

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 29 avril 2022

Par Lise-Marie Huot

Née le 12 février 1994 à Clermont-Ferrand

### **Critères pronostiques clinico-biologiques des patients en neutropénie fébrile aux urgences**

Thèse dirigée par le Docteur Thomas LAFON

Examineurs :

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Président du jury

M. le Docteur Thomas LAFON, Directeur de thèse

M. le Professeur Henri Hani KARAM, Juge

M<sup>me</sup>. le Docteur Holy BEZANAHARY, Juge

M<sup>me</sup>. le Docteur Pauline FEYDEAU, Invitée





## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 avril 2022

Par Lise-Marie Huot

Née le 12 février 1994 à Clermont-Ferrand

### **Critères pronostiques clinico-biologiques des patients en neutropénie fébrile aux urgences**

Thèse dirigée par le Docteur Thomas LAFON

Examineurs :

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Président du jury

M. le Docteur Thomas LAFON, Directeur de thèse

M. le Professeur Henri Hani KARAM, Juge

M<sup>me</sup>. le Docteur Holy BEZANAHARY, Juge

M<sup>me</sup>. le Docteur Pauline FEYDEAU, Invitée



Le 28 septembre 2021

**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<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>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<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>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<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>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

<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>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>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<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>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<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>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

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

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>CHAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE

<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébastien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément

**RUDELLE** Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE

## Remerciements

---

A Monsieur le **Professeur Arnaud JACCARD**,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos enseignements et votre pédagogie, que ce soit à la faculté ou lors des visites durant mon stage d'externe dans votre service.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le **Docteur Thomas LAFON**,

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour tes conseils, tes avis et surtout pour avoir commencé à éclaircir ce sombre sujet que sont les statistiques, grâce à ton super logiciel qui fait des choses extraordinaires. Je suis curieuse de voir ce « jour où vous m'apprendrez de vrais trucs ». Tu restes la personne qui m'impressionne le plus de par ton sens clinique, ton investissement et tous les projets que tu arrives à mener à bien simultanément.

Je tiens à t'exprimer mon profond respect, mon estime et mes sincères remerciements.

A Monsieur le **Professeur Henri Hani KARAM**,

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. Je vous remercie pour votre pédagogie mais aussi pour votre paternalisme, votre disponibilité et votre bienveillance dans tous les instants de mon internat.

Recevez ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A Madame le **Docteur Holy BEZANAHARY**,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Tu m'as tant appris au cours de mon stage en polyclinique, non seulement sur le plan physiopathologique et clinique mais aussi dans l'apprentissage d'un esprit de synthèse.

Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le **Docteur Pauline FEYDEAU**,

Tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury. Merci de m'avoir écoutée et conseillée au moment charnière de mon internat qu'a été mon droit au remord. Tu resteras mon modèle aussi bien dans les soins qu'en dehors. Ton calme et ton professionnalisme sont exemplaires. Je ne pourrai pas exprimer à quel point je te suis reconnaissante. Merci pour les moments café / discussion dans le bureau de l'amour après les gardes. Et surtout, merci pour ton soutien sans faille.

Sois assurée de mon admiration et de mon profond respect.

Aux services des urgences et du SAMU du CHU de Limoges :

Au **Docteur Dominique CAILLOCE**, merci de m'avoir tant appris sur les lieux d'intervention et lors de nos connexions en régulation. Merci pour les séances de simulation avec votre jeu d'acteur inégalable.

Au **Docteur Jean-François CUEILLE**, merci de m'avoir soutenue, depuis de l'externat, en passant par Saint Junien et jusqu'à maintenant.

Au **Docteur Christine BOURDEAU**, merci pour nos longues conversations. Merci pour vos histoires d'interventions, toutes plus intéressantes et instructives les unes que les autres. Merci pour votre soutien et votre pédagogie.

Merci à **Arthur** pour tes réponses à mes multiples questions ; **Jérôme G. et Mélanie** pour m'avoir permis de participer à la simulation NOVI grandeur nature ; **Thomas B.** pour les gardes que nous avons faites ensemble (ou non parce que je t'abandonne lâchement pour rédiger cette thèse), les quizz échographie « ça, c'est une cerise ! » et tes conseils lecture concernant notre auteur favori ; **Frédéric Julia** pour les sessions lecture du classeur à ECG ; **Frédéric Join** pour ta mémoire et tes connaissances ; **Emily** pour nos conversations ; **Alexandra** pour nos sorties SMUR « pompes funèbres », les discussions sacs à main et les cafés après une garde mouvementée ; **Vincent B.** pour ton calme et m'avoir prêté ton bureau pour mon recueil de données ; **Adrian** pour les photos ; **Gilles** pour les calculs de doses ; **Déborah et Stéphanie** pour vos conseils en régulation ; **Alain** pour les interventions périlleuses avec patient remonté du fin fond de son domicile par tyrolienne ; **Emilie** pour m'avoir appris à ne jamais faire confiance aux patients ; **Lucie** pour ton efficacité et ton humour ; **Julie D.** pour ton enseignement de régulation et les sorties SMUR toujours plus intéressantes et surprenantes les unes que les autres ; **Sarah** pour m'avoir permis de faire de l'hypnose en pré-hospitalier ; **Mathilde** pour ta rigueur ; **Marc** pour ton livre des perles de la régulation ainsi que pour ton enseignement ; **Vincent L.** pour ta pédagogie, les sorties de dingue et ta confiance en moi ; **Clément** pour m'avoir permis de prendre le téléphone pour la première fois en régulation, pour ta rigueur et ta pédagogie (désolée de t'avoir lâchement abandonné pour Guéret) ; **Marion** pour ton organisation et ta pédagogie ; **Amaury** pour les interventions sans moi ; **Jérémy et Vincent O.** pour votre soutien lors de mes premières gardes à Brive ; **Timothée** pour m'apprendre à m'imposer en intervention ; **Alexandre** pour ton aide lors de mon recueil de donnée au CH de Tulle et ton soutien lors de mes « excès » de confiance en moi ; **Pierre** pour ton soutien durant l'externat et l'internat ; **Julie T.** pour les gardes en ta présence et les petits cas cliniques improvisés ; **Rafaëla** pour ta pédagogie ; **Jérôme B.**, la grande faucheuse, pour les sorties avec plaie par arme à feu simultanément à une défenestration, merci pour les pauses cookies mais aussi pour les soirées jeux de société ; **Aloïse**, mon double maléfique, merci pour nos discussions interminables en sortie de garde ; **Manu** pour tes conseils.

Aux **IDE** et **IADE** des urgences et du SMUR, merci de m'avoir toujours plus appris, que ce soit en intervention ou aux urgences.

Aux **ambulanciers**, merci pour vos conseils et votre bienveillance.

Aux **ARM**, merci pour votre soutien et votre aide dans mon apprentissage de la régulation.

Au service des urgences de Saint Junien :

Au **Docteur Nathalie CUEILLE**, merci de croire et d'avoir cru en moi lors de mon orientation vers la médecine d'urgence.

Merci à **Charlène, Etienne, Gabi, Guillaume, Morgan** pour votre pédagogie, votre humour et votre bienveillance.

A **Juju, Jéréem** et **Coco**. Merci pour les fous rires, les livraisons de pizza pendant les gardes, pour la création des 4 fantastiques tout simplement.

Au service de polyclinique et à mes co-internes (**Dodo** et **Seb**) : merci d'avoir rendu le début du COVID beaucoup plus joyeux. Merci pour cette cohésion bienveillante.

Au **Docteur Cyril MOESCH**, merci pour ton soutien dans mon changement de spécialité. Merci pour ta compréhension et tes conseils. Malgré mon changement de voie, merci pour ta pratique intéressante de la médecine générale.

Au **Docteur Vincent SAUGET**, merci pour ton soutien lors des doutes au cours de ma formation de médecine générale. Merci d'avoir cru en moi dès le début.

A mes co-internes de DESMU :

**Jean, Marcela, Coco**, merci pour cette promo « feel good », toujours avec bienveillance et bonne humeur.

**Manon** et **Anne** pour votre aide et votre soutien sans faille.

**Pierrick** pour ton humour, ton soutien et pour les apéros entre futurs voisins.

**Cyril** pour être mon codétenu, tout simplement. Merci pour ton soutien en toutes circonstances.

**Anaëlle** pour ta bonne humeur, les simulations aux externes où tu es une super facilitatrice et que tu rentres dans mon jeu de « Kimberley la copine de Kevin » et enfin, les cours d'écho où « il faut péter un coup ».

**Faustine** pour les gardes ensemble et pour nos conversations.

**Charles, Vincent, Antoine**, pour votre gentillesse et votre humour.

A mes amis :

Aux chacaleux : **Nono, Mcha, Ju, Ferré, Jamin, Macia, Sub, DD, Jojo, Laulau, Pipou**. Merci d'accepter que « raler, c'est mon super pouvoir ». Merci pour l'externat, le master d'anat, les soirées, les vacances, les cessions confidences et contre soirées cuisine.

Aux pharmas, sage-femme, avocate, IDE ou commercial : **Dart, Nina, Penot, Pauline, Guittard, Juju, Claire, Titi, Marjo, Alex, Clem, Ludo, Zough, Chat**. Merci de m'accepter comme étant votre « quota ».

A **Violette** et **Marion**, rien ne change malgré les années et la distance. Merci pour votre amitié sans faille depuis l'école maternelle, le collège, le lycée, jusqu'à maintenant et pour toujours.

A **Marie** et **Maiwenn**, sans qui la PACES n'aurait pas laissé le même souvenir. Maiwenn, merci pour tes schémas, pour les cessions révisions et pizzas à gogo. A vous deux, merci pour les fous rires, les soirées et pour vous tout simplement.

A **Kentin**, merci pour ta relecture, tes corrections et tes avis. Merci pour nos conversations piano/Chopin.

A **Adeline**, tu es la bonne humeur incarnée, mon petit rayon de soleil. Merci pour ton soutien et tes conseils, surtout dans les moments difficiles de la rédaction de cette thèse. Tu es mon coup de cœur amical. La distance n'y changera rien, je n'en doute pas.

A **Coco**, mon binôme de l'espace. Merci pour ton soutien, ta bonne humeur et notre cohésion. Merci de m'être complémentaire. Que la route continue !

A mes proches :

A **Badette**, merci pour les repas et les journées à Aix. Merci de ta présence à mes côtés depuis mon enfance.

A **Jean-Louis**, merci pour les repas du dimanche, la rénovation de l'appartement, le « petit docteur » ne t'oublie pas.

A **Paula, Tatiana, Romain** et **Lucas**, merci de m'avoir accueillie dans votre famille.

A mes grands-parents : à **Mamie Lulu** pour les supers repas du mercredi et les gâteaux du dimanche, pour « toujours prend toujours un s » ; à **Papy Dédé** pour nos conversations ; à

**Mamie Françoise** pour les gaufres du petit déjeuner ; à vous trois, merci pour votre soutien et votre amour.

A ma **marraine**, merci pour ta présence.

A ma **cousine**, ma CSM, merci pour notre complicité, ton soutien en toutes circonstances, pour avoir grandi à tes côtés.

A mon **cousin**, mon couzzzzzzz, merci pour les moments passés à discuter dans ta chambre et ton soutien sans faille.

A mes **parents**, merci d'être toujours présents, à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit. Merci d'avoir fait de moi qui je suis. Merci de supporter mon caractère. Merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien sans faille. Merci de toujours croire en moi, surtout lors de mes moments de doute. Je vous aime fort.

A **Damien**, merci de partager ma vie depuis si longtemps. Merci pour ton soutien et ton amour si précieux. Merci de me supporter chaque jour, même lorsque je râle pour un rien. J'espère être à la hauteur de ce que tu m'apportes au quotidien. Je t'aime.

