

# La fièvre

# La fièvre motif de consultation aux urgences

# L'expérience de l'IJB

ARTICLE ORIGINAL

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

*Febrile neutropenia at the emergency department of a cancer hospital*

**C. Debey<sup>1,2</sup>, A.-P. Meert<sup>1</sup>, T. Berghmans<sup>1</sup>, J.-M. Thomas<sup>2</sup> et J.-P. Sculier<sup>1</sup>**

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

# Urgences de l'année 2008

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients.**

	Neutropénies fébriles	Non neutropéniques	P
Nombre de patients	76	237	
Nombre d'épisodes fébriles	88	320	
Médiane d'âge (années)	56,5 (18-83)	58 (17-93)	
Sexe :			
• Hommes	22 (28,9 %)	91 (38,4 %)	
• Femmes	54 (71,1 %)	146 (61,6 %)	
Type de tumeur :			
• Tumeurs solides :	54 (71,1 %)	185 (78,1 %)	0,21
- Poumon	5 (9,3 %)	23 (12,4 %)	
- Sein	32 (59,3 %)	73 (39,5 %)	
- Gynécologique	1 (1,9 %)	10 (5,4 %)	
- Digestive	3 (5,6 %)	36 (19,5 %)	
- Urologique	1 (1,9 %)	22 (11,9 %)	
- ORL	2 (3,7 %)	3 (1,6 %)	
- Autres	10 (18,5 %)	18 (9,7 %)	

• Tumeurs hématologiques :	22 (28,9 %)	52 (21,9 %)	
- Leucémies	8 (36,4 %)	21 (40,4 %)	
- Lymphomes	11 (50 %)	21 (40,4 %)	
- Autres	3 (13,6 %)	10 (19,2 %)	
Extension des tumeurs solides :		*	
• Localisée	34 (63 %)	75 (41,9 %)	0,007
• Métastatique	20 (37 %)	104 (58,1 %)	
Phase néoplasique :		**	
• Diagnostic	2 (2,6 %)	3 (1,3 %)	
• Traitement	68 (89,5 %)	167 (71,1 %)	
• Pause thérapeutique	1 (1,3 %)	30 (12,8 %)	
• Rémission	2 (2,6 %)	29 (12,3 %)	
• Soins palliatifs	3 (3,9 %)	6 (2,6 %)	
* 4 patients pour lesquels nous n'avons pas ces données. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 233.			
** 2 patients pour lesquels nous n'avons pas ces données. Le pourcentage est donc calculé sur un total de 235.			

**Tableau 2 : Caractéristiques de la consultation.**

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

\* Les patients avec une température < 38 °C sont des patients dont la température pendant la consultation était < 38 °C mais qui avaient présenté de la fièvre à domicile.

**Tableau 3 : Examens biologiques en salle d'urgences.**

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

## Annexe : Score MASCC<sup>14</sup>.

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

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

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

**Tableau 5 : Diagnostic en salle d'urgences.**

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

DAVI = dispositif d'accès intraveineux.

