la fratrie ou les parents (1 patient respectif, soit 1,7%). Pour un malade, l'information est manquante sur les courriers informatiques.

### III.2.5. Pathologie et traitement des patients étudiés

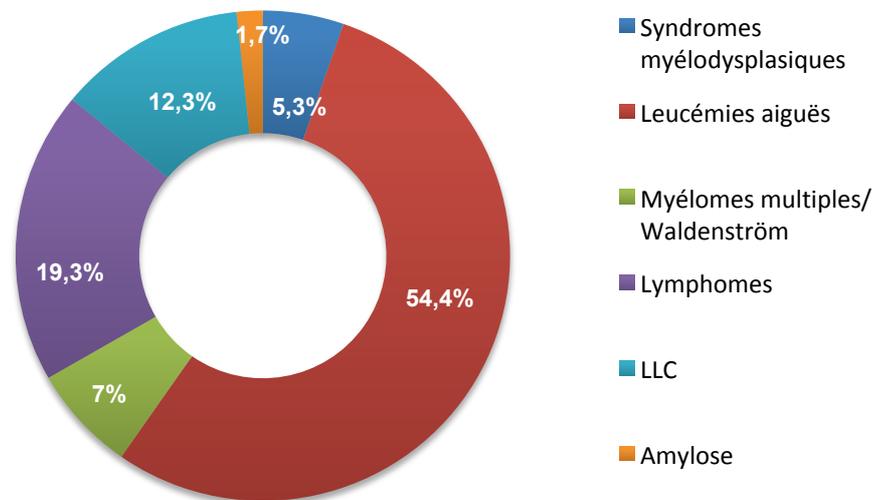


Figure 13. Répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne

La majorité des patients étudiés sont atteints d'une LA, soit 31 malades (54,4%). Les lymphomes représentent la deuxième plus grande HM touchant la population d'étude avec 11 patients (19,3%). La troisième pathologie est la LLC, atteignant 7 patients (12,3%). Viennent ensuite les Myélomes/Waldenström (n=4, soit 7%), les syndromes myélodysplasiques (n=3, soit 5,3%) et un patient atteint d'une amylose (1,7%).

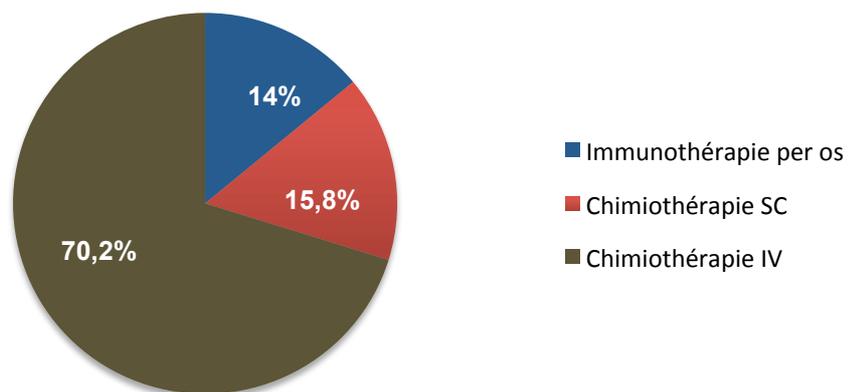


Figure 14. Répartition de la population selon le type de traitement administré

Le graphique ci-dessus expose la répartition des traitements cytotoxiques reçus par les patients de la population d'étude. On observe que la majorité des malades a un protocole de chimiothérapie par voie intraveineuse, soit 40 patients (70,2%). Les chimiothérapies en sous cutanées sont représentées seulement par 9 malades (15,8%) et l'immunothérapie *per os* par 8 personnes (14%).

### III.2.6. Parcours patient

Dans notre étude, tous les patients venaient du domicile et 2 malades étaient pris en charge en HAD. Depuis leur domicile, 50,9% (n=29) des patients ont été hospitalisés directement en Hématologie, 7,1% (n=4) se sont présentés en HDJ, puis transférés en hospitalisation conventionnelle. Seulement un patient (1,7%) a été hospitalisé directement en maladie infectieuse après concertation téléphonique du MG auprès d'un infectiologue. On observe que 40,3% (n=23) des patients ont consultés aux urgences du CHU pour motif fièvre et/ou autre symptôme. Ces patients ont ensuite été transférés dans des services adaptés. Un seul patient a consulté aux urgences pour NF sans point d'appel clinique, le score de la MASCC a été calculé comme étant de bon pronostic. Il a pu rentrer au domicile après négativité des premiers prélèvements, surveillance et avis hématologique avec prescription d'une bi-antibiothérapie orale et suivi par le MG.

Le schéma suivant expose les parcours patients en NF :

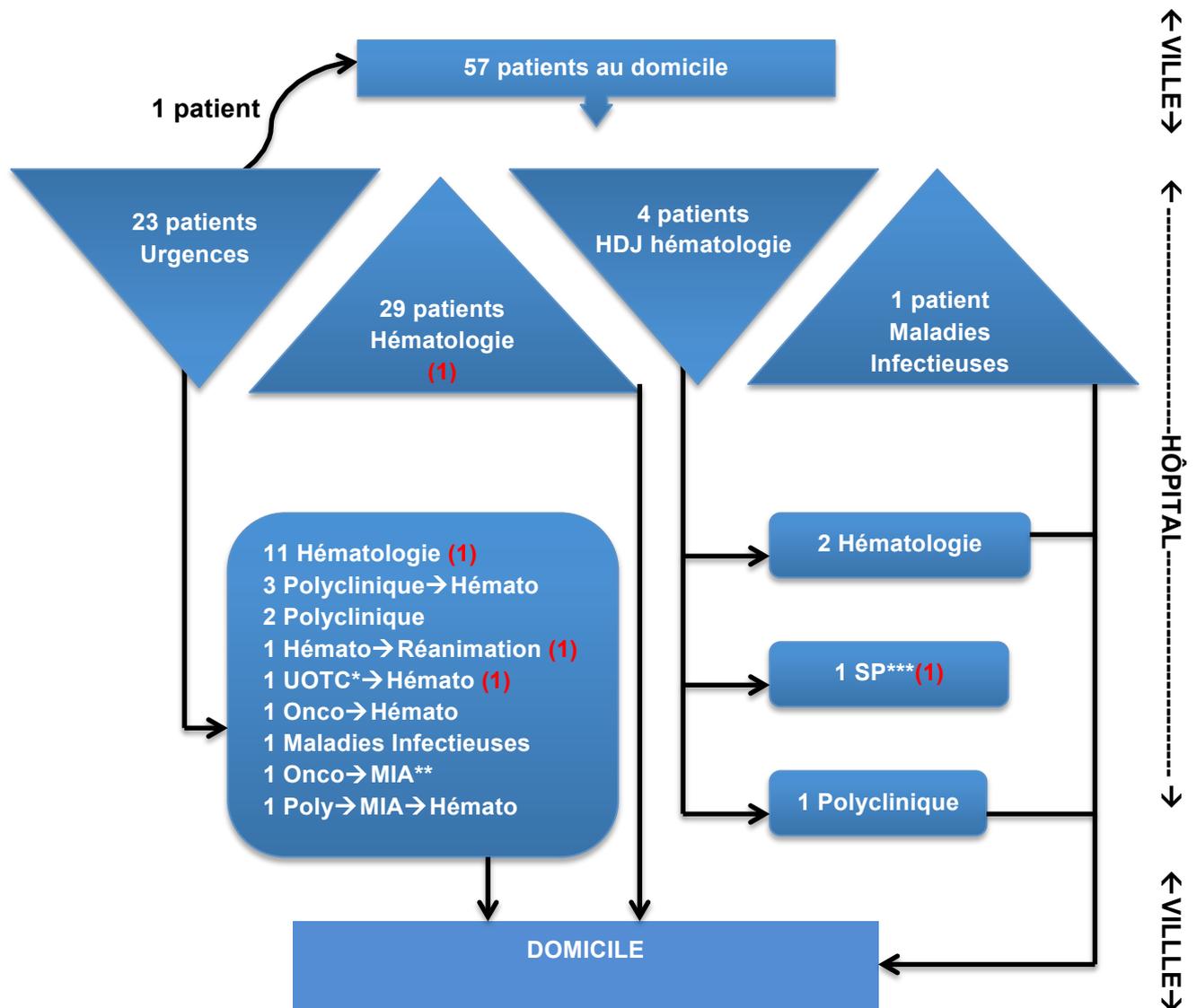


Figure 15. Parcours patients en NF de la population étudiée

\*UOTC : Unité Oncologie Thoracique et Cutanée \*\*MIA : Médecine Interne A \*\*\*SP : Soins Palliatifs (1) : Patients décédés

Les éléments en amont ayant conduits ces patients à l'hôpital n'ont pu être que rarement retrouvés. Nous avons pu relever que 2 patients furent admis suite à un accord entre le médecin d'HAD et le spécialiste et 8 patients ont été orientés par leur MG (6 aux urgences, 1 en maladie infectieuse, et 1 en HDJ d'hématologie).

Sur les 57 patients entrés au CHU pour NF, 5 patients sont décédés, 5 ont bénéficié de l'HAD, un patient a été pris en charge par une équipe de soins palliatifs hors CHU et les 46 patients restant ont regagné leur domicile.

Concernant le taux de mortalité de notre étude (8,8%), il est concordant avec le taux rapporté dans la littérature, ce dernier variant de 7 à 10%(38)(39).