Merci à vous tous ici présents.

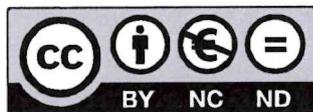
## Droits d'auteurs

---

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

I. Introduction générale .....	23
I.1. Système immunitaire.....	23
I.2. Neutropénie fébrile .....	27
I.2.1. Définitions .....	27
I.2.2. Etiologies .....	28
I.2.2.1. Des neutropénies .....	28
I.2.2.2. Des infections.....	28
I.2.3. Complications .....	29
I.2.4. Prise en charge .....	30
I.2.4.1. Généralités.....	30
I.2.4.2. Isolement.....	30
I.2.4.3. Evaluation du risque de complications.....	31
I.2.4.4. Antibiothérapie .....	31
I.2.4.5. Orientation.....	32
I.2.4.6. Réévaluation .....	33
I.2.4.7. Durée de l'antibiothérapie .....	33
I.2.4.8. Place des facteurs de croissance hématopoïétiques.....	33
I.2.4.9. Synthèse .....	35
II. Article.....	36
II.1. Introduction.....	36
II.2. Matériel et méthode.....	37
II.2.1. Type d'étude .....	37
II.2.2. Critères d'éligibilité .....	37
II.2.2.1. Critères d'inclusion.....	37
II.2.2.2. Critères d'exclusion.....	37
II.2.3. Objectifs.....	37
II.2.3.1. Objectif principal.....	37
II.2.3.2. Objectifs secondaires.....	38
II.2.4. Critères de jugement principal et secondaires .....	38
II.2.4.1. Critère de jugement principal .....	38
II.2.4.2. Critères de jugement secondaires .....	38
II.2.5. Plan expérimental .....	39
II.2.6. Données recueillies .....	39
II.2.7. Analyse statistique.....	40
II.2.8. Ethique .....	40
II.3. Résultats .....	42
II.3.1. Population d'étude.....	42
II.3.2. Critères cliniques prédictifs de choc septique, de bactériémie et d'infection.....	45
II.3.3. Critères biologiques prédictifs de choc septique, de bactériémie et d'infection ...	47
II.4. Discussion .....	49
II.5. Conclusion.....	51
Références bibliographiques .....	52
Annexes .....	56
Serment d'Hippocrate .....	60

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Organisation générale du système immunitaire (1).....	23
Figure 2 : Leucopoièse (1).....	25
Figure 3 : Principaux mécanismes fonctionnels successifs des PNN (1).....	27
Figure 4 : Prise en charge et orientation des patients présentant une neutropénie fébrile aux urgences .....	35
Figure 5 : Diagramme de flux.....	43
Figure 6 : Courbes ROC des critères cliniques prédictifs de choc septique (A), de bactériémie (B) et d'infection (C) .....	46
Figure 7 : Courbes ROC des critères biologiques prédictifs de choc septique (A), de bactériémie (B) et d'infection (C) .....	48

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Effecteurs du système immunitaire et modes d'action .....	24
Tableau 2 : Etiologies bactériennes des neutropénies fébriles .....	29
Tableau 3 : Critères de classement des patients neutropéniques fébriles à faible ou haut risque .....	31
Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude.....	44
Tableau 5 : Analyse univariée des critères cliniques associés à la survenue d'un choc septique, d'une bactériémie et d'une infection.....	45
Tableau 6 : Analyse univariée des critères biologiques associés à la survenue d'un choc septique, d'une bactériémie et d'une infection.....	47

## Abréviations

---

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe)

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : Béta-Lactamase à Spectre Etendu

CGN : Cocci Gram Négatif

CGP : Cocci Gram Positif

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CH : Centre Hospitalier

CISNE : Clinical Index of Stable Febril Neutropenia (indice Clinique de neutropénie fébrile stable)

CRP : Protéine C Réactive

CSH : Cellules Souche Hématopoïétiques

CSL : Cellules Souche Lymphoïdes

CSM : Cellules Souche Myéloïdes

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

FRO : Formes Réactives de l'Oxygène

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor (facteur de stimulation des colonies de granulocytes)

GM-CSF : Granulocyte Monocyte-Colony Stimulation Factor (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de monocytes)

ICAM : Inter-Cellular Adhesion Molecules (molécules d'adhésion intercellulaire)

ILC : Innate Lymphoid Cells (cellules lymphoïdes innées)

MAIT : Mucosal Associated Invariant T cells (cellules T invariantes associées aux muqueuses)

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer

NK : Natural Killers

NKT : Natural Killer T cells

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Pattern (modèle moléculaire associé à l'agent pathogène)

PCT : Procalcitonine

PECAMs : Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules (molécules d'adhésion plaquettes-cellules endothéliales)

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PRRs : Patterne Reognition Receptor (récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires)

qSOFA : quick Sepsis [Séquentiel] Organ Failure Assessment (évaluation séquentielle rapide de la défaillance d'organe liée au sepsis)

SOFA : Sepsis [Séquentiel] Organ Failure Assessment (évaluation séquentielle de la défaillance d'organe liée au sepsis)

SU : Service des Urgences

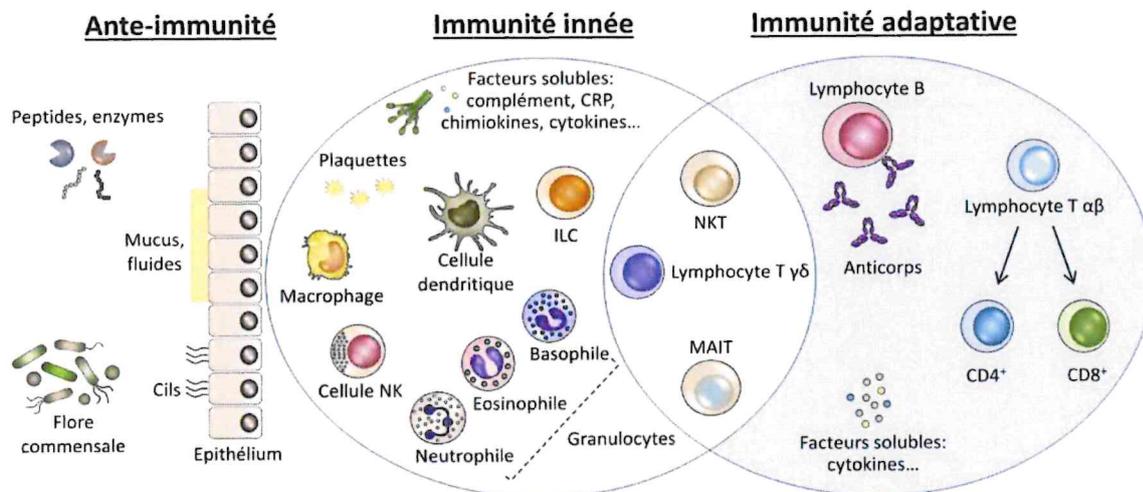
# I. Introduction générale

## I.1. Système immunitaire

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (1).

L'**immunité innée**, ou naturelle, correspond à une réponse immédiate présente partout dans l'organisme et constituant une défense de première ligne contre le pathogène.

L'**immunité adaptative**, ou acquise, est une réponse spécifique à un antigène. Elle est limitée dans le temps mais garde une mémoire de son premier contact avec l'agent pathogène.



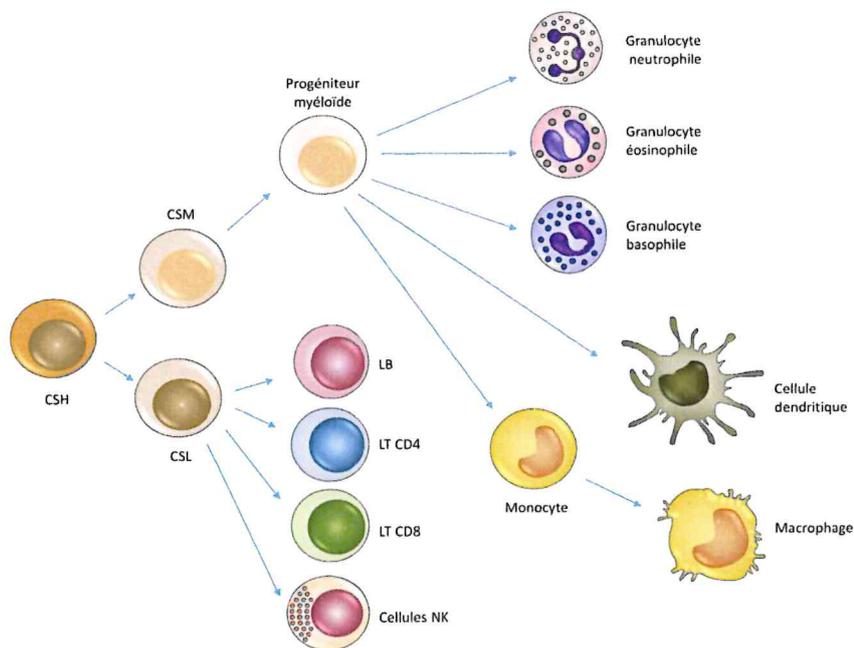
*ILC : Innate Lymphoid Cells, NK : Natural Killers, NKT : Natural Killer T cells, MAIT : Mucosal Associated Invariant T cells*

Figure 1 : Organisation générale du système immunitaire (1)

Tableau 1 : Effecteurs du système immunitaire et modes d'action

	Anté-immunité	Immunité innée	Immunité adaptative
Caractéristiques	Cellules-barrière en contact direct avec l'environnement extérieur	La résistance à un pathogène reste identique même après plusieurs infections	Reconnaissance spécifique d'un antigène → production de cellules mémoires à durée de vie longue pour répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné
Effecteurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules épithéliales</li> <li>- Cellules endothéliales</li> <li>- Plaquettes</li> <li>- Mucus</li> <li>- Flore commensale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Granulocytes : <b>neutrophiles</b>, éosinophiles, basophiles</li> <li>- Monocytes/Macrophages</li> <li>- Cellules dendritiques</li> <li>- Cellules NK (<i>Natural Killer</i>)</li> <li>- Cellules lymphoïdes non conventionnelles : lymphocytes T <math>\gamma/\delta</math>, cellules NK, MAIT (<i>Mucosal-Associated Invariant T cells</i>), ILC (<i>cellules lymphoïdes innées</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphocytes B</li> <li>- Lymphocytes T</li> </ul>
Modes d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peptide antimicrobien</li> <li>- Cytokines</li> <li>- Chimiokines</li> <li>- Immunoglobulines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phagocytose</li> <li>- Nécrose</li> <li>- Enzymes protéolytiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytokines</li> <li>- Anticorps</li> <li>- Cellules mémoires</li> </ul>

Toutes les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative sont issues d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente (CSH), située dans la moelle osseuse (1) :



CSH : Cellule Souche Hématopoïétique, CSM : Cellules Souche Myéloïde, CSL : Cellules Souche Lymphoïde

Figure 2 : Leucopoïèse (1)

Les PNN sont impliqués dans les premiers temps de la réponse immunitaire ; ce sont les premières cellules de l'immunité à être recrutées lors de l'introduction d'un agent pathogène (principalement bactéries et champignons) dans l'organisme. Ils sont produits dans la moelle osseuse sous l'influence de l'environnement stromal et des facteurs de croissance comme le GM-CSF (*Granulocyte Monocyte-Colony Stimulation Factor*) et le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). Ils sont reconnaissables par leur noyau polylobé et représentent 60-70% des leucocytes sanguins circulants. Leur rôle dans l'immunité innée est crucial par leur fonction de cellule phagocytaire et le contenu de leurs granules cytoplasmiques (plus de 100 enzymes différentes) (1).