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

**Tableau 6 : Traitement Instauré en salle d'urgences.**

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

**Tableau 7 : Evolution des patients.**

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

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

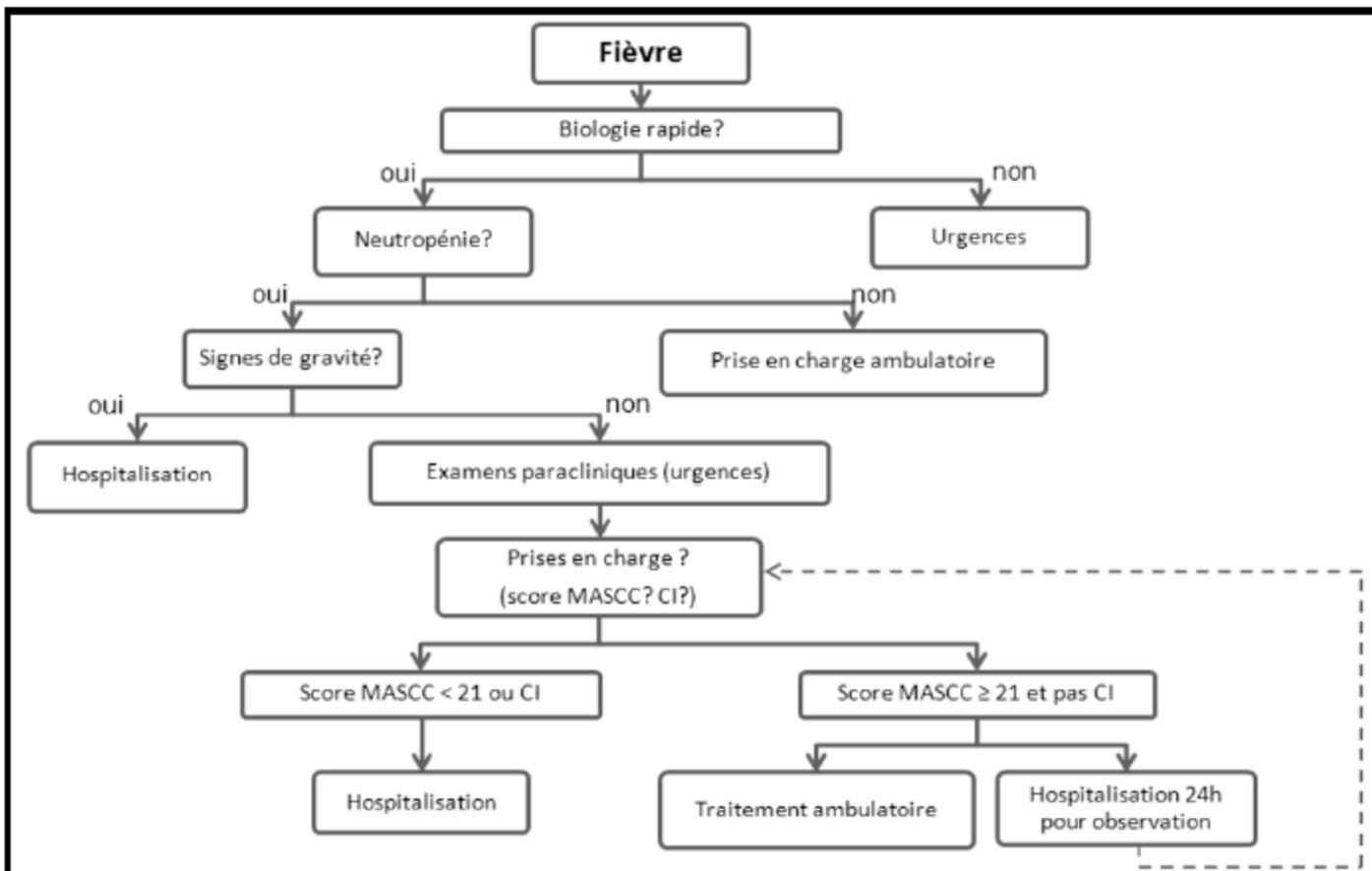
**Tableau 8 : Diagnostic en fin d'hospitalisation pour les neutropénies fébriles (N = 80).**

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

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

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

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



**Figure : Algorithme proposé pour la prise en charge du patient ambulatoire avec une neutropénie fébrile. CI : contre-indications.**

# Epidémiologie du sepsis

# The Epidemiology of Sepsis in Patients With Malignancy\*

*Pajman A. Danai, MD; Marc Moss, MD; David M. Mannino, MD, FCCP; and Greg S. Martin, MD, MSc, FCCP*

*(CHEST 2006; 129:1432-1440)*

# Etude de registre

- De 1979 à 2001, il y a eu 854 millions d'hospitalisations, dont 76.650.000 impliquaient un diagnostic coexistant de malignité et 10.989.533 impliquaient une septicémie.
- Dans ces populations, il y avait 1.784.445 cas de septicémie chez des patients atteints de cancer; une septicémie est survenue dans 2,3% de toutes les hospitalisations chez les patients cancéreux.

**Table 1—Demographics for Sepsis Patients With and Without Cancer (Cumulative Mean Values, 1979 through 2001)**

Characteristics	Sepsis With Cancer	Sepsis Without Cancer
Mean age at onset, yr	62.8	59.8
Male gender, %	53.2	47.9
Race, %		
White	71.9	66.6
African American	11.2	15.2
Other	16.8	18.2
Pathogens, %		
Gram positive	46.7	51.9
Gram negative	43.1	40.5
Fungal	4.3	3.7
Anaerobes	2.3	1.7
Polymicrobial	3.6	2.2
Length of stay, d	16.4	13.8