### III.2.7. Grade de la Neutropénie et score de la MASCC

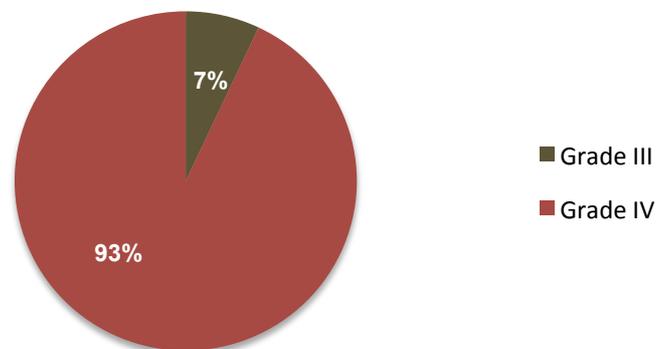


Figure 16. Répartition des patients en fonction du grade OMS de Neutropénie

Parmi notre population d'étude, 53 patients présentaient une neutropénie de grade IV c'est-à-dire  $PNN < 500/mm^3$  à l'entrée à l'hôpital (93%) et 4 patients de grade III (7%). Aucun patient n'avait un nombre de PNN supérieur à  $1000/mm^3$ .

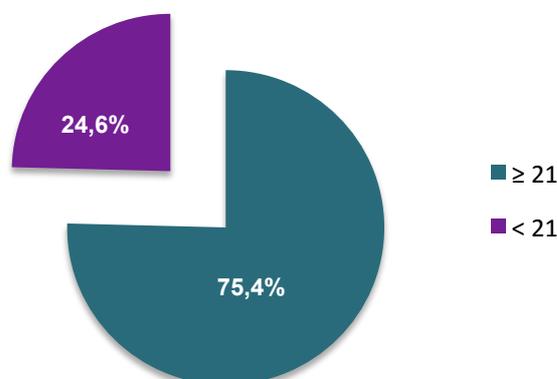


Figure 17. Répartition des patients en fonction du score de la MASCC

Dans ce diagramme, on note que 43 malades (75,4%) avaient un score de la MASCC  $\geq$  21 à leur arrivée à l'hôpital, représentant un faible risque de complications infectieuses et 14 patients (24,6%) un score  $<$  21, de pronostic plus péjoratif.

### III.2.8. Score de la MASCC en fonction de l'HM

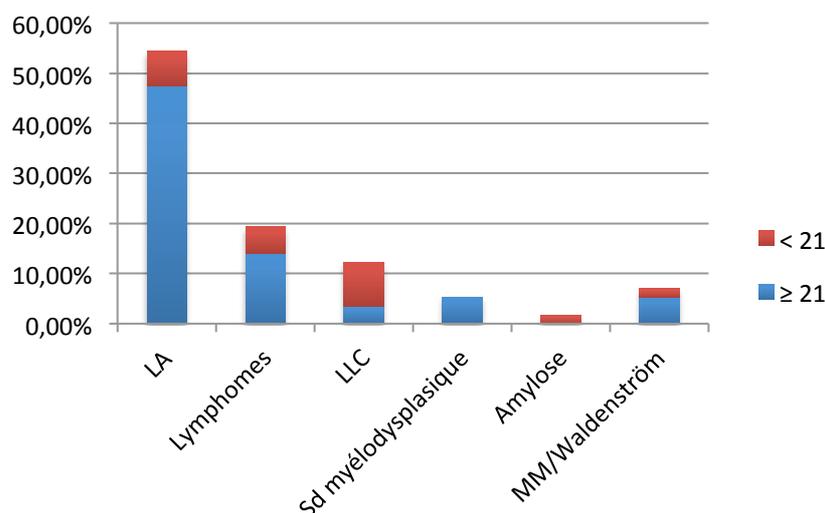


Figure 18. Répartition des patients en fonction de leur HM et du score de la MASCC

Une proportion importante de patients présentait un score de la MASCC  $\geq$  21, en rapport avec un faible risque de complications infectieuses. En effet, 27 patients (47,4%) en traitement d'une LA avaient un score favorable, versus 4 malades (7%). Les patients traités pour un lymphome se divisaient en 8 malades ayant un score  $\geq$  21 (14%) et 3 dont le score était péjoratif (5,3%). Les LLC se distinguaient par 2 malades avec un score  $\geq$  21 (3,5%) et 5 malades  $<$  21 (8,8%). Trois patients traités pour MM avaient un total favorable (5,3%) et un malade plus à risque (1,7%). Concernant les syndromes myélodysplasiques, on dénombre 3 malades avec un score  $\geq$  21 (5,3%). Le patient atteint d'amylose AL présentait un score à haut risque de complications infectieuses (1,7%).

### III.2.9. Epidémiologie des épisodes de NF

Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'examen para cliniques microbiologiques (hémocultures périphériques et sur site/PICC-line, ECBU, coproculture) ou iconographiques (radiographie pulmonaire). D'autres investigations ont été réalisées, orientées par la symptomatologie (ECBC, ponction lombaire,...).

Parmi les 57 patients inclus, il existe une identification microbiologique pour 27 malades (47,4%) sur les examens para cliniques, alors que 20 épisodes (35,1%) ne sont aucunement documentés. Pour 10 malades (17,5%) l'épisode est cliniquement documenté, sans identification microbienne.

Le diagramme suivant montre cette répartition :

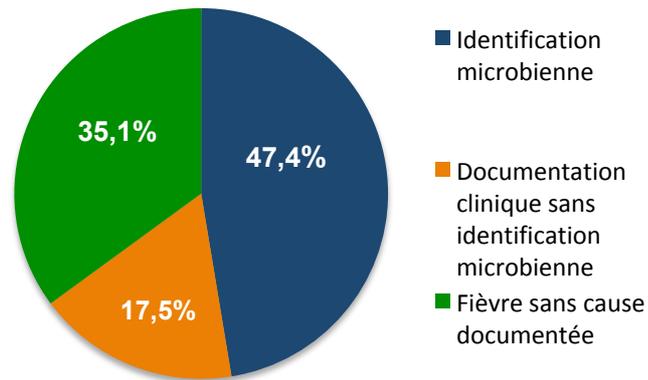


Figure 19. Répartition des différentes étiologies des syndromes fébriles de la population étudiée

La répartition par familles bactériennes des 27 épisodes identifiés microbiologiquement est la suivante :

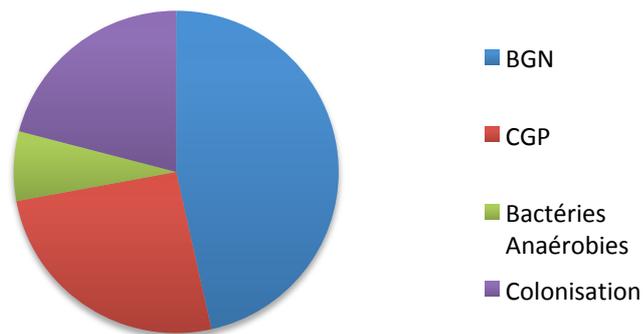


Figure 20. Répartition par familles bactériennes des épisodes de NF

Au total, sur les 57 patients inclus dans l'étude, 27 patients (47,4%) ont eu des examens objectivant une ou des bactéries :

- 24 prélèvements positifs à BGN,
- 13 à CGP,
- 3 à *Clostridium Difficile*,
- Et 9 prélèvements colonisés.

### Epidémiologie bactérienne des patients ayant un score à bas risque

Lorsqu'on axe l'analyse sur les 43 patients ayant un score à bas risque de complications infectieuses, une ou plusieurs bactéries ont été identifiées pour 18 patients seulement, contre 25 malades dont l'état fébrile n'a pas pu être corrélé à un germe. Le tableau suivant expose la répartition épidémiologique bactérienne des 18 patients avec score à bas risque.

Tableau 5. Répartition épidémiologique bactérienne des prélèvements des patients de l'échantillon ayant un score de la MASCC  $\geq 21$  (18 patients)

		BACTERIES										
		BGN				CGP				Anaérobie	Colonisation	
		<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. capitis</i>	Enterocoques	<i>S. pneumoniae</i>	<i>C. difficile</i>	
<b>SITE</b>	Hémocultures											
	- Site/PICC	2					1		1			
	- Périph	5	1		1	2	1	1	1			
	ECBU	4							2			3 ( <i>S. haemo./S. epide./E. coli</i> )
	Coproculture	3		2	1						2	2 ( <i>S. aureus/P. aeruginosa</i> )
	Pus						1					
	ORL											2( <i>E. kobei/S. aureus</i> )
<b>Total</b>		<b>19</b>				<b>10</b>				<b>2</b>	<b>7</b>	

### Epidémiologie bactérienne des patients ayant un score à haut risque

En comparaison, dans notre étude, nous avons 14 patients dont le score de la MASCC était défavorable, faisant craindre un haut risque de complications infectieuses. Dans cette sous-catégorie, 9 patients ont eu des prélèvements positifs, retrouvant un germe ou une simple colonisation, contre 5 malades sans aucune documentation. Le tableau ci-dessous offre la répartition bactérienne des prélèvements positifs en fonction du site infecté.

Tableau 6. Répartition épidémiologique bactérienne des prélèvements des patients de l'échantillon ayant un score de la MASCC < 21 (9 patients)

		BACTERIES								
		BGN			CGP			Anaérobie	Colonisation	
		<i>E. Coli</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>C. difficile</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<b>SITE</b>	Hémocultures - Site/PICC - Périph	1			1	1	1			
	ECBU	2	1						1	
	Coproculture			1				1		
	ORL									1
<b>Total</b>		<b>5</b>			<b>3</b>			<b>1</b>	<b>2</b>	

### III.2.10. Prescription initiale antibiotique

#### III.2.10.1. En ville

Après analyse des dossiers, nous retrouvons une prescription antibiotique initiée par le MG pour 6 patients. Le tableau suivant expose les antibiothérapies prescrites en fonction du score de la MASCC en ambulatoire.