De ce fait, une diminution du nombre de PNN (neutropénie) expose les patients aux infections bactériennes et fongiques (2,3).

Les PNN sont des cellules mobiles capables de migrer très rapidement et de façon orientée vers un site infectieux ou inflammatoire. La cascade de recrutement des PNN comprend différentes étapes (1,3) :

- La **migration** : le gradient de concentration de molécules chimio-attractantes (protéines bactériennes, facteurs lipidiques, anaphylatoxines issues du complément, chimiokines) émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci entraîne une migration orientée des PNN vers la zone d'intérêt.
- Le **roulement** : les cellules endothéliales activées expriment les E- et P-sélectines à leur surface, permettant une adhérence réversible avec les L-sélectines de la surface des PNN. Ceci conduit à un ralentissement du flux de PNN.
- L'**adhérence** : la liaison des protéines d'adhérence de la phase de roulement et le contact avec les chimiokines vont permettre l'activation des intégrines de surface ( $\beta$ 2-intégrine CD11b/CD18) du PNN. Ces intégrines se lient aux molécules d'adhérence ICAM (*Inter-Cellular Adhesion Molecules*) exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette adhérence irréversible provoque un arrêt et une immobilisation des PNN sur l'endothélium inflammatoire.
- La **transmigration = diapédèse** : les cellules immobilisées traversent la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire grâce à de nombreuses molécules d'adhérence comme les PECAMs (*Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules*).

Au contact de la cible, les PNN vont y adhérer :

- Directement, par leurs récepteurs de reconnaissance de motifs (PRRs) qui vont se lier aux PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) de l'agent pathogène.
- Ou indirectement, grâce à la fixation, sur le pathogène, d'immunoglobulines ou de protéines du complément appelées opsonines : c'est le mécanisme d'opsonisation.

Généralement, le PNN ingère ensuite le pathogène par **phagocytose**, formant ainsi un phagosome.

Puis le phagosome fait appel à 2 types de mécanismes pour éliminer le pathogène :

- La **dégranulation** : déversement rapide de substances bactéricides à l'extérieur de la cellule et dans le phagosome, permettant la destruction du pathogène.
- L'**explosion oxydative** : production de formes réactives de l'oxygène (FRO) altérant la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques pour détruire l'agent infectieux.

Dans des cas plus rares, le pathogène de grande taille (champignons) ne pouvant être phagocyté, le PNN a recours à la **nétose**. Elle correspond à une libération de filaments d'ADN recouverts de nombreux composants microbicides permettant de piéger physiquement le pathogène et de l'éliminer.

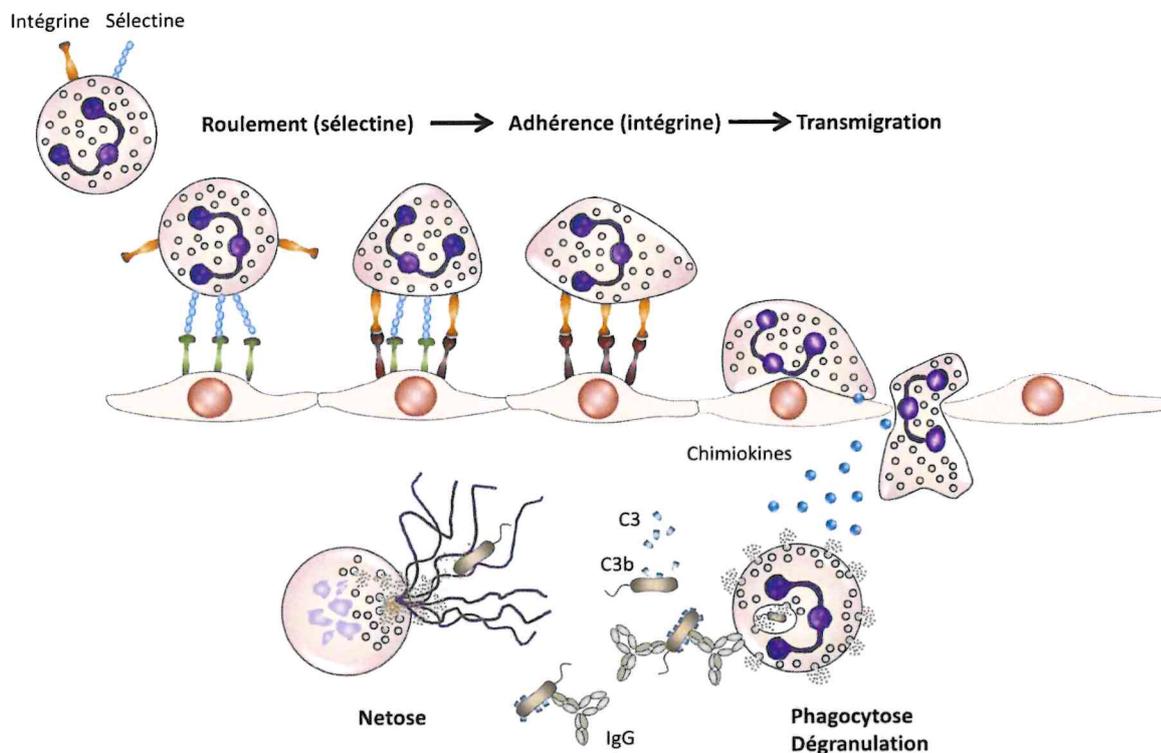


Figure 3 : Principaux mécanismes fonctionnels successifs des PNN (1)

## I.2. Neutropénie fébrile

### I.2.1. Définitions

La neutropénie correspond à un nombre de Polynucléaires Neutrophiles (PNN)  $< 1\,500/\text{mm}^3$  (4). Différents grades de neutropénie ont été définis initialement par l'OMS en 1979 (5) :

- Grade 1 : PNN =  $1\,500/\text{mm}^3 - 2\,000/\text{mm}^3$ .
- Grade 2 : PNN =  $1\,000/\text{mm}^3 - 1\,500/\text{mm}^3$ .
- Grade 3 : PNN =  $500/\text{mm}^3 - 1\,000/\text{mm}^3$ .
- Grade 4 (neutropénie sévère = agranulocytose) : PNN  $< 500/\text{mm}^3$ .

Actuellement, nous parlons de neutropénie fébrile lorsque les **PNN** sont  $< 500/\text{mm}^3$  et que la **température** est  $> 38,3^\circ\text{C}$  en 1 prise (ou  $> 38^\circ\text{C}$  en 2 prises à 1h d'intervalle) (4,6,7).

## I.2.2. Etiologies

### I.2.2.1. Des neutropénies

Les neutropénies sont généralement d'origine (4,8–10) :

- Iatrogène :
  - Origine **centrale** par **toxicité médullaire** : les autres lignées myéloïdes peuvent être atteintes ; la toxicité dépend de la dose administrée. Ce mécanisme est retrouvé principalement en **post-chimiothérapie** antinéoplasique ou avec certains médicaments (Phénothiazines, Phénylbutazone, Carbamazépine, Sels d'or, Cimetidine).
  - Origine **périphérique** par mécanisme **immunoallergique** : **agranulocytoses médicamenteuses** ne touchant que la lignée des granuleux ; indépendantes de la dose administrée. Ce mécanisme concerne certains neuroleptiques (Clozapine, ...), antithyroïdiens de synthèse, anti-inflammatoires (Indométacine, Phénylbutazone), antibiotiques (Carbimazole, Sulfaméthoxazole, Pénicilline G à forte dose, ...), antiviraux (Aciclovir, ...), antipaludéens, antiépileptiques (Phénytoïne, Carbamazépine), anti-arythmiques (Flécaïnide, ...).
- Acquise :
  - **Hémopathies** : leucémies aiguës, myélodysplasies, ...
  - **Envahissement médullaire d'origine néoplasique.**
  - Infectieuse : tuberculose, brucellose, typhoïde, ...
  - Immunologique : syndrome d'activation macrophagique, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Evans, ...
  - Idiopathique.
- Congénitale : rencontrée chez l'enfant (syndrome de Wiskott-Alrich, syndrome de Fanconi, ...).

### I.2.2.2. Des infections

La fréquence et la nature des infections dépendent de la **profondeur** (risque majeur si PNN < 500/mm<sup>3</sup>) et de la **durée** de la neutropénie.

La gravité dépend de ces facteurs mais aussi du **terrain** (formes graves plus fréquentes en cas d'hémopathie que de tumeur solide) et d'un éventuel **retard thérapeutique**.

Les portes d'entrées sont principalement : **digestive** (par translocation bactérienne), **cutanée** (voie veineuse centrale, cathéter ou chambre implantable, lésions cutanées, mucite), **urinaire** ou **pulmonaire** (4,10).

Les infections microbiologiquement documentées représentent 20-30% des cas et la proportion d'épisodes fébriles d'origine inexplicée environ 60-70% des cas. Les bactéries sont les micro-organismes les plus souvent incriminés et, dans 2/3 des cas, l'infection provient de la flore endogène du patient (10,11). L'écologie bactérienne dans les neutropénies fébriles retrouve principalement des Cocci Gram + et des Bacilles Gram - (4,10) :

Tableau 2 : Etiologies bactériennes des neutropénies fébriles

Cocci Gram +	Bacilles Gram -
- Staphylocoques : Staphylococcus aureus et epidermidis	- Escherichia coli
- Streptocoques	- Klebsiella
- Entérocoques	- Pseudomonas Aeruginosa
	- Enterobacter spp.

Les patients traités par chimiothérapie pour un cancer solide ont des aplasies généralement peu profondes et peu prolongées (< 7 jours) contrairement aux patients d'hématologie. Ces derniers, présentant souvent des aplasies profondes (PNN < 100/mm<sup>3</sup>) et prolongées après induction de leucémie aiguë ou allogreffe de moelle, sont plus exposés aux infections fongiques invasives (candidémie, aspergillose invasive, mucormycose et autres champignons filamenteux) et virales (herpès, zona, ...) (4).

### I.2.3. Complications

Les principales complications des neutropénies sont les infections bactériennes et fongiques. Ces infections peuvent évoluer vers un sepsis ou un choc septique.

De plus, la présence d'une neutropénie fébrile peut modifier le calendrier de prise en charge (chimiothérapie, immunothérapie, ...), d'où la survenue de complications liées à la pathologie oncologique sous-jacente.

## **I.2.4. Prise en charge**

### **I.2.4.1. Généralités**

La stratégie de prise en charge est basée sur (4) :

- L'isolement.
- L'évaluation du risque de complications.
- La réalisation d'examens complémentaires : 2 paires d'hémocultures (sur voie veineuse périphérique et cathéter central), ECBU, radiographie thoracique et autres en fonction du point d'appel clinique.
- L'antibiothérapie probabiliste.
- La réévaluation systématique de l'antibiothérapie initiale à J2-J3 du traitement.
- La durée de traitement la plus brève possible pour limiter l'émergence des résistances bactériennes.

### **I.2.4.2. Isolement**

L'isolement initial est systématique chez cette catégorie de patients, pour limiter le risque infectieux, aussi bien bactérien que fongique.

Les mesures mises en place sont (2) :

- La signalisation à l'entrée de la chambre, un regroupement des soins et des examens pour limiter les allées-venues, une éviction des sujets sources atteints de maladies contagieuses et une limitation des visites.
- La précaution air : porte maintenue fermée, masque pour le malade lors des sorties, interdiction d'introduire des fleurs ou des plantes dans la chambre du patient.
- La précaution gouttelettes : port du masque pour tous les gestes ou soins invasifs.
- La précaution contact : surblouse propre pour entrer dans la chambre.