**Table 2—Source of Infection Causing Sepsis According to Tumor Type**

Tumor Type	Infection Site, % of Patients With Infection					
	Respiratory	Skin/Soft Tissue	Genitourinary	Bone/Joint	Abdominal	Other*
Lung	42.5	1.6	16.4	2.4	14.5	22.6
Breast	17.7	5.5	25.5	5.6	15.0	30.7
Prostate	23.2	1.2	48.1	7.6	13.4	6.5
GI	21.8	1.0	19.5	2.8	35.9	19.0
Female reproductive	12.0	2.1	25.6	3.2	22.7	34.4
Lymphoma	25.0	3.4	14.4	2.6	15.6	39.0
All other cancers	27.6	2.8	26.5	4.9	27.4	10.9
All cancers combined	26.8	2.4	21.0	3.7	21.6	24.5

\*Other includes cardiovascular, CNS, and bloodstream infections.

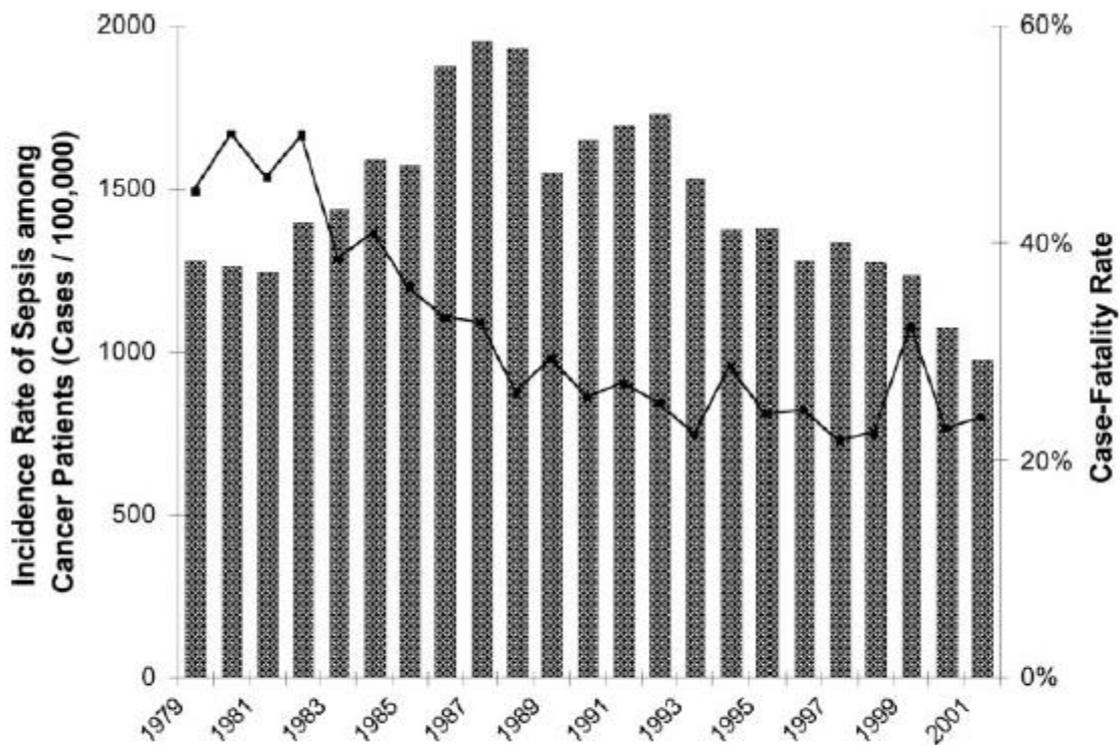


FIGURE 1. Longitudinal trends in sepsis among cancer patients from 1979 through 2001. Incidence rates (horizontal bars, left abscissa) are sepsis cases per 100,000 people living with cancer in the United States during the specified year. Point estimates of case-fatality rates for sepsis among cancer patients are indicated by solid squares (solid line, right abscissa).

**Table 4—Comparison of the Incidence Rate of Sepsis for Common Comorbid Medical Conditions in the Year 2000**

Diseases	Prevalence, No.	Sepsis Cases, No.	Incidence Rate, Cases Per 100,000
Cancer	8,600,000	92,756	1,075.9
HIV/AIDS	950,000	9,993	1,051.9
COPD	12,000,000	90,628	755.2
Diabetes mellitus	16,000,000	112,125	700.8
Coronary artery disease	13,000,000	71,524	550.2
Hypertension	65,000,000	132,299	203.5