Tableau 7. Antibiothérapie initiée en ambulatoire par le MG en fonction du score de la MASCC

MASCC ≥ 21 (N=4)		MASCC < 21 (N=2)	
Ceftriaxone	2	Amoxicilline/acide clavulanique et ofloxacine	1
Spiramycine/metronidazole	1	ceftriaxone	1
Autres (non spécifié)	1		
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>		<b>2</b>

### III.2.10.2. À l'hôpital

Pour 49 patients, l'antibiothérapie a été initiée au sein de l'hôpital, le tableau suivant en présente la répartition.

Tableau 8. Antibiothérapie initiée à l'hôpital en fonction du score de la MASCC

MASCC ≥ 21 (N=39)		MASCC < 21 (N=10)	
Cefepime	9	Imipénème et amikacine	1
Cefepime et vancomycine	1	Pipéracilline/tazobactam	7
Imipénème	4	Pipéracilline/tazobactam et vancomycine	1
Pipéracilline/tazobactam	22	Ceftriaxone et metronidazole	1
Pipéracilline/tazobactam et vancomycine	1		
Pipéracilline/tazobactam et ciprofloxacine	1		
ceftriaxone	1		
<b>TOTAL (N=)</b>	<b>39</b>		<b>10</b>

On observe qu'aucune antibiothérapie n'a été initiée que ce soit en ville ou à l'hôpital pour 2 patients. L'un était en phase avancée de son HM sous immunothérapie, cet épisode de NF ayant mené à son décès. Le second était en neutropénie chronique en lien avec sa maladie et son traitement (anticorps monoclonal) avec un score de la MASCC de bon pronostic, sans documentation bactérienne de la NF.

### III.2.11. Durée de la neutropénie

En moyenne, la durée de neutropénie fébrile des patients de l'échantillon de notre étude est de 8,5 jours (les durées s'étendent de 2 jours à 20 jours). On distingue 12 patients en neutropénie chronique soit de par leur HM, ou induite par le traitement (immunothérapie). Pour 5 patients, la NF a conduit au décès suite à une infection. Il est important de noter que les patients ont le plus souvent bénéficié d'injections sous cutanées de facteurs de croissance pour stimuler la production de globules blancs, en prophylaxie secondaire.

### III.2.12. Facteurs de croissance G-CSF

Dans la population d'étude, 33 patients ont reçu des injections de facteurs de croissance granulocytaires sur les comptes rendus informatisés et les prescriptions hospitalières. Pour les 24 patients restants, il n'y a pas eu d'initiation de ces facteurs. En onco-hématologie, la

prescription prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques ne concerne pas toutes les HM.

## IV. Discussion

---

### IV.1. Objectif principal

La Médecine Générale est une spécialité médicale s'accordant à prendre en charge les patients de manière durable. Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) lui reconnaît cinq fonctions :

- Le premier recours, le MG est le premier acteur du système de soins,
- La prise en charge globale,
- La coordination des soins, le MG oriente le patient vers les différents acteurs de santé,
- La continuité des soins avec le suivi au long cours,
- Et un rôle de santé publique regroupant le dépistage et les préventions primaires et secondaires.

Le MG doit répondre de manière globale aux problèmes de santé dans leurs dimensions physique, psychologique, sociale, culturelle et existentielle(40).

Les réformes de notre système de santé reposent sur une stratégie de transformation et d'approche globale de la prise en charge des patients. La place des praticiens de ville reste majeure dans le suivi des patients atteints de cancer, ils gèrent les comorbidités, coordonnent les soins, et ont une appréhension optimale de la situation clinique du patient à domicile.

Une étude réalisée par l'INSERM en 2014(41) auprès des MG a révélé que près de 30% se considèrent à juste titre comme non impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer. Ces derniers font état à 79% d'une connaissance inadaptée sur les risques ou les effets indésirables des nouveaux traitements, à 53% d'un manque d'information sur les traitements mis en oeuvre et à 30% d'un manque de temps pour apporter un soutien psychologique au patient et à son entourage.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer le rôle du MG dans la survenue ambulatoire d'une NF chimio-induite chez un patient traité pour HM. Ceci est rendu possible au travers de l'analyse de 4 parcours de soins types en fonction des protocoles thérapeutiques reçus par les malades.

L'approche analytique du parcours de soins à travers la modélisation de chemins cliniques peut devenir un véritable outil pour le praticien.

## **Cas des Chimiothérapies d'induction/intensification/consolidation**

Il s'agit de parcours de soins axés sur l'hôpital, où le MG gère les complications et effets secondaires des traitements. Ces cas concernent le plus souvent les patients atteints de LA. Les grands principes de traitement de LA résident dans l'administration d'une chimiothérapie dite « d'induction » ayant pour objectif de détruire la majorité des cellules de la moelle osseuse.

Les patients sont hospitalisés dès le diagnostic de l'hémopathie confirmé, afin de recevoir une chimiothérapie dite « d'induction ». L'aplasie induite dure plusieurs semaines nécessitant un confinement du patient afin d'éviter toute infection opportuniste. Ces mesures préventives d'infection sont maximales (chambre à flux laminaire, alimentation stérile, traitement antifongique prophylactique, antiviraux).

Le patient rentre à domicile une fois l'aplasie résolue, et sera convoqué de nouveau en hospitalisation pour la suite du traitement. En cas de rémission complète, le patient bénéficiera de chimiothérapies dites de « consolidation » et/ou éventuellement d'une auto ou allogreffe de CSH sous « conditionnement ». Cela consiste en une chimiothérapie hautement toxique, immunosuppressive dans le but de réinjecter des CSH pour reconstituer le tissu hématopoïétique du malade.

Le MG est amené à voir le patient en cas d'effets secondaires des chimiothérapies et/ou les traitements intercurrents. Il surveillera les bilans de suivi prescrits par le service d'hématologie. Le rôle du MG dans ce type de parcours de soins reste limité, puisque les aplasies induites par ces types de traitements surviennent à l'hôpital le plus souvent. Ces aplasies sont à haut risque de complications infectieuses car profondes et de longues durées le plus souvent.

Nous n'avons pas inclus les patients bénéficiant des chimiothérapies d'induction dans notre étude, puisque les cas de NF survenaient au cours de l'hospitalisation, étant considérés à haut risque de complication(18).

## **Cas des patients sous chimiothérapie séquentielle**

Les patients atteints d'HM ayant un protocole de chimiothérapie hebdomadaire par voie veineuse sont hospitalisés en hématologie le temps de l'administration de(s) ce(s) produit(s). Cela tient compte du protocole et peut consister en une hospitalisation de jour ou sur plusieurs jours consécutifs. À la suite de la cure, le patient rentre au domicile.

Dans certains protocoles, les cures suivantes peuvent se passer au domicile dans le cadre d'une HAD. Les traitements cytotoxiques peuvent être réalisés en intraveineux, sous-cutané ou intramusculaire. 51% des séjours en HAD pour chimiothérapie concernent des hémopathies(42).

En cas de NF au domicile, le MG est concerné, et se doit de dépister une éventuelle infection. Il pourra initier après avis hématologique des injections de facteurs de croissance, qui sont le plus souvent prescrites par l'hôpital de manière anticipée. Parallèlement, le MG est amené à gérer les effets secondaires des chimiothérapies, ainsi que les possibles

décompensations de comorbidités. Par exemple, les patients sous corticothérapie associée aux traitements pour l'HM, peuvent avoir un déséquilibre de leur diabète.

Le patient est amené le plus souvent à des transferts itératifs à l'hôpital, pour les chimiothérapies, ou pour les prises en charge d'aplasie, ainsi que les supports transfusionnels en cas de nécessité.

Ce parcours dépend du protocole de chimiothérapie instauré.

Le schéma ci-dessous modélise le parcours de soins d'un patient au domicile au cours du temps.

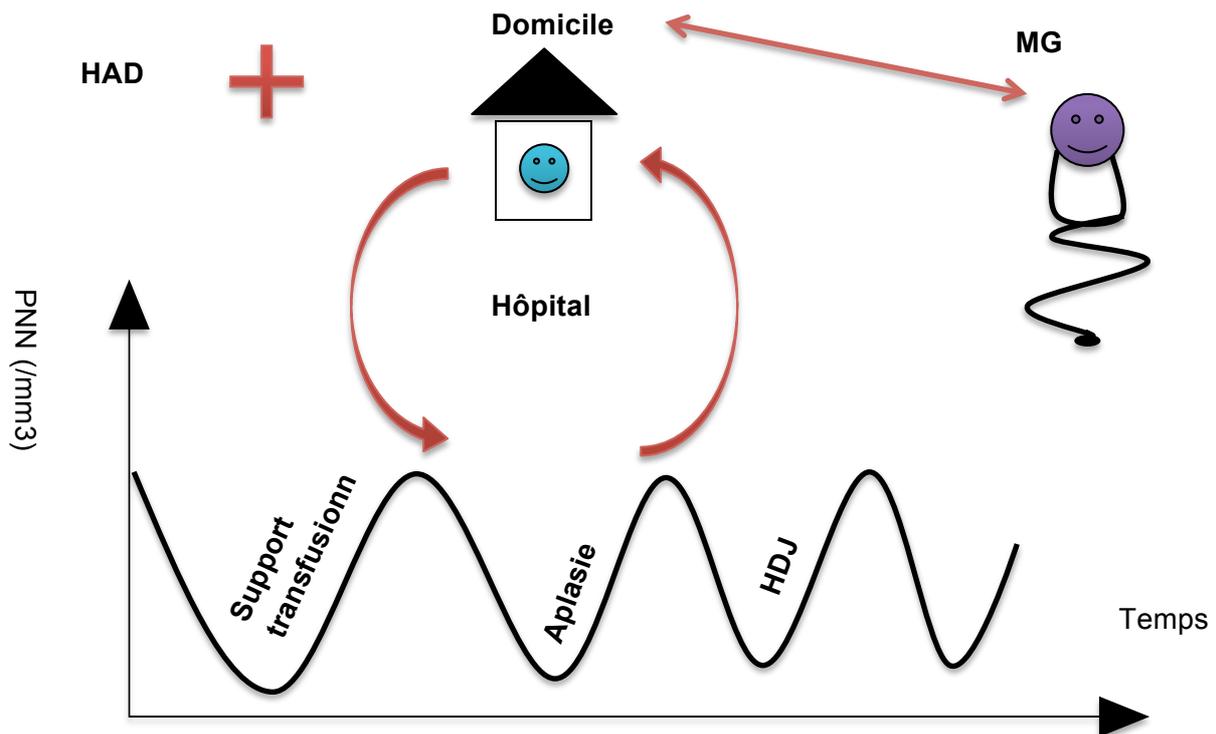


Figure 21. Schéma du parcours de soins du patient sous chimiothérapie séquentielle

### Cas des patients traités par thérapie orale

Avec le développement des anticancéreux par voie orale favorisant une prise en charge ambulatoire, l'accompagnement des patients bénéficiant de ces traitements devient essentiel. À efficacité égale, la voie orale est préférée par les patients par commodité. Toutefois les effets indésirables de ces traitements ne sont pas à négliger. Parfois ils peuvent être sévères et souvent mal connus des patients voire des professionnels de santé.