### I.2.4.3. Evaluation du risque de complications

Différents critères existent pour classer les patients neutropéniques fébriles (4,9) :

Tableau 3 : Critères de classement des patients neutropéniques fébriles à faible ou haut risque

Patients à <b>faible</b> risque	Patients à <b>haut</b> risque
- Durée prévisible de neutropénie $\leq$ 7 jours	- Durée prévisible de neutropénie $>$ 7 jours
- Pas de comorbidités ni d'insuffisance rénale ou hépatique	- Neutropénie profonde avec PNN $<$ 100/mm <sup>3</sup>
	- Une ou plusieurs comorbidités ou défaillances d'organe : hypotension, confusion, insuffisance respiratoire ou hépatique ou rénale, mucite sévère

Le score MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) (Annexe 1) permet une évaluation du risque de complications. Cependant, la subjectivité de certains de ses critères engendre des performances variables. De ce fait, il reste peu utilisé en pratique, particulièrement dans les SU (12,13).

Un score  $\geq$  21 est associé à un faible risque de complications et indique une prise en charge ambulatoire après 4h de surveillance.

De multiples études ont été réalisées pour optimiser l'utilisation de ce score en l'associant à des marqueurs biologiques comme la procalcitonine (PCT) et les lactates (14,15).

Le score CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) (Annexe 2) semblerait plus adapté pour identifier les patients à bas risque dans les services d'urgence. Cependant, ce score étant peu évalué, il reste encore peu utilisé en pratique (16–18).

### I.2.4.4. Antibiothérapie

L'antibiothérapie initiale ne doit pas être retardée par la réalisation d'exams complémentaires (2 paires d'hémocultures, ECBU, radiographie thoracique) ni par l'attente de leurs résultats et doit être débutée au plus tard dans l'heure suivant la prise en charge initiale (4).

Chez les patients à faible risque, l'antibiothérapie recommandée, par voie orale, associe **Amoxicilline/Acide clavulanique** 1 g/125 mg 3 fois par jour et **Ciprofloxacine** 750 mg 2 fois par jour (4,19).

Chez les patients à haut risque, l'antibiothérapie recommandée est une bêta-lactamine à large spectre, par voie intraveineuse, de type **Pipéracilline/Tazobactam** 4 g/0,5 g toutes les

6-8h ou **Céfépime** 2 g toutes les 8h. En 2<sup>ème</sup> intention, les Carbapénèmes peuvent être discutés si les patients présentent des signes de gravité, un antécédent d'infection ou de colonisation connu à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) (4,19).

Une association avec un aminoside type Amikacine peut être proposée pendant 24-48h si le patient présente un sepsis, un choc septique ou des signes en faveur d'une infection à *Pseudomonas Aeruginosa* telle qu'une infection cutanée nécrosante d'aggravation progressive.

De même, si le patient présente un sepsis, un choc septique, une infection de la peau ou des tissus mous, une infection de cathéter, une mucite sévère ou une infection documentée à Cocci Gram +, on pourra associer un glycopeptide type Vancomycine.

#### **I.2.4.5. Orientation**

Une prise en charge ambulatoire est possible si les critères suivants sont regroupés (4) :

- Absence de signe de gravité.
- Score MASCC  $\geq 21$ .
- Durée de neutropénie prévisible  $< 7$  jours.
- Cancer solide.
- Absence de comorbidités sévères, d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Absence d'infection documentée.
- Patient entouré 24h/24h.
- Réévaluation médicale accessible.
- Distance domicile / centre hospitalier  $\leq 1$ h.
- Bonne compréhension et adhérence du patient à la prise en charge.
- Stabilité durant 4h minimum de surveillance avant retour à domicile.

#### I.2.4.6. Réévaluation

La réévaluation clinique doit être quotidienne et la réévaluation du traitement antibiotique doit se faire à J2-J3 en tenant compte des résultats des prélèvements microbiologiques (4,9,19).

- Si la fièvre persiste au-delà de 72h d'une antibiothérapie bien conduite, pratiquer des explorations complémentaires selon les points d'appel cliniques.
- En l'absence de documentation clinique et microbiologique, l'antibiothérapie en cours ne sera pas modifiée si le patient est stable.
- Si l'infection est documentée, adapter le traitement en réduisant le spectre de l'antibiotique selon l'antibiogramme même si le patient est toujours en aplasie.
- Si la fièvre persiste au-delà de 6 jours de neutropénie malgré une antibiothérapie à large spectre, prendre en compte le risque fongique, surtout si la durée prévisible de la neutropénie est supérieure à 10 jours.

#### I.2.4.7. Durée de l'antibiothérapie

- En l'absence d'infection documentée (4,9,19) :
  - Si apyrexie depuis plus de 48h et sortie d'agranulocytose ( $PNN > 500/mm^3$ ), l'antibiothérapie doit être arrêtée après au moins 72h de traitement.
  - Si persistance de la fièvre après sortie de neutropénie, l'interruption de l'antibiothérapie doit être discutée et une infection fongique recherchée.
- En présence d'une infection documentée (4,9,19) : le patient doit recevoir la durée de traitement qu'aurait reçu un patient non neutropénique, en comptant la durée du traitement à partir du premier jour d'antibiothérapie active sur la bactérie isolée.

#### I.2.4.8. Place des facteurs de croissance hématopoïétiques

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques a un double objectif : la réduction de la durée de la neutropénie et une activité anti-infectieuse par stimulation des progéniteurs granuleux.

Le **G-CSF** (Granocyte®, Neupogen®, Neulasta®) est le plus utilisé.

Leur utilisation est généralement préventive.

A visée curative, les facteurs de croissance hématopoïétiques sont utiles uniquement chez les patients ne répondant pas à l'antibiothérapie et qui développent des complications infectieuses mettant en jeu leur pronostic vital (20,21).

### I.2.4.9. Synthèse

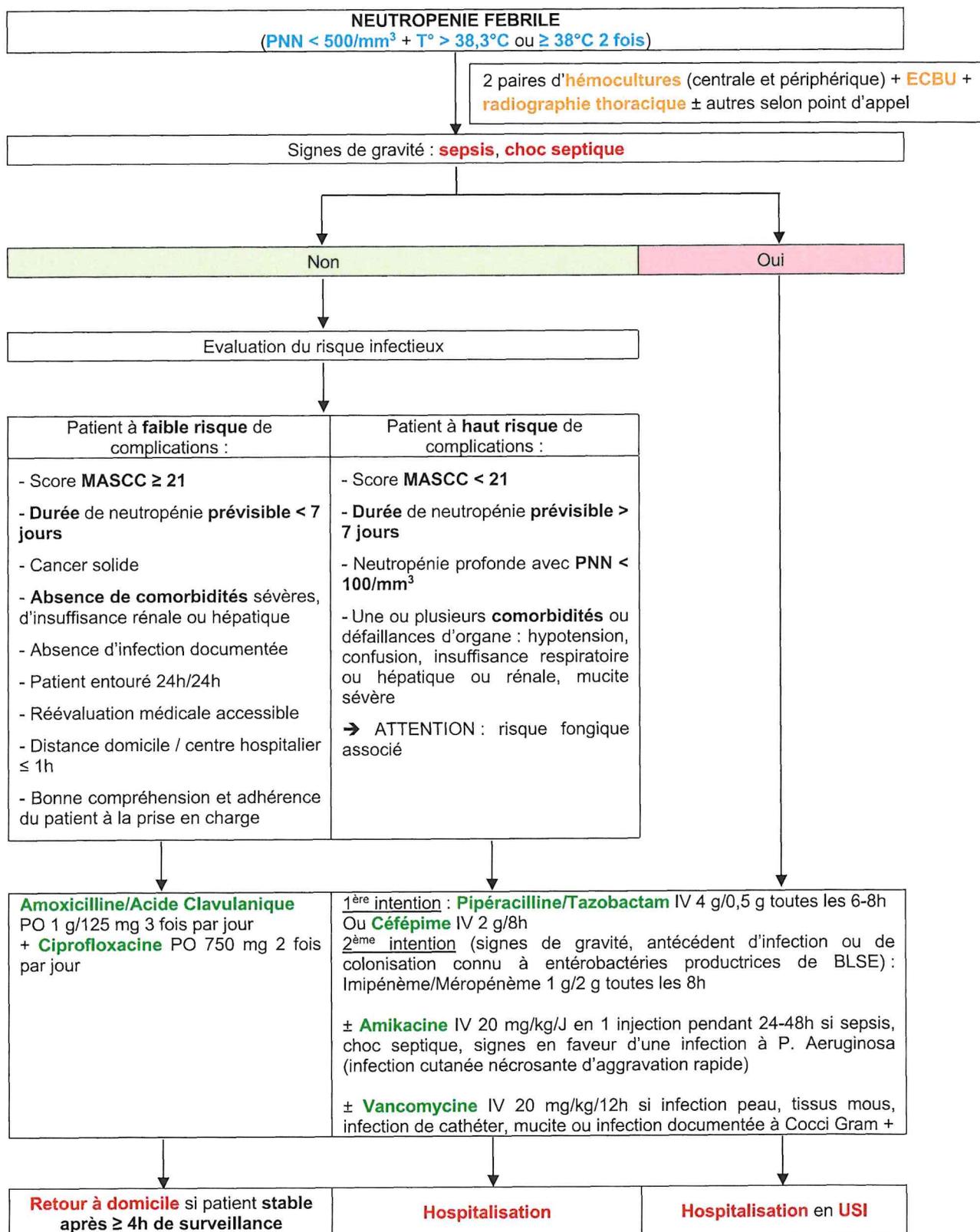


Figure 4 : Prise en charge et orientation des patients présentant une neutropénie fébrile aux urgences

## II. Article

---

### II.1. Introduction

Le Service des Urgences (SU) est le service de premier recours pour les patients présentant une neutropénie fébrile, qui reste un des principaux effets secondaires des traitements anti-cancéreux, et pour lesquels une infection sous-jacente doit être systématiquement recherchée. L'incidence est d'environ 10 à 30% durant tout le parcours de soin du patient sous chimiothérapie (22) et peut atteindre 80% dans le contexte particulier des hémopathies malignes (23). Au SU, peu d'études décrivent la réelle prévalence des infections associées mais il semblerait que 45% des patients adressés pour une neutropénie fébrile présentent une forme grave d'infection, c'est-à-dire un sepsis ou un choc septique (23).

La neutropénie fébrile, définie comme une valeur de polynucléaires neutrophiles (PNN)  $< 500/\text{mm}^3$  associée à une température  $> 38,3^\circ\text{C}$  en 1 prise (ou  $> 38^\circ\text{C}$  en 2 prises à 1h d'intervalle) (6), est une complication classique des différents traitements anti-cancéreux. Elle est la conséquence d'une phase de myélo-suppression favorisant les infections bactériennes et fongiques (24). Dans cette sous-population spécifique de patients immunodéprimés, peu étudiée, le risque d'aggravation est élevé malgré une présentation clinique initiale faussement rassurante. Comparativement, environ 1/3 des patients immunocompétents évoluent vers une forme sévère alors qu'aucun signe de gravité n'était présent à la phase initiale lors de l'admission au SU (25,26). La prise en charge actuelle des patients en neutropénie fébrile est bien codifiée et repose avant tout sur la précocité du traitement antibiotique probabiliste (19,27,28) et une hospitalisation associée afin de confirmer ou d'éliminer une infection sous-jacente (22). Le choix et le délai d'instauration de l'antibiothérapie initiale, chez les patients en choc septique, sont essentiels car une antibiothérapie inadaptée et un retard dans l'initiation du traitement sont associés à un mauvais pronostic (29–32). De plus, la stratification initiale concernant l'orientation directe en service de réanimation influe également sur le pronostic (33). En complément, des algorithmes ont été élaborés pour définir un projet de soins en ambulatoire pour les patients à faible risque de détérioration (34,35).