**Table 5—Multivariable Logistic Regression Model of the Risk of Death Among Patients With Sepsis**

Variables	$\beta$ Coefficient	Odds Ratio	95% CI
Age			
10-yr deciles	0.279	1.32	1.31–1.34
Comorbid conditions*			
Cancer	0.763	2.15	2.04–2.26
Cirrhosis	0.461	1.59	1.42–1.77
Congestive heart failure	0.320	1.38	1.31–1.45
COPD	– 0.402	0.67	0.62–0.72
Diabetes mellitus	– 0.145	0.87	0.82–0.92
HIV	0.874	2.40	2.10–2.73
Source of infection*			
Pulmonary	0.505	1.66	1.58–1.74
Genitourinary	– 0.567	0.57	0.54–0.59
Severity of illness			
One dysfunctional organ	1.008	2.74	2.67–2.76
Two dysfunctional organs	2.015	7.50	7.11–7.91
Three or more dysfunctional organs	3.023	20.55	18.97–22.26

\*The referent group is composed of all sepsis cases not possessing the condition of interest (eg, pulmonary vs nonpulmonary sources of infection). For age, the referent group is subjects with age < 18 yrs.

# Conclusion

Les patients ayant des antécédents de cancer courent un risque accru de contracter une septicémie, puis de mourir, par rapport à la population générale, bien que les taux d'incidence et de mortalité diminuent avec le temps.

# Epidemiology and Outcomes of Cancer-Related Versus Non-Cancer-Related Sepsis Hospitalizations\*

Matthew K. Hensley, MD<sup>1</sup>; John P. Donnelly, PhD<sup>2,3</sup>; Erin F. Carlton, MD<sup>4</sup>; Hallie C. Prescott, MD<sup>1,3</sup>

---

**Objective:** Cancer and its treatment are known to be important risk factors for sepsis, contributing to an estimated 12% of U.S. sepsis admissions in the 1990s. However, cancer treatment has evolved markedly over the past 2 decades. We sought to examine how cancer-related sepsis differs from non-cancer-related sepsis.

**Design:** Observational cohort.

**Setting:** National Readmissions Database (2013–2014), containing all-payer claims for 49% of U.S. population.

**Patients:** A total of 1,104,363 sepsis hospitalizations.

**Interventions:** We identified sepsis hospitalizations in the U.S. National Readmissions Database using explicit codes for severe sepsis, septic shock, or Dombrovskiy criteria (concomitant codes

of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations. We also completed subgroup analyses by age, cancer types, and specific cancer diagnoses.

**Measurements and Main Results:** There were 27,481,517 hospitalizations in National Readmissions Database 2013–2014, of which 1,104,363 (4.0%) were for sepsis and 4,150,998 (15.1%) were cancer related. In-hospital mortality in cancer-related sepsis was 27.9% versus 19.5% in non-cancer-related sepsis. The median count of organ dysfunctions was indistinguishable, but the rate of specific organ dysfunctions differed by small amounts (e.g., hematologic dysfunction 20.1% in cancer-related sepsis vs 16.6% in non-cancer-related sepsis;  $p < 0.001$ ). Cancer-related sepsis

# 1.104.363 hospitalisations pour sepsis en 2013-2014

**TABLE 1. Comparison of Cancer-Related and Non-Cancer-Related Sepsis Characteristics**

Characteristics	Non-Cancer-Related Sepsis Hospitalizations (n = 869,722)	Cancer-Related Sepsis Hospitalizations (n = 234,641)	p
Patient characteristics			
Age (yr), median (IQR)	69 (56–81)	71 (62–81)	< 0.001
Charlson comorbidity index (revised), median (IQR)	3 (1–5)	0 (2–4)	< 0.001
Pediatric chronic conditions (revised), median (IQR)	1 (0–2)	1 (1–2)	0.25
Gender, n (%)			
Male	436,000 (50.1)	130,729 (55.7)	< 0.001
Hospitalization characteristics			
Organ dysfunction count, median (IQR)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.63
Individual organ dysfunctions, n (%)			
Renal	529,748 (60.9)	137,481 (58.6)	< 0.001
Cardiovascular	396,849 (45.6)	110,559 (47.1)	< 0.001
Pulmonary	338,155 (38.9)	87,726 (37.4)	< 0.001
Hematologic	144,393 (16.6)	47,136 (20.1)	< 0.001
Liver	54,872 (6.3)	12,417 (5.3)	< 0.001
Neurologic	52,482 (6.0)	10,824 (4.5)	< 0.001
None	44,478 (5.1)	11,174 (4.8)	< 0.001
Site of infection, n (%)			
Respiratory	328,419 (37.8)	88,554 (37.7)	
Genitourinary	236,453 (27.2)	56,550 (24.1)	
Gastrointestinal	86,216 (9.9)	29,608 (12.6)	
Skin/soft tissue	66,894 (7.7)	10,890 (4.6)	
Bacteremia/fungemia	16,195 (1.9)	6,425 (2.7)	
Joint/bone	17,305 (2.0)	1,760 (0.8)	
Central nervous system	6,750 (0.8)	1,233 (0.5)	
Endocarditis/myocarditis	1,965 (0.2)	356 (0.2)	–
Missing or unknown	109,525 (12.6)	39,265 (16.7)	
Hospital length of stay (d), alive, median (IQR)			
Hospital length of stay (d), deceased, median (IQR)	8 (4–14)	8 (4–14)	< 0.001
Hospital length of stay (d), deceased, median (IQR)	6 (2–14)	6 (2–14)	< 0.001
In-hospital mortality, n (%)	169,791 (19.5)	65,419 (27.9)	< 0.001