Une étude menée auprès de patients atteints de LMC et de MM traités par voie orale a montré que près de 80% d'entre eux ont été confrontés à des effets indésirables gênants dans leur quotidien. De même, 25% des patients n'auraient pas reçu d'information sur les événements indésirables éventuels à l'instauration du traitement(43). Ce traitement améliore le confort du patient, mais reste une chimiothérapie qui nécessite une surveillance, et peut engendrer des neutropénies. Le MG est le premier soignant de recours en ville, faisant le

lien avec l'hôpital. Il nécessite de se tenir informé des recommandations de bonnes pratiques notamment à l'aide de Formations Médicales Continues (FMC) face à ces nouvelles thérapies.

Le MG joue un rôle dans l'éducation thérapeutique, et doit s'assurer de la bonne prise du traitement par le patient, qui ne doit pas le banaliser. En effet, les thérapies orales peuvent être assimilées comme un traitement s'ajoutant à leur ordonnance de renouvellement.

Il doit s'informer des effets secondaires possibles de ces nouvelles molécules, et peut être amené à adapter la posologie après concertation avec l'hématologue référent, en cas d'effets secondaires invalidants ou d'intolérance. L'INCa met à disposition des praticiens des fiches récapitulatives de ces traitements(44).

Ce sont les exemples du ruxolitinib (Jakavi®) dans le traitement de la Polyglobulie de Vaquez, l'hydroxycarbamide (Hydrea®), ou le lénalidomide (Revlimid®) dans le MM.

### **Cas des patients en soins palliatifs**

Selon l'Association Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP), « les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant, et la mort comme un processus naturel. Ceux qui dispensent des soins palliatifs cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables (communément appelés acharnement thérapeutique). Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil. Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche, à ce que ces principes puissent être appliqués. »(45)

Les prises en charge palliatives des patients font suite à des décisions collégiales en réunion de concertation pluridisciplinaire, en accord avec le patient et/ou l'entourage. Le MG joue un rôle primordial dans l'interface ville-hôpital, par sa connaissance du patient dans son lieu de vie et son entourage. Elles sont parfois chronophages et sources de difficultés pour le MG, mais peuvent être coordonnées et soutenues dans le cadre d'une HAD, ou les équipes mobiles de soins palliatifs ainsi que les HDJ d'hématologie.

Ces patients n'ont plus de soins spécifiques de la maladie, soit parce que la maladie est dépassée, ou en raison de leur fragilité ou comorbidités.

Les mécanismes de NF sont dus à l'envahissement de la maladie plutôt qu'aux thérapies comme dans les autres cas. Ces prises en charge sont délicates et chronophages pour le MG, puisqu'elles relèvent souvent d'une question éthique quant à la décision d'hospitalisation. Ceci est discuté en fonction des souhaits du patient, de son entourage, ainsi que de son état général.

## IV.2. Objectifs secondaires

Par notre travail, nous avons pu discerner deux objectifs secondaires

### **Conformité des prises en charge des patients en NF chimio-induite atteints d'HM par rapport aux recommandations actuelles :**

Dans notre étude de 57 patients, 43 avaient un score de la MASCC favorable à une prise en charge en ambulatoire. Cependant, ces patients ont été hospitalisés au sein du CHU de Limoges, quel que soit le service d'accueil. On note qu'un seul patient est rentré au domicile après surveillance et prélèvements bactériologiques revenus négatifs aux urgences. Le calcul du score de la MASCC était favorable et un avis auprès d'un hématologue a été pris.

La durée moyenne de séjour (DMS) des patients de notre étude est relativement élevée (12,3 jours). Si l'on compare les DMS en fonction du score de la MASCC, on retrouve une DMS de 20 jours pour les patients à haut risque, contre 9,8 jours pour ceux à bas risque. Ces résultats restent élevés par rapport à la DMS moyenne relevée par l'assurance maladie en 2010-2011 pour les séjours dus aux NF qui était de 6,3 jours(2).

Concernant l'antibiothérapie, nous constatons que la majorité des praticiens exerçant en ville ou à l'hôpital ne suit pas les recommandations internationales. Ceci peut être dû à la méconnaissance des recommandations de la part des praticiens, ou bien au clivage de ces recommandations générales face à la réalité de telles prises en charge suscitant parfois des adaptations pour chaque malade.

Par ailleurs, il existe très peu de durée de courts séjours (5% des patients avec DMS inférieures ou égales à 72 heures). Peu de patients bénéficient donc d'un retour à domicile précoce après une courte période d'observation, notamment pour les patients à bas risque de complications, dans un contexte socio-économique actuel qui privilégie de plus en plus la diminution des DMS et le développement croissant des structures ambulatoires.

Il serait intéressant dans une autre étude prospective locale, d'évaluer les modalités d'un retour à domicile précoce chez des patients rigoureusement sélectionnés, et d'étudier leur évolution ultérieure.

## L'épidémiologie bactérienne de notre échantillon d'étude en fonction des données de la littérature

Tableau 9. Comparaison épidémiologie bactérienne de l'étude avec les données de la littérature

<b>NEUTROPÉNIE FÉBRILE</b>	<b>DIAGNOSTIC</b>	<b>LITTÉRATURE (PATIENTS %)</b>	<b>ÉTUDE (PATIENTS %)</b>
D'origine indéterminée	Pas de foyer, pas de germe	60	35
Cliniquement documentée	Foyer(s) +/- germe(s)	10	17,5
Microbiologiquement documentée	Pas de foyer, germe(s) retrouvé(s)	30	47,5

Dans notre étude la répartition est de 47,5% de documentation microbiologique, 17,5% de documentation clinique sans identification microbiologique et 35% d'origine indéterminée.

Classiquement, dans la littérature, la répartition est de 30% de documentation microbiologique, 10% de documentation clinique et 60% d'étiologie indéterminée(18).

Nous constatons que nous disposons d'une proportion d'identification microbiologique un peu plus importante que les données de la littérature. Ce résultat est difficilement interprétable puisque notre échantillon est faible. Mais cela pourrait être expliqué par un recours hospitalier très fréquent pour notre population de patients onco-hématologiques en NF au CHU de Limoges. Ces patients ont un bilan bactériologique plus conséquent que s'ils étaient en ville. Il aurait fallu interpréter cela en fonction des antécédents de BMR, des comorbidités.

Les bactéries retrouvées dans notre étude sont majoritairement des BGN. Dans la littérature, les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés sont historiquement les bactéries gram positif, avec tendance récente à l'augmentation du taux d'infection à BGN ces dernières décennies. Par ailleurs, les BGN sont plus fréquemment retrouvées en cas d'HM qu'en cas de cancer solide, ce qui concorde avec notre population d'étude.

On constate également que nos résultats sont cohérents avec la prévalence européenne des bactériémies en onco-hématologie, notamment avec la présence de *E. coli* prépondérante dans nos identifications comme le montre la figure suivante (figure 22).

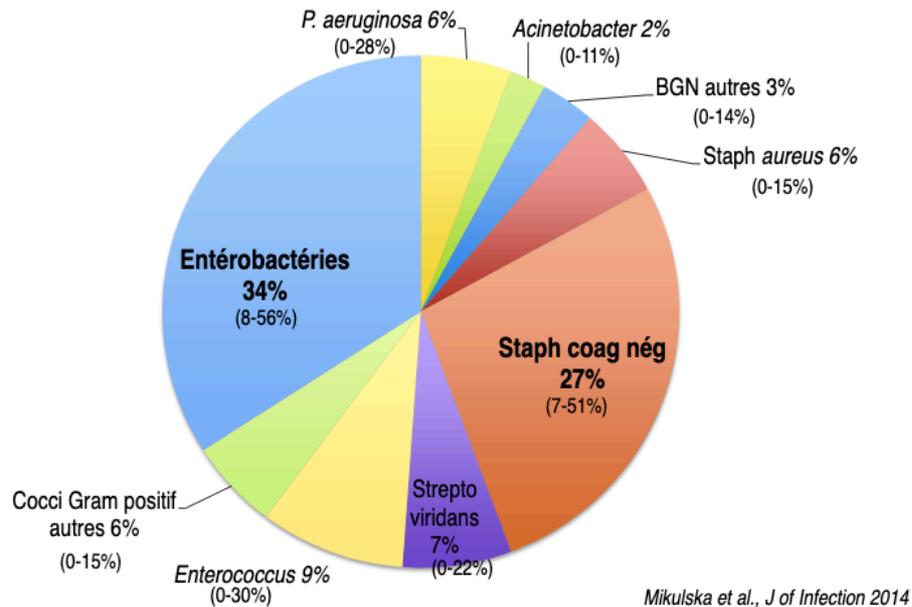


Figure 22. Registre européen de prévalence des bactériémies en onco-hématologie

### IV.3. Forces et Faiblesses

#### IV.3.1. Forces

Notre étude permet une analyse transversale en divisant les patients en 4 parcours de soins en fonction de leur protocole thérapeutique (de la prise en charge exclusivement hospitalière aux prises en charge ambulatoires grâce aux thérapies orales). Ceci nous a permis de mieux clarifier le rôle du MG dans la prise en charge initiale d'une NF chimio-induite dans un contexte d'HM.