Actuellement, peu de marqueurs permettent de prédire l'évolution des patients bien que des études pronostiques récentes explorent de nouveaux biomarqueurs comme par exemple le suPAR ou le VEGFR2 (36). Cependant, ces études exploratoires ont été réalisées principalement chez des patients immunocompétents et ne sont pas encore validés chez les patients en neutropénie fébrile. Ainsi, prédire la détérioration clinique de ces patients repose principalement sur : l'expérience du clinicien, les marqueurs biologiques et les critères cliniques standards.

Ainsi, l'objectif de notre étude est de déterminer les critères prédictifs cliniques et biologiques d'évolution vers le choc septique chez les patients atteints de neutropénie fébrile dès leur admission aux urgences.

## **II.2. Matériel et méthode**

### **II.2.1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, regroupant 3 services d'urgences (CHU de Limoges, CH de Brive, CH de Tulle) sur une période de 5 ans (Janvier 2016 à Décembre 2020).

### **II.2.2. Critères d'éligibilité**

#### **II.2.2.1. Critères d'inclusion**

Les patients ont été analysés s'ils présentaient l'ensemble des critères suivants :

- Patient admis au SU.
- Age  $\geq$  18 ans.
- Température  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  en 1 prise ou  $> 38^{\circ}\text{C}$  en 2 prises à 1h d'intervalle au service des urgences ou température  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  objectivée à domicile.
- PNN  $< 500/\text{mm}^3$  (identifié sur biologie de ville ou sur le prélèvement au SU).

#### **II.2.2.2. Critères d'exclusion**

Les patients n'ont pas été analysés s'ils étaient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.

### **II.2.3. Objectifs**

#### **II.2.3.1. Objectif principal**

L'objectif principal était de mesurer les performances pronostiques des critères clinico-biologiques standards pour prédire la détérioration et l'évolution vers le choc septique dans les 7 jours suivant l'admission au SU.

### II.2.3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Mesurer les performances pronostiques des critères clinico-biologiques standards pour prédire une bactériémie.
- Mesurer l'association entre les critères clinico-biologiques et la bactériémie.
- Mesurer les performances pronostiques des critères clinico-biologiques standards pour prédire une infection associée.
- Mesurer l'association entre les critères clinico-biologiques et l'infection.
- Mesurer la proportion de patients évoluant en choc septique.
- Mesurer la proportion de patients évoluant en sepsis.
- Evaluer la mortalité globale à J7 et J28.

### II.2.4. Critères de jugement principal et secondaires

#### II.2.4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un choc septique dans les 7 jours suivant l'admission défini par (37) :

- Une infection confirmée,
- Associée à un score SOFA (*Sepsis [Séquential] Organ Failure Assessment*)  $\geq 2$  points ou une élévation d'au moins 2 points par rapport au score SOFA de base (Annexe 3),
- Chez un patient ayant reçu un remplissage vasculaire optimal nécessitant la mise en place d'amines vasopressives,
- Et présentant une lactatémie  $\geq 2$  mmol/L.

#### II.2.4.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- La survenue d'une bactériémie associée à l'infection définie par la présence d'un germe dans les hémocultures selon les règles suivantes :
  - Certains agents infectieux sont toujours considérés comme pathogènes : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et autres

entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Candida*, ...

- D'autres agents infectieux sont peu pathogènes et éventuellement contaminants (*Staphylocoque à coagulase négative*, *Cutibacterium acnes*, *Corinebacterium spp*, *Bacillus spp*, ...). D'où la nécessité, pour conclure à une bactériémie, d'un contexte clinique compatible avec au moins 2 flacons d'hémocultures de 2 paires différentes positifs au même agent infectieux (même antibiogramme), en l'absence d'autre agent isolé.
- La survenue d'une infection associée définie par la présence de 2 critères : source infectieuse identifiée ou hautement probable, identification microbiologique et bonne évolution sous antibiotique.
- Le nombre et la proportion de patients évoluant en choc septique.
- Le nombre et la proportion de patients en sepsis défini par Sepsis 3 (38) : SOFA  $\geq$  2 ou une élévation d'au moins 2 points par rapport au score SOFA de base.
- Le nombre et la proportion de décès à J7 et J28.

### II.2.5. Plan expérimental

Tous les patients admis au SU de Janvier 2016 à Décembre 2020 et présentant les critères d'éligibilité ont été analysés. L'identification des patients a été réalisée à partir des laboratoires d'hématologie des différents centres afin de garantir l'exhaustivité du recrutement. Les données ont été recueillies sur le dossier médical commun avec un suivi de 28 jours.

### II.2.6. Données recueillies

Les données recueillies et les variables mesurées à l'arrivée au SU étaient les suivantes :

- Données démographiques : âge, sexe, date d'entrée au SU.
- Données cliniques : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle moyenne, saturation et débit en oxygène, température, état de conscience, point d'appel infectieux.
- Données biologiques : leucocytes ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), polynucléaires neutrophiles ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), polynucléaires éosinophiles ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), polynucléaires basophiles ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), lymphocytes ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), plaquettes ( $\text{cell}/\text{mm}^3$ ), CRP (mg/L), PCT

(ng/mL), bilirubine totale ( $\mu\text{mol/L}$ ), lactates (mmol/L), créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ) et  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ .

Le relevé des antécédents néoplasiques comprenait :

- Les hémopathies malignes : lymphome, leucémie aiguë, myélodysplasie, myélome et leucémie chronique.
- Les cancers solides.
- D'autres types de néoplasies : syndrome myéloprolifératif, découverte de néoplasie, ...
- Le nombre de lignes de traitement.
- Le type de traitement : curatif ou palliatif.

Le diagnostic d'infection était établi selon les données cliniques, biologiques, microbiologiques (39) et l'évolution sous antibiotique.

### **II.2.7. Analyse statistique**

Afin d'avoir un échantillon représentatif de la population avec un indice de précision de 5%, un risque alpha de 5% et en estimant une proportion d'évolution en choc septique d'environ 10%, le nombre minimum de patient à analyser était de 138.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient étudiées au moyen des statistiques descriptives, effectifs et proportions pour les variables qualitatives et moyennes avec écart-types ou médianes avec 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles pour les variables quantitatives.

La comparaison des critères entre les différents groupes était effectuée avec le test du  $\text{Chi}^2$  ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test T de Student ou d'un test de Mann Whitney pour les variables quantitatives, selon la normalité des variables. L'association était évaluée par analyse univariée. Les performances ont été calculées uniquement chez les patients infectés. Nous avons construit des courbes ROC (ROC curve) et avons calculé l'aire sous la courbe (AUC) pour chaque critère.

### **II.2.8. Ethique**

Cette étude a été menée d'après les données recueillies dans le dossier médical des patients. Elle n'implique aucune modification de la prise en charge. Ainsi, elle ne rentre pas dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine telle que définie dans l'article L.1121-1 du Code de Santé Publique. Cette étude est classée en recherche sur des données

existantes de catégorie 4 selon la loi Jardé. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Limoges (N° : 451-2021-107).

## II.3. Résultats

### II.3.1. Population d'étude

Sur la période d'étude, 407 patients avec une neutropénie ont été admis dans les 3 centres dont 191 patients en neutropénie fébrile (hommes = 51%, âge moyen =  $66 \pm 12$  ans). Les principaux antécédents étaient les cancers solides (41%) et les hémopathies (41%) avec un délai diagnostique médian depuis le début de la maladie de 10 mois [3 ; 29]. Le projet de soin au moment de l'admission au SU était curatif pour 80% des patients et 67% se trouvaient au maximum en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement anticancéreux.

Parmi les 191 patients analysés, 128 étaient infectés (67%) dont 41 patients avec une infection (32%), 72 patients en sepsis (56%) et 15 patients en choc septique (12%) (Figure 5). Les sites infectieux prédominants étaient pulmonaires (26%), urinaires (13%) et abdominaux (10%), dont 45 patients (35%) avec une bactériémie associée (bacilles Gram négatif = 55%). La totalité des patients a été hospitalisée (durée d'hospitalisation moyenne =  $10 \pm 7$  jours) dont 7% en service de Réanimation. La mortalité à J7 et J28 était respectivement de 14% et 19% (Tableau 4).