Le MG a un rôle primordial puisqu'il est le premier acteur de soins sollicité en ambulatoire. Son rôle est moindre en ce qui concerne les patients atteints de LA, traités par chimiothérapies d'induction, provoquant des aplasies longues et profondes. Ces prises en charge sont exclusivement hospitalières car nécessitent des isolements protecteurs, et un contrôle alimentaire strictement stérile entre autre. Dans ce cas l'état fébrile en cas d'aplasie survient à l'hôpital et est géré par les spécialistes.

En cas de chimiothérapie séquentielle, le malade est hospitalisé en fonction du protocole thérapeutique reçu pour l'administration. Il reste une journée ou quelques jours. De retour au domicile, le MG est amené à revoir le patient en cas d'épisode fébrile.

Il en est de même pour les prises en charge ambulatoires avec les thérapies orales, où le patient poursuit son traitement au domicile puis revoit le spécialiste en consultation pour évaluation et tolérance du traitement de manière mensuelle.

En cas de prise en charge palliative et si le patient désire rester au domicile, le MG est là encore sollicité. Les épisodes de NF peuvent survenir même en l'absence de traitement

spécifique de la maladie. Là encore, le médecin traitant évalue l'état général du patient, et après concertation hématologique initie des traitements de confort.

### **IV.3.2. Faiblesses**

#### Effectif statistique

La principale faiblesse de notre étude réside dans le faible effectif de dossiers inclus malgré la période d'une année consécutive. Notre étude étant monocentrique, nous avons pu omettre les épisodes de NF traités exclusivement en ville ou bien hospitalisés dans les hôpitaux de périphérie, plus proches du domicile du patient.

Il serait intéressant d'inclure les épisodes de NF survenus à domicile et non hospitalisés pour mieux corréliser le rôle du MG dans ces prises en charge. Il serait judicieux mais fastidieux de récolter les résultats des prises de sang des laboratoires de ville, et appeler les MG, ou retrouver les courriers faits pour les urgences, ainsi que les avis téléphoniques des MG auprès des spécialistes. Après étude de 120 dossiers sur les critères d'inclusion, nous avons pu inclure seulement 57 épisodes de soins hospitaliers, compte tenu qu'un nombre important de patient ne remplissait pas tous les critères.

Réalisant une thèse de médecine générale, il nous a semblé important de sélectionner les patients dont nous pouvions analyser les modalités de prise en charge en ambulatoire en amont. Mais il en résulte pour l'analyse une perte conséquente de données exploitables et de pouvoir statistique. Les résultats de notre étude ne permettent donc pas une réelle extrapolation.

#### Les biais statistiques

##### Biais de sélection

Face au codage informatique de la CIM-10, il y a probablement un biais de sélection puisque nos patients ont été sélectionnés sur les motifs « aplasie médullaire » associé à une HM. Il n'existe pas de code pour « aplasie fébrile ». Ainsi beaucoup de dossiers ont été analysés, sans pouvoir être inclus car l'état fébrile ne s'est pas déclaré.

##### Biais de recrutement

Il est possible que nous ayons dû faire face à un biais de recrutement lors de l'étude, puisque certains de nos patients habitaient loin du CHU de Limoges. Leurs prises en charge devaient dépendre d'hôpitaux de proximité, mais ont été admis au CHU. Les NF, ne nécessitent pas obligatoirement une admission au CHU. À contrario, nous avons pu omettre ainsi des épisodes de NF, qui auraient été hospitalisés dans des CH plus proche du domicile, notamment lors que le patient habite à la limite du département.

##### Biais de mémorisation

Il s'agit d'une étude rétrospective ce qui implique un biais de mémorisation par des données récoltées à posteriori sur l'informatique par un opérateur externe.

De même, le parcours ambulatoire en amont n'a été que rarement retrouvé, à savoir si le patient avait été vu et adressé par le MG. Beaucoup de données en amont sont manquantes, et ne sont pas consignées de manière informatique.

#### Biais de classement

Dans notre étude, nous nous sommes appuyés sur l'unique score validé à ce jour : le score de la MASCC. La confusion peut se faire avec l'intensité des symptômes recueillis de manière rétrospective et subjective sur l'observation du clinicien ayant reçu le malade, et donc sur son appréciation des symptômes. En effet, le score n'est pas explicité et classe les symptômes de : « pas ou peu de symptômes », à « modérés puis sévères ». Ce score a été calculé par nos soins et de manière rétrospective, ce qui implique un biais de classement non négligeable. En effet, l'accès aux dossiers médicaux dans leur intégralité, et donc la connaissance des complications ultérieures a pu influencer notre calcul et classer à tort un patient dans le mauvais groupe à risque de complications infectieuses.

#### Autre biais :

Lors du recueil de données, nous avons rencontré parfois un manque de traçabilité des différentes informations recherchées. Ce manque peut induire un biais dans le calcul de certains paramètres (comme le score de la MASCC et l'évaluation en rétrospectif de la présence ou non de signes de gravité). Il est possible que soient omises des informations sur l'état d'hydratation et d'autres signes de gravité ou de symptomatologie clinique.

La particularité de notre étude réside dans l'inclusion de patients ambulatoires se présentant en milieu hospitalier ; donc très probablement une population qui nécessitait une hospitalisation. Selon les critères du service d'hématologie, il s'agit donc possiblement de patients présentant des signes de gravité (ou une symptomatologie nécessitant une prise en charge hospitalière), des comorbidités ou pathologies sous-jacentes les rendant plus fragiles.

Il serait intéressant d'extrapoler cette étude aux différents CHU de France afin de s'informer de chaque pratique locale.

## Conclusion

---

L'identification des signes de gravité d'infection est essentielle en cas de survenue de NF chimio-induites chez les patients atteints d'HM. Le rôle du MG est renforcé face aux prises en charge de plus en plus ambulatoires des patients notamment avec l'essor des thérapies orales en onco-hématologie.

D'après notre étude, on constate que la majorité des patients hospitalisés ont un score de risque de complications infectieuses bas, référent à une prise en charge ambulatoire. Cependant, au CHU de Limoges, ces patients fragiles sont rapidement hospitalisés devant le risque d'aggravation et décompensation de leur pathologie. En plus du risque infectieux, ces patients sont souvent dénutris, asthéniques, et leurs défenses immunitaires amoindries par leur HM et les thérapeutiques. À leur pathologie se surajoute des antibioprophylaxies et antiviraux.

Grâce à notre étude, nous discernons plusieurs axes intéressants :

- Améliorer les connaissances des MG
  - ⇒ Diffusion des recommandations
  - ⇒ Améliorer ses connaissances sur la gestion d'une fièvre post-chimiothérapie
  - ⇒ Insister sur l'identification des signes de gravités et du risque infectieux lors d'une NF
  - ⇒ Diffusion des effets secondaires à surveiller en fonction du protocole thérapeutique du patient
- Améliorer la qualité de l'information délivrée au patient lui-même, lui permettant d'être l'acteur principal de sa maladie.
  - ⇒ En cas de neutropénie objectivée au bilan d'intercure, surveiller sa température pluri-quotidiennement
  - ⇒ Prendre rapidement un avis médical en appelant le MG ou le service d'hématologie

Face à l'émergence des thérapies orales en onco-hématologie, les patients restent de plus en plus à domicile, le traitement s'ajoutant aux traitements quotidiens. Le MG a un rôle d'éducation thérapeutique du patient, dans l'observance de son traitement, qui parfois peut être banalisé. Devant l'essor de ces traitements ainsi que les études des nouveaux médicaments, nous allons assister à une nouvelle prise en charge des patients onco-hématologique, plus ambulatoire, s'alignant avec l'oncologie médicale. Il sera intéressant dans le futur de suivre l'évolution des prises en charge des épisodes de NF, et leur fréquence avec ces nouvelles thérapies.

Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude plus approfondie de la prise en charge ambulatoire en amont. Il serait pertinent d'interroger les MG ayant vu en amont de l'hospitalisation les malades de l'étude, leur prise en charge, leurs connaissances et difficultés ressenties, la prise ou non d'avis spécialisé, ainsi que la réalisation d'examen complémentaires.

La prise en charge des épisodes de NF reste à ce jour en majorité initialement hospitalière. La place du MG est déterminante dans cette prise en charge en amont d'une éventuelle hospitalisation pour ne pas sur-hospitaliser ces patients déjà à risque de contracter des infections nosocomiales et communautaires. Il est nécessaire d'améliorer le lien « ville-hôpital » et l'information des praticiens de ville sur les prises en charge de leurs patients onco-hématologiques. Son rôle est au premier plan, devant faire face aux difficultés de la démographie médicale sur le territoire, mais aussi aux problèmes de permanence des soins avec les gardes et les astreintes.