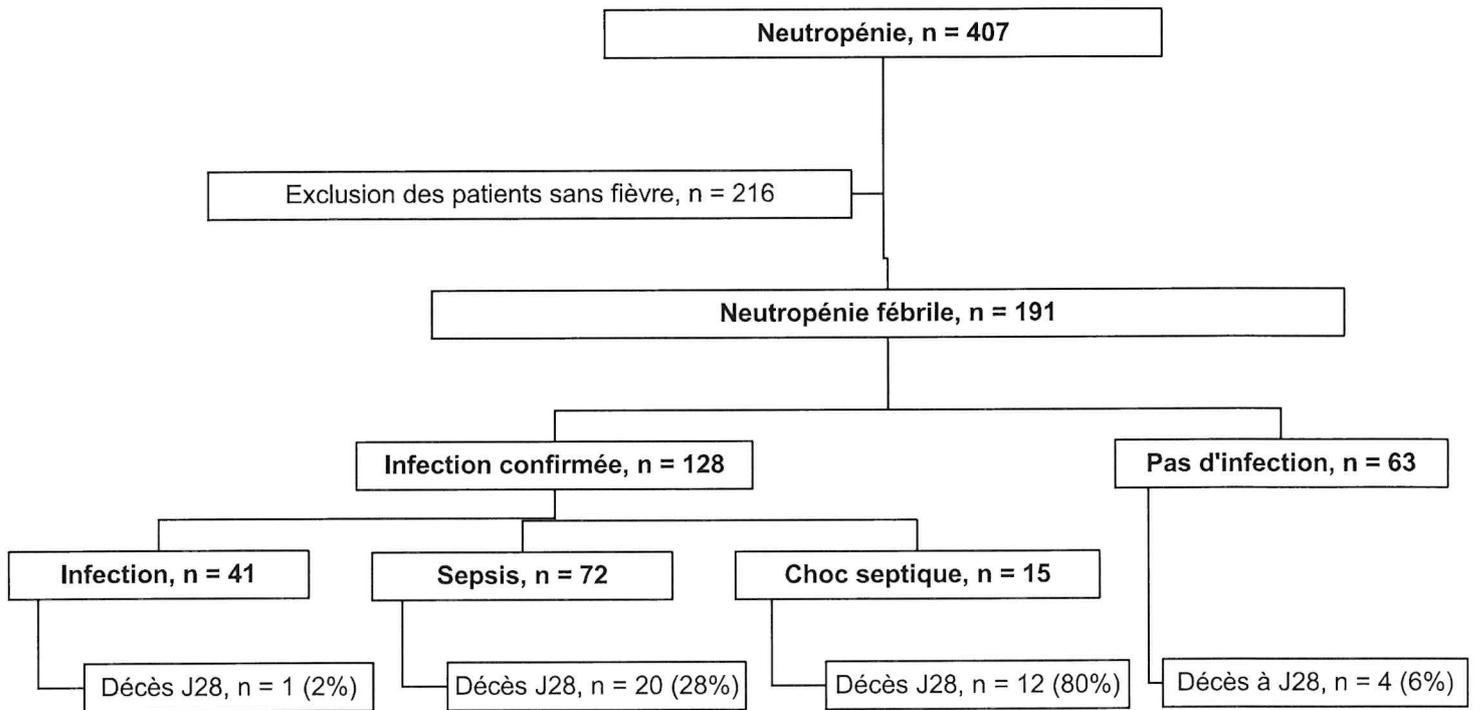


Figure 5 : Diagramme de flux

Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude

	Population analysée n = 191 (%)
Age moyen (années)	66 ± 12
Hommes	97 (51)
Néoplasie	
Type	
Lymphome	22 (12)
Leucémie aiguë	27 (14)
Myélodysplasie	13 (7)
Myélome	3 (2)
Leucémie Chronique	13 (7)
Cancer Solide	78 (41)
Autres	19 (10)
Métastases	56 (29)
Délais depuis le diagnostic (mois)	10 [3 ; 29]
Projet de soin	
Curatif	153 (80)
Palliatif	20 (10)
Autres	18 (10)
Thérapeutique	
Chimiothérapie	144 (75)
1 <sup>ère</sup> ligne	77 (40)
2-3 <sup>ème</sup> ligne	52 (27)
> 3 lignes	15 (8)
Immunosuppresseurs	30 (16)
Biologie	
Leucocytes (cell/mm <sup>3</sup> )	5 620 ± 7 849
Lymphocytes (cell/mm <sup>3</sup> )	1 234 ± 1 197
Neutrophiles (cell/mm <sup>3</sup> )	194 ± 140
Plaquettes (cell/mm <sup>3</sup> )	104 236 ± 77 784
CRP (mg/L)	135 ± 88
PCT (ng/mL)	14 ± 20
Créatinémie	95 ± 35
Bilirubine totale	15 ± 8
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	448 ± 117
pH	7.45 ± 0.05
Lactates (mmol/L)	2.1 ± 1.1
Hospitalisation	
Conventionnelle	178 (93)
Hospitalisation USI/Réanimation	13 (7)
Durée d'hospitalisation (jours)	10 ± 7
Mortalité	
J7	27 (14)
J28	37 (19)

### II.3.2. Critères cliniques prédictifs de choc septique, de bactériémie et d'infection

Pour prédire la survenue d'un choc septique, le meilleur critère était le score SOFA avec une AUC de 0.83 (0.74 – 0.92) suivi du score qSOFA avec une AUC de 0.76 (0.59 – 0.93) et de la fréquence respiratoire avec une AUC de 0.73 (0.56 – 0.89)) (Figure 6). En analyse univariée, le critère le plus associé à la survenue d'un choc septique était le score qSOFA avec un OR à 5.51 (1.57 – 23.19 ;  $p = 0.03$ ) puis la fréquence respiratoire  $\geq 20$ /min avec un OR à 4.02 (1.24 – 11.20 ;  $p = 0.02$ ) (Tableau 5).

Pour prédire la survenue d'une bactériémie, les meilleurs critères étaient le score SOFA avec une AUC de 0.61 (0.50 – 0.71) et le score qSOFA avec une AUC de 0.61 (0.47 – 0.75) (Figure 6). En analyse univariée, le critère le plus associé à la survenue d'une bactériémie était le score qSOFA avec un OR à 5.77 (1.60 – 20.71 ;  $p = 0.02$ ) suivi de la fréquence respiratoire  $\geq 20$ /min avec un OR à 2.31 (1.04 – 5.15 ;  $p = 0.05$ ) (Tableau 5).

Pour prédire la survenue d'une infection, le meilleur critère était le score SOFA avec une AUC de 0.67 (0.59 – 0.75) suivi de la pression artérielle moyenne avec une AUC de 0.61 (0.53 – 0.70) (Figure 6). En analyse univariée, aucun critère clinique n'était associé à la survenue d'une infection (Tableau 5).

**Tableau 5** : Analyse univariée des critères cliniques associés à la survenue d'un choc septique, d'une bactériémie et d'une infection

	Choc septique		Bactériémie		Infection	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
FC $\geq 90$ bpm	3.99	0.93 – 18.35	1.32	0.63 – 2.79	1.65	0.89 – 3.02
FR $\geq 20$ /min	4.02	1.24 – 11.20	2.31	1.04 – 5.15	1.86	0.94 – 3.63
qSOFA $\geq 2$	5.51	1.57 – 23.19	5.77	1.60 – 20.71	1.88	0.54 – 6.48
SOFA $\geq 2$	-	-	1.36	0.58 – 3.18	1.75	0.96 – 3.18

*FC : Fréquence Cardiaque, FR : Fréquence Respiratoire, qSOFA : quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA : Sepsis [Sequential] Organ Failure Assessment*

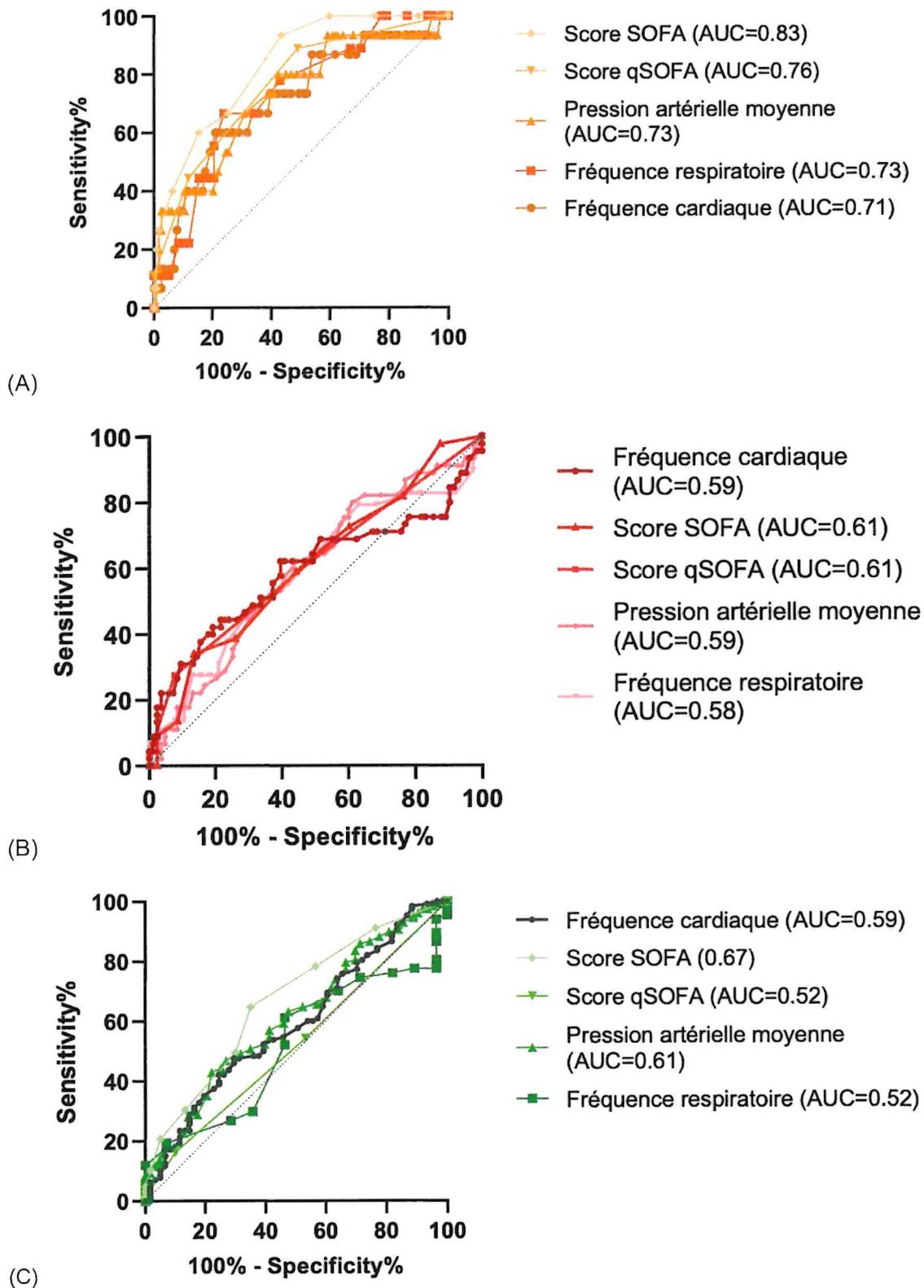


Figure 6 : Courbes ROC des critères cliniques prédictifs de choc septique (A), de bactériémie (B) et d'infection (C)

### II.3.3. Critères biologiques prédictifs de choc septique, de bactériémie et d'infection

Pour prédire la survenue d'un choc septique, le meilleur critère était la PCT avec une AUC de 0.94 (0.87 – 1) suivi des lactates avec une AUC de 0.92 (0.79 – 1) et de la CRP avec une AUC de 0.70 (0.59 – 0.80) (Figure 7). En analyse univariée, le critère le plus associé à la survenue d'un choc septique était des lymphocytes  $\leq 500/\text{mm}^3$  avec un OR à 3.86 (1.24 – 11.48 ;  $p = 0.03$ ) (Tableau 6).

Pour prédire la survenue d'une bactériémie, le meilleur critère était les lactates avec une AUC de 0.66 (0.53 – 0.80) (Figure 7). En analyse univariée, aucun critère biologique n'était associé à la survenue d'une bactériémie (Tableau 6).

Pour prédire la survenue d'une infection, les meilleurs critères étaient la PCT avec une AUC de 0.69 (0.55 – 0.82) et les lactates avec une AUC de 0.64 (0.51 – 0.76) (Figure 7). En analyse univariée, le critère le plus associé à la survenue d'une infection était les lactates  $\geq 2$  mmol/L avec un OR à 2.56 (1.09 – 6.60 ;  $p = 0.03$ ) suivi de la PCT  $\geq 0.5$  ng/mL avec un OR à 2.41 (1.13 – 4.99 ;  $p = 0.02$ ) (Tableau 6).

**Tableau 6** : Analyse univariée des critères biologiques associés à la survenue d'un choc septique, d'une bactériémie et d'une infection

	Choc septique		Bactériémie		Infection	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Lymphocytes $\leq 500/\text{mm}^3$	3.86	1.24 – 11.48	1.57	0.73 – 3.18	1.22	0.65 – 2.21
Lymphocytes $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$	1.95	0.55 – 6.76	1.19	0.54 – 2.63	0.88	0.45 – 1.70
CRP $\geq 50$ mg/L	-	-	0.90	0.38 – 2.23	0.13	0.07 – 0.26
PCT $\geq 0,5$ ng/mL	3.24	1.15 – 9.43	1.36	0.63 – 2.93	2.41	1.13 – 4.99
Lactates $\geq 2$ mmol/L	-	-	2.27	0.99 – 5.23	2.56	1.09 – 6.60

CRP : Protéine C Réactive, PCT : Procalcitonine

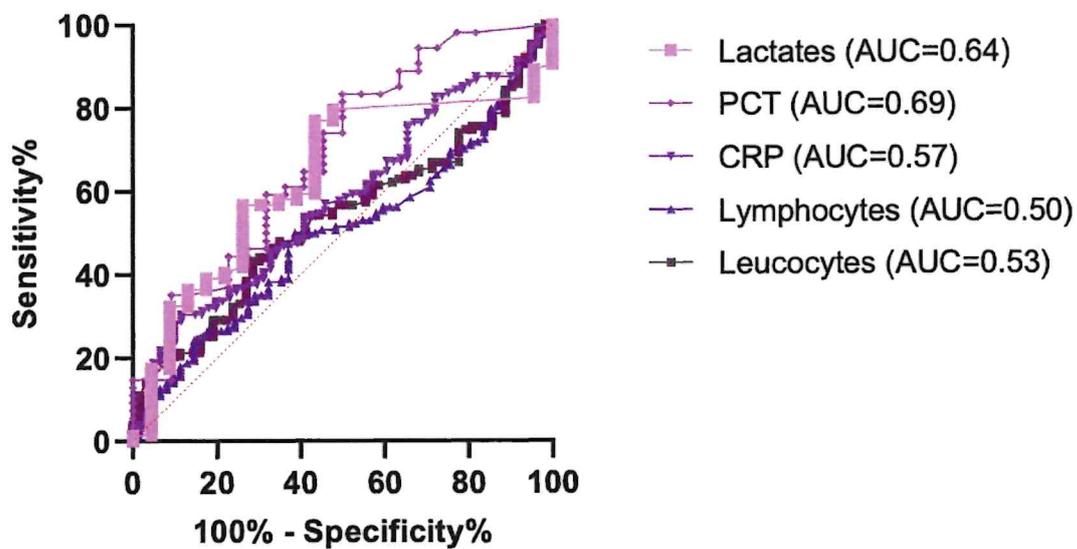
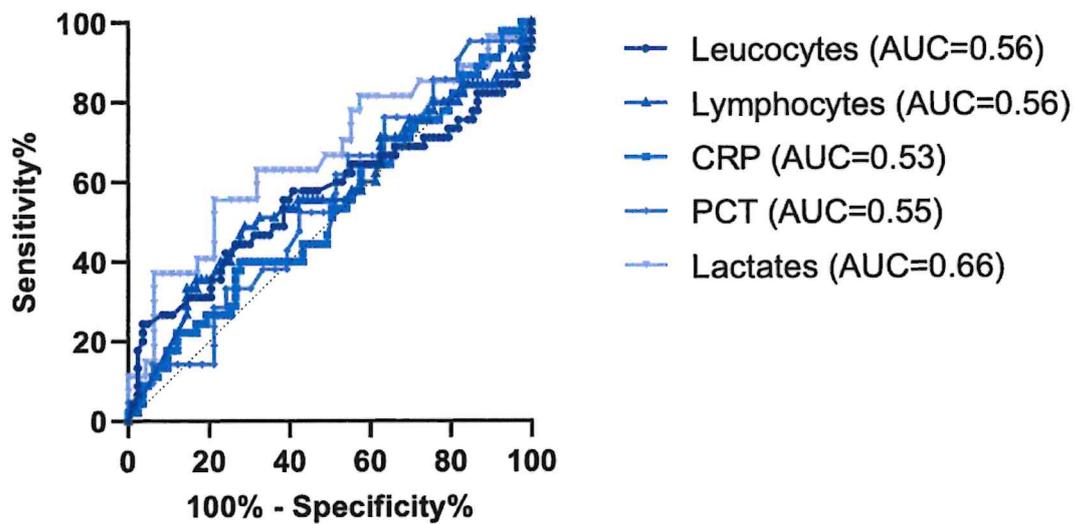
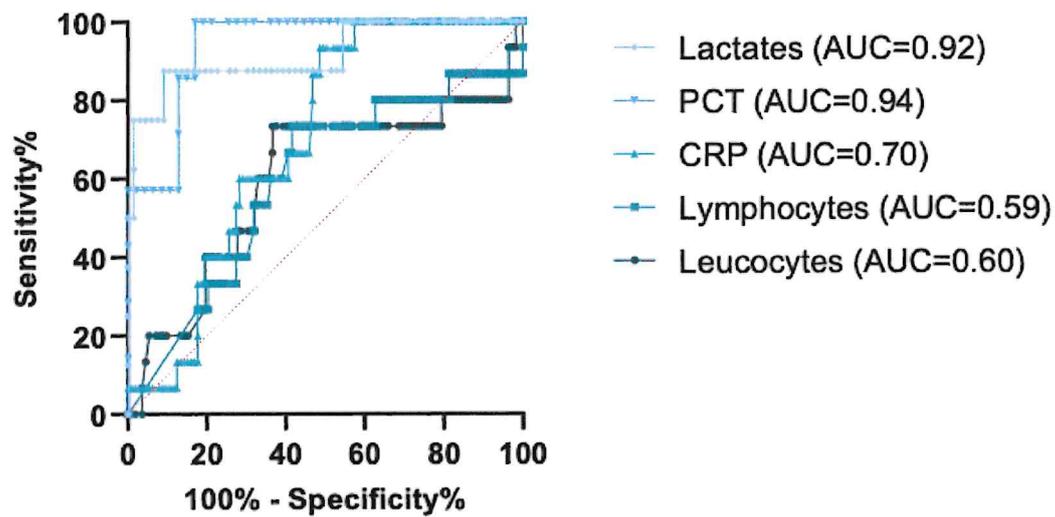


Figure 7 : Courbes ROC des critères biologiques prédictifs de choc septique (A), de bactériémie (B) et d'infection (C)

## II.4. Discussion

Au travers de cette étude observationnelle rétrospective multicentrique de 191 patients présentant une neutropénie fébrile aux urgences dont 128 avec une infection confirmée, nous décrivons une évolution en choc septique pour 15 patients (12%). Dans l'ensemble, les performances pronostiques des critères clinico-biologiques classiques restent médiocres, mais les 2 critères cliniques et les 2 critères biologiques les plus performants sont respectivement les scores SOFA et qSOFA, la PCT et la lymphopénie. On décrit, en complément, une proportion de 67% de patients avec une infection dont 35% avec une bactériémie associée.

Récemment, les scores SOFA et qSOFA se sont imposés comme des outils en terme de prédiction du sepsis par l'évaluation de la dysfonction d'organe (37,40). Le score qSOFA a une faible sensibilité et ne peut donc pas être utilisé comme un outil diagnostique, avec un risque de sous-estimer des sepsis potentiellement graves. Il permet cependant d'identifier précocement les patients à haut risque de défaillance d'organe (41,42). Le score qSOFA est un score clinique simple applicable et reproductible au lit du patient par les équipes médicales et paramédicales des SU. Initialement, les résultats des études avaient été principalement validés en service de réanimation et non chez les patients admis aux urgences (43), alors que le score qSOFA a été développé pour une utilisation hors service de réanimation pour orienter et traiter au mieux les patients présentant une infection aiguë. Ces dernières années, des études ont été menées dans les services d'urgence et ont montré que l'éducation du personnel et le dépistage des patients présentant des signes précurseurs de sepsis augmentaient la valeur prédictive du score qSOFA en terme de mortalité (44). Une étude récente menée par Choi et al. a montré que l'association du qSOFA au volume plaquettaire moyen avait une bonne valeur prédictive de complication chez les patients neutropéniques fébriles (45).

Nous observons que l'utilisation des biomarqueurs classiques, tels que la CRP et les leucocytes, a des performances prédictives limitées pour le diagnostic de choc septique, de bactériémie et d'infection (46). De nombreuses études ont étudié l'intérêt des critères biologiques pronostiques. Ahn et al. ont montré que l'utilisation de la PCT associée au score MASSC pourrait améliorer la stratification du risque des patients à faible risque et donc permettre d'identifier les patients à faible risque de choc septique (14). Des études ont prouvé que la mesure de la PCT seule avait une meilleure efficacité pronostique que le score MASSC pour prédire les complications graves chez les patients atteints de neutropénie fébrile et que leur association serait donc complémentaire (12,47,48).

Les lactates sont aussi utiles pour détecter les infections bactériennes graves, dans les populations particulières de patients immunodéprimés, afin de limiter le retard diagnostique et donc le retard thérapeutique. Chafhari et al. ont montré que la combinaison des niveaux de PCT et de lactates était un bon prédicteur de bactériémie, d'admission à l'hôpital et de mortalité à 14 jours (13). D'où l'intérêt d'intégrer ces 2 marqueurs (PCT et lactates) dans les algorithmes d'évaluation des patients aux urgences (15,49).

La lymphopénie est historiquement reconnue comme étant un facteur pronostique d'infection bactérienne avec une performance plus importante que les marqueurs classiques. Il est décrit que la profondeur de la lymphopénie est d'autant plus marquée chez les patients dont l'infection est bactérienne (50,51). Il a été démontré récemment que la lymphopénie serait aussi un marqueur diagnostique chez les patients immunocompétents (52). Notre étude montre que la lymphopénie  $\leq 500/\text{mm}^3$  est aussi un marqueur prédictif d'évolution vers le choc septique chez les patients neutropéniques fébriles. En revanche, elle ne semble pas être un marqueur diagnostique dans cette population de patients.

L'utilisation conjointe de scores cliniques et de la biologie peut donc être une approche multimodale pour prédire l'évolution vers le choc septique, la bactériémie ou l'infection (53). Ceci permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité des marqueurs utilisés en routine (54). Dans notre étude, 12% des patients évoluent en choc septique. Cela est en accord avec les résultats retrouvés dans la littérature : en effet, le taux de patients neutropéniques fébriles évoluant en choc septique varie de 3,2% à 10% (55,56). Sur nos 191 patients inclus, les patients bactériémiques représentaient 35% des patients infectés. Dans les études, ce taux est comparable avec environ 30% d'infections documentées. Chez ces patients, nous avons retrouvé 13% de Bacilles Gram - et 10% de Cocci Gram +. Dans les études, il est retrouvé plus d'infections à Cocci Gram + qu'à Bacilles Gram - dans les services type SU. En réanimation, ce taux atteint 55% avec plus de Bacille Gram - que de Cocci Gram + (57). Notre étude retrouve 19% de mortalité dans la population des patients neutropéniques fébriles, ce qui est concordant avec la littérature qui en retrouve environ 14% (58).

Les forces de notre étude sont : l'aspect multicentrique, la période d'inclusion de 5 ans, les données épidémiologiques cohérentes avec la littérature et le critère de jugement connu et objectif pour tous les patients (absence de biais de classement). De plus, le screening, ayant été réalisé par le laboratoire de biologie, garantit l'exhaustivité de la cohorte et limite donc le biais de sélection.

Cette étude comporte un certain nombre de limites. L'analyse rétrospective avec la présence de données manquantes ; cependant 94% des critères étudiés ont été recueillis. La faible proportion d'évolution en choc septique limite l'interprétation des performances des différents marqueurs mais reste cohérente avec les données de la littérature. Nous n'avons pas effectué d'analyse multivariée car la proportion d'évolution en choc septique est trop faible pour conclure à l'indépendance d'un critère.

## **II.5. Conclusion**

Notre étude confirme que les marqueurs cliniques ou biologiques standards ont des performances pronostiques moyennes pour prédire l'évolution vers le choc septique y compris dans notre population de patients admis au SU en neutropénie fébrile. Bien que discutée, l'application des scores comme le qSOFA ou le SOFA semble cependant utile pour stratifier le risque de détérioration ; ils doivent donc être recherchés dès la prise en charge initiale à l'admission à l'hôpital. La place de nouveaux biomarqueurs reste à confirmer mais ils pourraient permettre aux médecins urgentistes d'améliorer l'aspect pronostique de la prise en charge et ainsi d'optimiser les filières notamment pour limiter le risque de sur-occupation.