## Références bibliographiques

---

1. Plan Cancer 2014-2019 - Ref: PLANKPNRT14 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
2. VAINCHTOCK A, BOUDEVIN F, CHAIZE G, JOUANETON B, DURAND-ZALESKI I. Estimation de la fréquence et des coûts associés aux neutropénies fébrile en France : analyse de la base de données des hôpitaux (PMSI) 2010/2011. JOURNAL DE GESTION ET D'ECONOMIE MEDICALES. 2016;34(1):17-32.
3. HEMOPATHIES MALIGNES : cancer du sang, causes et risques. [Internet]. Disponible sur: <http://www.cancer-environnement.fr/283-Hemopathies-malignes-de-ladulte.ce.aspx>
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
5. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Synthèse estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancers en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019.
6. Monnereau A, Bossard N, Troussard X, Belot A, Binder Foucard F, Maynadie M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes [Internet]. 2013 sept. Disponible sur: <http://http://www.bdsp.ehesp.fr/>
7. Monnereau A, Uhry Z, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, Remontet L, et al. Synthèse survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine entre 1989 et 2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2-Hémopathies malignes Synthèse. 2016.
8. Hémopathies malignes-Incidence et mortalité chez l'adulte [Internet]. <http://www.ipubli.inserm.fr/>. 2008. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre\\_17.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_17.html)
9. Pham Dang A, Signol N, Bennett-Petitjean E, Karam HH, Penot A, Vallejo C, et al. Hémopathies sévères révélées aux urgences adultes : étude monocentrique de 108 patients. Ann Fr Med Urgence. 1 déc 2015;5(6):311-9.
10. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015-2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
11. Praagh I. CANCER ET TRAITEMENTS ORAUX A DOMICILE. Omédit Haute Normandie; 2014.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clinical Infectious Diseases. 15 mars 2002;34(6):730-51.
13. Biron P, Fuhrmann C, Escande M-C, Blanc-Vincent M-P, Crokaert F, Béal J, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropénies courtes. Bulletin du Cancer. 1 sept 1998;85(8):695-711.
14. mascc-fn-risk-index-score [Internet]. [cité 2 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.mascc.org/mascc-fn-risk-index-score>
15. 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. *Supportive Care in Cancer*. mai 2013;21(5):1487–95.

16. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. sept 2016;27(suppl\_5):v111–8.

17. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of Oncology*. 1 mai 2014;25(5):936–47.

18. 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.

19. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. *Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification*. Oxford University Press. 1 avr 2005;40(Clinical Infectious Diseases):S240–5.

20. Picazo JJ. Management of the Febrile Neutropenic Patient: A Consensus Conference. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2004;39(s1):S1–6.

21. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 1990;26(5):569–74.

22. Group EO for R and T of C (EORTC) IATC, Group NCI of C— CT. From the EORTC and National Cancer Institute of Canada: Vancomycin Added to Empirical Combination Antibiotic Therapy for Fever in Granulocytopenic Cancer Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 1991;163(5):951–8.

23. Escande M, Herbrecht R. Epidemiology of bacteraemia in hematology and oncology french units and comparative in vitro activity of cefpirome, cefepime and ceftazidime against isolated bacterial strains. *Second International Symposium on Febrile Neutropenia*; 1995.

24. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *Journal of Infection*. nov 2014;69(5):417–23.

25. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy Th, Ghandour Ch, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Annals of Oncology*. juill 1991;2(7):485–7.

26. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: A prospective, randomized clinical trial. *Cancer*. 1 janv 1999;85(1):213–9.

27. 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.

28. Score de Glasgow [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfm.u.org/calculateurs/glasgow.htm>

29. quickSOFA : Société de Réanimation et de Langue Française [Internet]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/quicksofa-qsofa/>

30. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use

- of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 12 mai 2016 [cité 10 févr 2019];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2016.00697/abstract>
31. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 févr 2013;31(6):794–810.
  32. Pherwani N, Ghayad JM, Holle LM, Karpiuk EL. Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: risk stratification and treatment review. *Am J Health Syst Pharm*. 15 avr 2015;72(8):619–31.
  33. Anthony Joncour - Épidémiologie et pronostic des bactériémies diagnostiquées chez les patients adultes atteints de neutropénie fébrile chimio-induite de courte durée [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/60282>
  34. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2014;58(7):3799–803.
  35. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
  36. INSEE: Zonage géographique des communes de résidences 2010 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281191>
  37. Professions et catégories socioprofessionnelles PCS 2003 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2400059>
  38. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract*. juin 2014;20(3):190–8.
  39. 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.
  40. La Définition Européenne de la Médecine Générale-Médecine de Famille [Internet]. Disponible sur: <http://www.woncaeurope.org/content/france-la-definition-europeenne-de-la-medecine-generale---medecine-de-famille>
  41. questionnaire\_panel3\_vague3.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/questionnaire\\_panel3\\_vague3.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/questionnaire_panel3_vague3.pdf)
  42. Leblond V, Salles G. Livre Blanc L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie. 2016.
  43. anticancereux\_oraux\_-\_effets\_indesirables\_-\_enquete\_patients\_-\_ete\_2014.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/anticancereux\\_oraux\\_-\\_effets\\_indesirables\\_-\\_enquete\\_patients\\_-\\_ete\\_2014.pdf](https://www.af3m.org/uploads/PDF/Actualites/anticancereux_oraux_-_effets_indesirables_-_enquete_patients_-_ete_2014.pdf)
  44. Fiches des médicaments anticancéreux INCa [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>
  45. Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, Définition des soins palliatifs [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/rubrique/definition-et-organisation-des-soins-palliatifs-en-france>
  46. Bruneau J, Canioni D, Molina T. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. *Feuillets de biologie*. mars 2017;(N°335).



## Table des annexes

---

Annexe 1 : Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016)

Annexe 2 : Résumé des principales modifications de la classification des lymphomes révisée par l'OMS en 2016

Annexe 3 : Classification OMS 2016 des Néoplasmes Myéloïdes et Leucémies aiguës

Annexe 4 : Tableau 4 des maladies professionnelles du Régime Général : Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

Annexe 5 : Score de la MASCC en anglais

Annexe 6 : Comparaison des germes isolés dans les services d'hématologie (n=342) et d'oncologie (n=151) de 53 hôpitaux français

Annexe 7 : Score de Glasgow

Annexe 8 : Zonage géographique de la Haute-Vienne par l'INSEE (2010)

Annexe 9 : Catégories Socio-Professionnelles CSP INSEE 2003

Annexe 10 : Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon d'étude

Annexe 11 : Caractéristiques médicales de l'échantillon d'étude

## Annexe 1. Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016)(46)

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale *
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM *
Maladie des chaînes lourdes $\mu$
Maladie des chaînes lourdes $\gamma$
Maladie des chaînes lourdes $\alpha$
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy Unknown Signification) IgG/IgA *
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *
Lymphome folliculaire de type duodénal *
Lymphome folliculaire de type pédiatrique *
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF1 *</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre Germinatif *
de type Activé B *
Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL, primitif du système nerveux central
DLBCL, primitif cutané, de type jambe
DLBCL, EBV*, NOS *
<i>Lésion cutané-nerveuse EBV** *</i>
DLBCL, associé à une inflammation chronique
Granulomateuse lymphomatoïde
Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B,
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B, ALK*
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
<i>DLBCL, HIV8*, sans autre spécificité*</i>
Lymphome de Burkitt
<i>Lymphome Burkittlike avec élévation 11q *</i>
Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*
Lymphome B de haut grade, NOS*
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie pro-lymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T EBV <sup>+</sup> systémique de l'enfance *
Syndrome lymphoprolifératif de type hydro vacciniforme-like *
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T monomorphe épithélotrope intestinal *
Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif *
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fungoides
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 <sup>+</sup> cutanés primitifs
Papulose lymphomatoides
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, primitif, cutané
Lymphome T $\gamma\delta$ primitif cutané
Lymphome T CD8 <sup>+</sup> cytotoxique agressif épithélotrope primitif cutané
Lymphome T CD8 <sup>+</sup> acut primitif cutané *
Syndrome lymphoprolifératif T CD8 <sup>+</sup> à cellules petites et moyennes, primitif cutané *
Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome T folliculaire *
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TH1 *
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>+</sup>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>-</sup>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *
Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
scléro-nodulaire
riche en lymphocytes
à cellularité mixte
en déplétion lymphoïde
Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
de type hyperplasie plasmocytaire
de type mononucléose infectieuse
de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *
de type polymorphe
de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
de type lymphome de Hodgkin classique