## Références bibliographiques

---

1. Chevallier A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré / tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
2. Saut J, Roux M. Prise en charge d'une neutropénie fébrile. 2011;14.
3. Filippi M-D. Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives. *Blood*. 16 mai 2019;133(20):2149-58.
4. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa plus; 2019. 720 p.
5. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Internet]. World Health Organization; 1979 [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>
6. La neutropénie fébrile : quelle prise en charge en onco-hématologie ? [Internet]. Onko+. 2019 [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://onko.fr/la-neutropenie-febrile-quelle-prise-en-charge-en-onco-hematologie/>
7. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. 1 juill 2009;46(3):259-68.
8. Masson E. Neutropénies constitutionnelles et acquises [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/35750/neutropenies-constitutionnelles-et-acquises>
9. Société française d'hématologie, Garçon L Delmer, Alain, Maynadié M. *Hématologie*. 2021.
10. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. 2e éd. Rueil-Malmaison: Arnette; 2005.
11. Perron T, Emar M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 10 avr 2014;14:162.
12. Yadav S, Mathew R, Sahu AK, Jamshed N, Mohindra R, Aggarwal P, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin Levels in Patients With Febrile Neutropenia Presenting to the Emergency Department. *J Emerg Med*. mai 2021;60(5):641-7.
13. Chaftari P, Chaftari A-M, Hachem R, Yeung S-CJ, Dagher H, Jiang Y, et al. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score. *Cancer Med*. déc 2021;10(23):8475-82.
14. Ahn S, Lee Y-S, Lim KS, Lee J-L. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2013;21(8):2303-8.
15. Martínez-Barroso KA, Burgueño-Lorenzo I, Santos-Rodríguez AK, Julián-Jiménez A. The usefulness of infection biomarkers in patients with febrile neutropenia in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. juill 2017;35(6):395-6.
16. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2015;33(5):465-71.
17. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Sánchez Cánovas M, Ayala de la Peña F. The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. sept 2017;19(9):1084-90.
18. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, et al. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in

the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* juin 2017;69(6):755-64.

19. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2011;52(4):e56-93.
20. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* mai 2010;21:v248-51.
21. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 1 janv 2011;47(1):8-32.
22. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 mai 2020;149:102922.
23. Netgen. Prise en charge de la neutropénie fébrile [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-526/Prise-en-charge-de-la-neutropenie-febrile>
24. Brown J, Grudzen C, Kyriacou DN, Obermeyer Z, Quest T, Rivera D, et al. The Emergency Care of Patients With Cancer: Setting the Research Agenda. *Ann Emerg Med.* déc 2016;68(6):706-11.
25. Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, Woods CW, Tsalik EL, Langley RJ, et al. Disease Progression in Hemodynamically Stable Patients Presenting to the Emergency Department With Sepsis. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* avr 2010;17(4):383-90.
26. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgiuole M, Hidalgo I, Jones MP, et al. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med.* 24 févr 2016;9:10.
27. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, Lewin SN, Wilde ET, Lu Y-S, et al. Deviations from Guideline-Based Therapy for Febrile Neutropenia in Cancer Patients and Their Impact on Outcomes. *JAMA Intern Med.* 8 avr 2013;173(7):559-68.
28. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* déc 2013;98(12):1826-35.
29. Peyrony O, Gerlier C, Barla I, Ellouze S, Legay L, Azoulay E, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *PloS One.* 2020;15(2):e0229828.
30. Uffen JW, Oosterheert JJ, Schweitzer VA, Thursky K, Kaasjager H a. H, Ekkelenkamp MB. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2021;27(2):192-203.
31. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* sept 2015;43(9):1907-15.
32. Im Y, Kang D, Ko R-E, Lee YJ, Lim SY, Park S, et al. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 13 janv 2022;26(1):19.
33. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, Perez P, Kouatchet A, Pène F, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann Intensive Care.* 2 oct 2019;9:110.

34. Emergency Ambulatory Management of Low-Risk Febrile Neutropenia: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Fits—Real-World Experience From a UK Cancer Center. *J Emerg Med*. 1 mars 2020;58(3):444-8.
35. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 7 janv 2022]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2000.18.16.3038>
36. Lafon T, Cazalis M-A, Vallejo C, Tazarourte K, Blein S, Pachot A, et al. Prognostic performance of endothelial biomarkers to early predict clinical deterioration of patients with suspected bacterial infection and sepsis admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care*. 12 août 2020;10:113.
37. 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):801-10.
38. Rather AR, Kasana B. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JMS Ski*. 20 déc 2015;18(2):162-4.
39. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 31 août 2018;67(6):e1-94.
40. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart Lung J Crit Care*. juin 2019;48(3):240-4.
41. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med*. nov 2017;35(11):1730-3.
42. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 11 juill 2018;26:56.
43. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 17 janv 2017;317(3):290-300.
44. Shahsavarinia K, Moharramzadeh P, Arvanagi RJ, Mahmoodpoor A. qSOFA score for prediction of sepsis outcome in emergency department. *Pak J Med Sci*. 2020;36(4):668-72.
45. Choi A, Park I, Lee HS, Chung J, Kim MJ, Park YS. Usefulness of complete blood count parameters to predict poor outcomes in cancer patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department. *Ann Med*. 54(1):599-609.
46. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol*. avr 2005;58(4):352-6.
47. García de Gadiana-Romualdo L, Cerezuela-Fuentes P, Español-Morales I, Esteban-Torrella P, Jiménez-Santos E, Hernando-Holgado A, et al. Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department. *Biochem Medica*. 15 févr 2019;29(1):010702.
48. Moustafa R, Albouni T, Aziz G. The role of procalcitonin and presepsin in the septic febrile neutropenia in acute leukemia patients. *PLoS ONE*. 29 juill 2021;16(7):e0253842.
49. Duncan CF, Youngstein T, Kirrane MD, Lonsdale DO. Diagnostic Challenges in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(12):22.
50. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent

- lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock* Augusta Ga. nov 2014;42(5):383-91.
51. Vulliamy PE, Perkins ZB, Brohi K, Manson J. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc.* déc 2016;42(6):755-60.
52. Bâisse A, Daix T, Hernandez Padilla AC, Jeannet R, Barraud O, Dalmay F, et al. High prevalence of infections in non-COVID-19 patients admitted to the Emergency Department with severe lymphopenia. *BMC Infect Dis.* 26 mars 2022;22(1):295.
53. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 30 avr 2019;27:51.
54. A prognostic score for the resolution of bacteremia by Gram-negative bacteria resistant to carbapenems | SpringerLink [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3342-3>
55. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 22 oct 2019;63(11):e01250-19.
56. Suwanpakdee D, Prasertsin W, Traivaree C, Rujkijyanont P. Serum Lactate: A Predictor of Septic Shock in Childhood Cancers with Febrile Neutropenia. *Glob Pediatr Health.* 31 mai 2021;8:2333794X211022711.
57. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. [Febrile neutropenia in onco-hematology patients hospitalized in Intensive Care Unit]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2015;102(4):349-59.
58. 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.

# Annexes

---

Annexe 1. Score MASCC..... 57  
Annexe 2. Score CISNE..... 58  
Annexe 3. Score SOFA..... 59

### Annexe 1. Score MASCC

Caractéristiques	Valeurs
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Neutropénie fébrile avec symptômes	3
Pression artérielle systolique > 90 mmHg	5
Pas de maladie pulmonaire chronique	4
Pas d'infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Simple consultation	3
Age < 60 ans	2
Total = 0-26 (score $\geq$ 21 = faible risque de complications)	

## Annexe 2. Score CISNE

<b>Characteristic</b>		<b>Points</b>
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score $\geq 2$		2
Stress-induced hyperglycemia (Initial blood glucose $\geq 121$ mg/dL (or $\geq 250$ mg/dL in diabetics or if on steroids)		2
COPD		1
Chronic cardiovascular disease		1
Mucositis grade $\geq 2$		1
Monocytes $< 200$ cells/microliter		1
<b>Scoring:</b>	<b>Interpretation:</b>	
Low risk = 0	1.1-1.5 % risk of complication within 7 days	
Intermediate risk = 1-2	4-6.2% risk of complication within 7 days	
High risk = $\geq 3$	34-95% risk of complication within 7 days	

## Annexe 3. Score SOFA

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

## 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.

## Critères pronostiques clinico-biologiques des patients en neutropénie fébrile aux urgences

---

**Introduction :** La neutropénie fébrile est un des principaux effets secondaires des traitements anti-cancéreux et le service des urgences est le service de premier recours pour ces patients. 1/3 des patients infectés évoluent vers une forme sévère alors qu'aucun signe de gravité n'était présent à la phase initiale. L'objectif de cette étude était de mesurer les performances pronostiques des critères clinico-biologiques standards pour prédire la détérioration et l'évolution vers le choc septique des patients neutropéniques fébriles aux urgences.

**Méthode :** Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique (3 centres). Nous avons inclus les patients avec une neutropénie fébrile ( $PNN < 500/mm^3$ ) sur 5 ans (N° : 451-2021-107). Le critère de jugement principal était la survenue d'un choc septique dans les 7 jours. Les critères secondaires étaient la survenue d'une infection, d'une bactériémie associée et la mortalité à J7 et J28. Au minimum 138 patients étaient prévus dans l'analyse (choc septique 10%), nous avons calculé les performances pronostiques (Se, Sp, VPP, VPN) et courbe ROC avec AUC.

**Résultats :** Sur la période d'étude, 191 patients étaient en neutropénie fébrile (hommes = 51%, âge moyen =  $66 \pm 12$  ans) dont 12% ont évolués vers le choc septique. Chez ces patients, le meilleur critère pronostique clinique était le  $qSOFA \geq 2$  avec un OR à 5.51 (1.57 – 23.19 ;  $p = 0.03$ ) couplé à une AUC de 0.76 (0.59 – 0.93). Les meilleurs critères pronostiques biologiques étaient la procalcitonine avec un OR de 3.24 (1.15 – 9.43) couplé à une AUC de 0.94 (0.87 – 1) et la lymphopénie avec un OR à 3.86 (1.24 – 11.48 ;  $p=0.03$ ).

**Conclusion :** L'utilisation des critères cliniques pronostiques comme le  $qSOFA$  couplé aux données biologiques PCT et lymphopénie semblent être des marqueurs précoces d'évolution en choc septique chez les patients admis au SU pour neutropénie fébrile.

---

Mots-clés : neutropénie fébrile, choc septique, SOFA,  $qSOFA$

## Clinico-biological prognostic criteria for patients with febrile neutropenia in the emergency department

---

**Introduction :** Febrile neutropenia is one of the main side effects of cancer treatments and the emergency department is the first resort department for these patients. 1/3 of infected patients evolve to a severe form when no sign of severity was found at first sight. The goal of this study was to measure the prognostic performance of standard clinico-biological criteria to predict deterioration and progression to septic shock in febrile neutropenic patients in the emergency department.

**Method :** Observational, retrospective, multicenter study (3 centers). We included patients with febrile neutropenia ( $PNN < 500/mm^3$ ) over 5 years (N°: 451-2021-107). The primary endpoint was the occurrence of septic shock within 7 days. The secondary endpoints were the occurrence of infection, associated bacteraemia and mortality on D7 and D28. At least 138 patients were planned for the analysis (septic shock 10%), we calculated the prognostic performance (Se, Sp, PPV, VPN) and ROC curve with AUC.

**Results :** Over the study period, 191 patients had febrile neutropenia (men = 51%, mean age =  $66 \pm 12$  years) and 12% progressed to septic shock. For these patients, the best clinical prognostic criteria was  $qSOFA \geq 2$  with an OR of 5.51 (1.57 – 23.19;  $p = 0.03$ ) coupled with an AUC of 0.76 (0.59 – 0.93). The bests biologicals prognostics criteria were procalcitonin with an OR of 3.24 (1.15 – 9.43) coupled with an AUC of 0.94 (0.87 – 1) and lymphopenia with an OR of 3.86 (1.24 – 11.48;  $p = 0.03$ ).

**Conclusion :** The use of prognostics clinicals criteria such as  $qSOFA$  associated with PCT and lymphopenia biological data seems to be early markers of progression to septic shock in patients admitted to the ED for febrile neutropenia.

---

Keywords : febrile neutropenia, septic shock, SOFA,  $qSOFA$