## Annexe 2. Résumé des principales modifications de la classification des lymphomes révisée par l'OMS en 2016.(46)

Entités	Modifications
Lymphome lymphocytaire / Leucémie lymphoïde chronique (LLC)  Lymphocytose B monoclonale * (MBL)	Le diagnostic de LLC ne peut pas être établi en l'absence de maladie extramédullaire si la lymphocytose sanguine est $< 5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$ même s'il existe des cytopénies ou de symptômes liés à cette maladie. La classification révisée différencie une MBL à « faible taux » ( $< 0,5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$ ) risquant peu de progresser vers la LLC, d'une MBL à « taux élevé » nécessitant un suivi médical annuel.
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome folliculaire <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression vers un lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Survient chez l'enfant et l'adulte jeune, le plus souvent de stade localisé avec une approche thérapeutique de type « wait and watch » et un pronostic excellent.
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *	Nouvelle entité provisoire, se distinguant du lymphome folliculaire de type pédiatrique et des DLBCL NOS, de forme localisée et de bon pronostic.
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome à cellules du manteau <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression et le bon pronostic.
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS) GCB et DLBCL NOS ABC	Au minimum, l'immunohistochimie par l'algorithme de Hans doit être mise en œuvre pour distinguer les DLBCL de phénotype GCB et ABC (non GCB). Une technique d'expression ciblée associée est souhaitable.
Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *	Nouvelle entité provisoire de morphologie proche d'un lymphome de Burkitt, sans réarrangement au locus de MYC.
Lymphome B de haut grade, NOS *	Nouvelle entité remplaçant le lymphome diffus à grandes cellules B de diagnostic difficile avec un lymphome de Burkitt (2008). Elle inclut les formes blastoïde ou intermédiaire sans réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6.
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 *	Il s'agit des lymphomes à grandes cellules B appelés « double-triple hit » du fait d'un réarrangement aux loci de MYC et BCL2 et/ou BCL6.
DLBCL EBV+, NOS *	Nouvelle dénomination du lymphome diffus à grandes cellules B du sujet âgé (2008) car ce lymphome peut survenir chez les sujets jeunes.
Ulcère cutanéomuqueux EBV**	Nouvelle entité anatomo-clinique survenant dans un contexte d'immunosuppression ou chez le sujet âgé.
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance	Anciennement lymphoprolifération (2008), le terme de lymphome reflète l'agressivité de la pathologie, il s'agit de le distinguer d'une infection chronique et active par le virus EBV.
Syndrome lymphoprolifératif de type hyalin maciiforme-like *	Anciennement lymphome (2008), le terme de lymphoprolifération reflète le caractère plus indolent de cette pathologie, se rapprochant de l'infection chronique et active à l'EBV.
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH * (Tcell Follicular Helper)	Un nouveau groupe de lymphomes d'origine TFH incluant le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T folliculaire et les lymphomes T périphériques de phénotype TFH.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK *	Cette entité provisoire (2008) est maintenant acceptée comme définitive, un réarrangement au locus de IRF4/DUSP22 est notamment retrouvé dans cette entité dont les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *	Nouvelle entité provisoire à distinguer des lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK1 négatif, de forme localisée dans la majorité des cas et de bon pronostic.
Syndrome lymphoprolifératif posttransplantation (PTLD) de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *	Nouvelle entité de PTLID associée au virus EBV, se présentant sous la forme d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire floride avec présence de nombreuses cellules EBV+ au sein des centres germinatifs.

### Annexe 3. Classification OMS 2016 des Néoplasmes Myéloïdes et Leucémies aiguës (The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.)(4)

#### WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification

##### Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*<sup>+</sup>

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

Mastocytosis

##### Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of

*PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

*Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2*

##### Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*<sup>-</sup>

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)

MDS/MPN, unclassifiable

##### Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS with single lineage dysplasia

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

MDS-RS and single lineage dysplasia

MDS-RS and multilineage dysplasia

MDS with multilineage dysplasia

MDS with excess blasts

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable

*Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood*

Myeloid neoplasms with germ line predisposition

##### Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

*Provisional entity: AML with BCR-ABL1*

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

*Provisional entity: AML with mutated RUNX1*

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

### **Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm**

#### **Acute leukemias of ambiguous lineage**

Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS

#### **B-lymphoblastic leukemia/lymphoma**

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like</i>
<i>Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21</i>

#### **T-lymphoblastic leukemia/lymphoma**

<i>Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia</i>
<i>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>

## Annexe 4. Tableau 4 des maladies professionnelles du Régime Général : Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Hypoplasies et aplasies médullaires isolées ou associées (anémie ; leuconéutropénie ; thrombopénie) acquises primitives non réversibles.	3 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	<p>Opérations de production, transport et utilisation du benzène et autres produits renfermant du benzène, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- production, extraction, rectification du benzène et des produits en renfermant ;</li> <li>- emploi du benzène et des produits en renfermant pour la production de leurs dérivés, notamment en organosynthèse ;</li> <li>- préparation des carburants renfermant du benzène, transvasement, manipulation de ces carburants, travaux en citerne ;</li> <li>- emplois divers du benzène comme dissolvant des résines naturelles ou synthétiques ;</li> <li>- production et emploi de vernis, peintures, émaux, mastics, encre, colles, produits d'entretien renfermant du benzène ;</li> <li>- fabrication de simili-cuir ;</li> <li>- production, manipulation et emploi des dissolutions de caoutchouc naturel ou synthétique, ou des solvants d'avivage contenant du benzène ;</li> <li>- autres emplois du benzène ou des produits en renfermant comme agent d'extraction, d'élution, d'imprégnation, d'agglomération ou de nettoyage et comme décapant, dissolvant ou diluant ;</li> <li>- opérations de séchage de tous les produits, articles, préparations, substances où le benzène (ou les produits en renfermant) est intervenu comme agent d'extraction, d'élution, de séparation, d'imprégnation, d'agglomération, de nettoyage, de concentration, et comme décapant, dissolvant ou diluant ;</li> <li>- emploi du benzène comme déshydratant des alcools et autres substances liquides ou solides ;</li> <li>- emploi du benzène comme dénaturant ou réactif de laboratoire</li> </ul> <p>- poste de nettoyage, curage, pompage des boues de fosses de relevage dans le traitement des eaux usées de raffinerie</p>
Syndromes myélodysplasiques acquis et non médicamenteux	3 ans	
Leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique à l'exclusion des leucémiues aiguës avec des antécédents d'hémopathies.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	
Syndromes myéloprolifératifs.	20 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 6 mois)	
<p>Nota.- Pour le détail des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, il convient de se référer à la classification en vigueur des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)</p>		

## Annexe 5. Score de la MASCC (anglais) (14)

CHARACTERISTIC	WEIGHT
Burden of febrile neutropenia with no or mild Symptoms <sup>1</sup>	5
No hypotension (systolic BP > 90 mm Hg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease <sup>2</sup>	4
Solid tumor or hematological malignancy with no previous fungal infection <sup>3</sup>	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of febrile neutropenia with moderate Symptoms <sup>4</sup>	3
Outpatient status	3
Age <60 years	2

1- NF sans ou peu de symptômes réfère à l'état général clinique du patient. Il est gradué comme suit : Pas de symptôme (5) ; peu de symptômes (5) ; symptômes modérés (3) ; symptômes sévères (0) ; moribond (0).

2- Les maladies pulmonaires obstructives regroupent la BPCO, l'emphysème pulmonaire, les patients oxygéno-dépendants, et/ou nécessitant des corticostéroïdes et/ou des bronchodilatateurs.

3- Infection fongique documentée ou un traitement empirique pour suspicion d'infection fongique.

4- Les deux items concernant les symptômes présentés par le patient ne sont pas cumulables. Ainsi le score théorique maximal est de 26. Un score  $\geq$  à 21 est corrélé à un faible risque, alors que s'il est  $<$  à 21, il renvoie à un haut risque de complication infectieuse grave. (VPP 91% ; sp 68% ; se 71%)

**Annexe 6 : Comparaison des germes isolés dans les services d'hématologie (n=342) et d'oncologie (n=151) de 53 hôpitaux français(23)**

<b>GERMES</b>	<b>HÉMATOLOGIE (%)</b>	<b>ONCOLOGIE (%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	7
Staphylocoque à coagulase négative	50	46
Streptocoques	5	6
Entérocoques	1	4
<i>E. coli</i>	11	13
Groupe K.E.S.	7	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	5
Autres	13	9

Groupe K.E.S. : Klebsiella, Entérobacter, Serratia

## Annexe 7 : Score de Glasgow(28)

Ouverture des Yeux	Réponse Verbale	Réponse Motrice
Spontanée : 4	Normale : 5	Obéit : 6
A la voix : 3	Incompréhensible : 4	Réponse orientée : 5
A la douleur : 2	Inapproprié : 3	Evitement : 4
Néant : 1	Inintelligible : 2	Flexion : 3
	Néant : 1	Extension : 2
		Aucune : 1

### Explications du score de Glasgow

#### Ouverture des Yeux :

- 1 Néant            Aucune ouverture des yeux, même en cas de stimulus douloureux
- 2 A la douleur    Les yeux sont fermés : ils ne s'ouvrent que quand un stimulus douloureux est pratiqué
- 3 A la demande    Les yeux sont fermés : ils ne s'ouvrent que quand on demande à la personne de le faire
- 4 Spontanée      Les yeux sont ouverts, le regard est normal

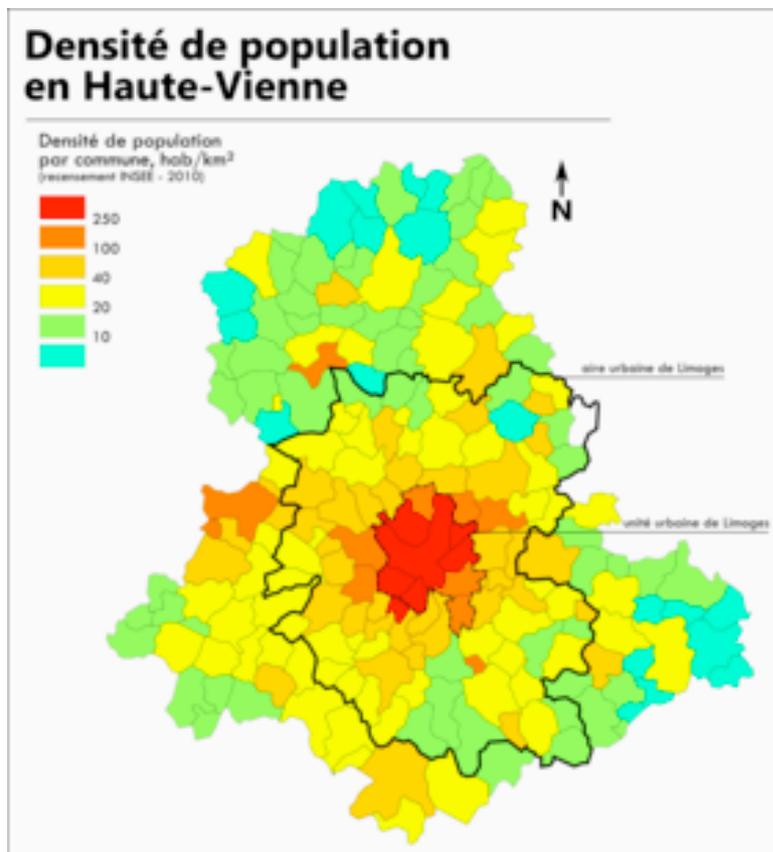
#### Réponse Verbale :

- 1 Nulle            La personne ne parle pas, aucun son ne sort de sa bouche
- 2 Incompréhensible    La personne n'émet que des grognements, ou marmonne, spontanément ou à la douleur
- 3 Inappropriée    Les réponses ne correspondent pas aux questions
- 4 Confuse        La personne commet des erreurs, se répète
- 5 Normale        La personne peut citer son nom, le lieu, la date...

## Réponse Motrice :

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 1 Nulle                 | A la stimulation douloureuse : aucune réaction   |
| 2 Extension stéréotypée | A la stimulation douloureuse : extension et rotation interne des membres supérieurs, les paumes se tournent vers l'extérieur : décérébration |
| 3 Flexion stéréotypée   | A la stimulation douloureuse : flexion de l'avant bras sur le bras : décortication   |
| 4 Evitement             | A la stimulation douloureuse : le bras tente de se soustraire à la douleur, mais de manière peu adaptée ou simplement ébauchée.              |
| 5 Orientée              | A la stimulation douloureuse : mouvement adapté de retrait, parfois violent  |
| 6 Aux ordres            | Spontanément : répond de manière adaptée aux ordres simples  |

## Annexe 8. Zonage géographique de la Haute-Vienne par l'INSEE (2010)(36)



## Annexe 9. Catégories Socio-Professionnelles CSP INSEE 2003 (37)

Niveau agrégé (8 postes dont 6 pour les actifs)	Niveau de publication courante (24 postes dont 19 pour les actifs)	Niveau détaillé (42 postes dont 32 pour les actifs)
1 Agriculteurs exploitants	10 Agriculteurs exploitants	11 Agriculteurs sur petite exploitation 12 Agriculteurs sur moyenne exploitation 13 Agriculteurs sur grande exploitation
2 Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	21 Artisans	21 Artisans
	22 Commerçants et assimilés	22 Commerçants et assimilés
	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus
3 Cadres et professions intellectuelles supérieures	31 Professions libérales et assimilés	31 Professions libérales
	32 Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et Artistiques	33 Cadres de la fonction publique 34 Professeurs, professions scientifiques 35 Professions de l'information, des arts et des spectacles
	36 Cadres d'entreprise	37 Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise 38 Ingénieurs et cadres techniques d'entre- prise
4 Professions Intermédiaires	41 Professions intermédiaires de l'enseigne- ment, de la santé, de la fonction publique et assimilés	42 Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés 43 Professions intermédiaires de la santé et du travail social 44 Clergé, religieux 45 Professions intermédiaires administratives de la fonction publique
	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
	47 Techniciens	47 Techniciens
	48 Contremaîtres, agents de maîtrise	48 Contremaîtres, agents de maîtrise
5 Employés	51 Employés de la fonction publique	52 Employés civils et agents de service de la fonction publique 53 Policiers et militaires
	54 Employés administratifs d'entreprise	54 Employés administratifs d'entreprise
	55 Employés de commerce	55 Employés de commerce
	56 Personnels des services directs aux particuliers	56 Personnels des services directs aux Particuliers
6 Ouvriers	61 Ouvriers qualifiés	62 Ouvriers qualifiés de type industriel 63 Ouvriers qualifiés de type artisanal 64 Chauffeurs 65 Ouvriers qualifiés de la manutention, du Magasinage et du transport
	66 Ouvriers non qualifiés	67 Ouvriers non qualifiés de type industriel 68 Ouvriers non qualifiés de type artisanal
	69 Ouvriers agricoles	69 Ouvriers agricoles
7 Retraités	71 Anciens agriculteurs exploitants	71 Anciens agriculteurs exploitants
	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
	73 Anciens cadres et professions intermé- diaires	74 Anciens cadres 75 Anciennes professions intermédiaires
	76 Anciens employés et ouvriers	77 Anciens employés 78 Anciens ouvriers
8 Autres personnes sans activité professionnelle	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé
	82 Inactifs divers (autres que retraités)	83 Militaires du contingent 84 Elèves, étudiants 85 Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités) 86 Personnes diverses sans activité profes- sionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)

## Annexe 10. Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon d'étude

Facteurs	Patients inclus (n=)	Patients inclus (%)
<b>Âge</b>		
Hommes	61,1 [20,0-83,0]	-
Femmes	57,0 [23,0-84,0]	-
Moyenne	59,1	-
<b>Sexe</b>		
Hommes	37	64,9
Femmes	20	35,1
<b>Département</b>		
Haute-Vienne (87)	32	56,1
Corrèze (19)	11	19,3
Creuse (23)	6	10,5
Charente (16)	5	8,8
Indre (36)	2	3,5
Dordogne (24)	1	1,7
<b>Zone géographique</b>		
Urbain	31	54,4
Rural	26	45,6
<b>CSP INSEE 2003</b>		
1 (Agriculteurs)	2	3,5
2 (Artisans)	2	3,5
3 (Cadres)	2	3,5
4 (Intermédiaires)	7	12,3
5 (Employés)	5	8,8
6 (Ouvriers)	10	17,5
7 (Retraités)	22	38,6
8 (Sans emploi)	5	8,8
Non retrouvé	2	3,5
<b>Aidant principal</b>		
Conjoint	34	59,6
Enfant	17	29,8
Seul	3	5,3
Parents	1	1,7
Fratie	1	1,7
Non défini	1	1,7

## Annexe 11. Caractéristiques médicales de l'échantillon d'étude

Facteurs	Patients inclus (n=)	Patients inclus (%)
<b>Hémopathie maligne</b>		
<b>LA</b>	<b>31</b>	<b>54,4</b>
LAM	24	42,1
LAL	5	8,8
Autres	2	3,5
<b>LLC</b>	<b>7</b>	<b>12,3</b>
<b>Lymphomes</b>	<b>11</b>	<b>19,3</b>
LNH	10	17,5
LH	1	1,7
<b>Myélome/Waldenström</b>	<b>4</b>	<b>7,0</b>
<b>Sd myélodysplasique</b>	<b>3</b>	<b>5,3</b>
<b>Amylose</b>	<b>1</b>	<b>1,7</b>
<b>Grade Neutropénie</b>		
III	4	7
IV	53	93
<b>MASCC</b>		
≥21	43	75,4
<21	14	24,6

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Parcours de soins du patient en neutropénie fébrile sous chimiothérapie pour hémopathie maligne : rôle du médecin généraliste

---

**Introduction :** Le médecin généraliste (MG) joue un rôle central dans la prise en charge des patients atteints de pathologies lourdes telles les hémopathies malignes (HM). Le virage ambulatoire de la médecine implique la gestion des complications des traitements oncologiques par le MG. Différents scores d'évaluation du risque infectieux lors de neutropénies fébriles (NF) ont été développés ; le rôle du MG reste à définir dans la gestion ambulatoire.

**Patients et méthodes :** L'étude rétrospective, descriptive, observationnelle, monocentrique a inclus des épisodes de NF survenant en ville chez des patients traités pour HM et hospitalisés au CHU de Limoges en 2018.

**Résultats :** Sur 120 dossiers analysés, 57 épisodes de NF ont été inclus. On identifie 40,3% des patients hospitalisés via les urgences, 50,9% en hématologie, 7,1% en hôpital de jour et 1,7% en infectiologie. 75,4% des patients avaient un score de la MASCC favorable ( $\geq 21$ ), versus 24,6% à haut risque (MASCC $<21$ ). Pour 47% des patients, une documentation bactérienne a été identifiée, parmi eux, 66,6% avaient un score de la MASCC  $\geq 21$ , contre 33,3%  $< 21$ .

**Conclusion :** Dans l'étude, on souligne le rôle prépondérant du MG en identifiant 4 parcours de soins de patients en NF. Son rôle est essentiel dans la surveillance de survenue de NF en intercure des patients sous chimiothérapie séquentielle ou sous thérapie orale, mais aussi dans les prises en charge palliatives. La formation des MG reste un enjeu essentiel dans ces prises en charge, ainsi que la gestion des complications des thérapies anti-cancéreuses.

---

Mots-clés : neutropénie fébrile, hémopathie maligne, parcours patient, médecine générale, chimiothérapie

## Patient's care pathway in febrile neutropenia treated by chemotherapy for malignant hemopathy : role of the general practitioner

---

**Introduction :** The general practitioner (GP) plays a central role in the management of patients with severe conditions such as malignant hemopathies (MH). The ambulatory shift implies that GPs manage complications in oncological treatments. Various infections risk assessment scores for febrile neutropenia (FN) have been developed ; the role of GP in ambulatory management is yet to be defined.

**Patients and methods :** The retrospective, descriptive, observational, monocentric study included episodes of FN occurring at home with patients treated for MH and hospitalized at CHU de Limoges over 2018.

**Results :** Out of 120 files analyzed, 57 episodes of FN were included. 40,3% of hospitalized patients are identified through emergency departments, 50,9% in hematology, 7,1% in day care and 1,7% in infectiology. 75,4% of patients had a favorable MASCC score ( $\geq 21$ ) versus 24,6% at high risk (MASCC $<21$ ). For 47% of patients, bacterial documentation was identified, among them, 66,6% had a MASCC's score  $\geq 21$ , compared to 33,3%  $< 21$ .

**Conclusion :** The study highlights the key role of GP by identifying 4 care pathways for FN patients. Its role is essential in monitoring FN occurrence among patients during the intercure in sequential chemotherapy or oral therapy, but also in palliative management. Training of GPs remains a key issue for palliative care, as well as for managing complications during oncological therapies.

---

Keywords : febrile neutropenia, haematological malignancy, patient's pathway, general practice, chemotherapy