IQR = interquartile range.

Definitions of site of infection and acute organ dysfunctions are presented in Supplemental Table 1 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E799>). Payer type demographics are presented in Supplemental Table 6 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E799>).

**TABLE 2. Adjusted In-Hospital Cancer-Related Sepsis Mortality by Age Group**

Age Group, yr	OR (95% CI)	Adjusted Difference in Probability (95% CI), %
1–14 <sup>a</sup>	1.6 (1.2–2.2)	5.1 (1.9–8.1)
15–17 <sup>a</sup>	1.8 (1.1–3.0)	4.9 (0.3–9.6)
18–25 <sup>b</sup>	3.9 (3.3–4.5)	15.2 (12.8–17.5)
26–44 <sup>b</sup>	3.2 (3.0–3.4)	14.9 (14.0–15.9)
45–64 <sup>b</sup>	2.2 (2.1–2.2)	12.3 (11.9–12.7)
65–79 <sup>b</sup>	1.6 (1.5–1.6)	7.9 (7.6–8.2)
80–85 <sup>b</sup>	1.2 (1.2–1.3)	3.9 (3.4–4.5)
> 85 <sup>b</sup>	1.0 (1.0–1.1)	0.1 (0.0–1.0)

OR = odds ratio.

<sup>a</sup>Adjusted for age, gender, payer type, income quartile, site of infection, and comorbidities (neuromuscular, metabolic, cardiovascular, respiratory, renal, gastrointestinal, hematologic, transplant, and technology dependent).

<sup>b</sup>Adjusted for age, gender, payer type, income quartile, site of infection, and comorbidities (complicated diabetes, severe liver disease, cerebrovascular disease, myocardial infarction, congestive heart failure, chronic kidney disease, and chronic respiratory disease).

# Conclusion

- La mortalité hospitalière dans les sepsis liés au cancer était de 27,9% contre 19,5% dans ceux non liés au cancer.
- Le sepsis lié au cancer était associé à une augmentation absolue ajustée de la mortalité hospitalière allant de 2,2% à 15,2% par rapport au sepsis du non-cancéreux.
- La différence de mortalité était plus importante chez les jeunes adultes et diminuait avec l'âge.
- 23,2% des patients sortis d'un sepsis lié au cancer ont été réhospitalisés dans les 30 jours, contre 20,1% pour un sepsis non lié au cancer

# Neutropénie fébrile

# Définition

= fièvre de plus de 38,5°C en une prise (ou de 38°C à 3 reprises sur moins de 24 heures) dans un contexte de neutropénie (PN < 1000/mm<sup>3</sup> ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm<sup>3</sup>)

- sévère si PN < 100/mm<sup>3</sup>

# Un problème souvent mal connu

André et al. *Critical Care* 2010, **14**:R68  
<http://ccforum.com/content/14/2/R68>



RESEARCH

Open Access

## Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey

Stéphanie André<sup>1,2</sup>, Pierre Taboulet<sup>3</sup>, Caroline Elie<sup>2,4</sup>, Noël Milpied<sup>5</sup>, Michel Nahon<sup>2,6</sup>, Gérald Kierzek<sup>2,7</sup>, Mariève Billefont<sup>1</sup>, Franck Perruche<sup>1</sup>, Sandrine Charpentier<sup>8</sup>, Hélène Clément<sup>1</sup>, Jean-Louis Pourriat<sup>1,2,7</sup>, Yann-Erick Claessens<sup>1,2,7\*</sup>

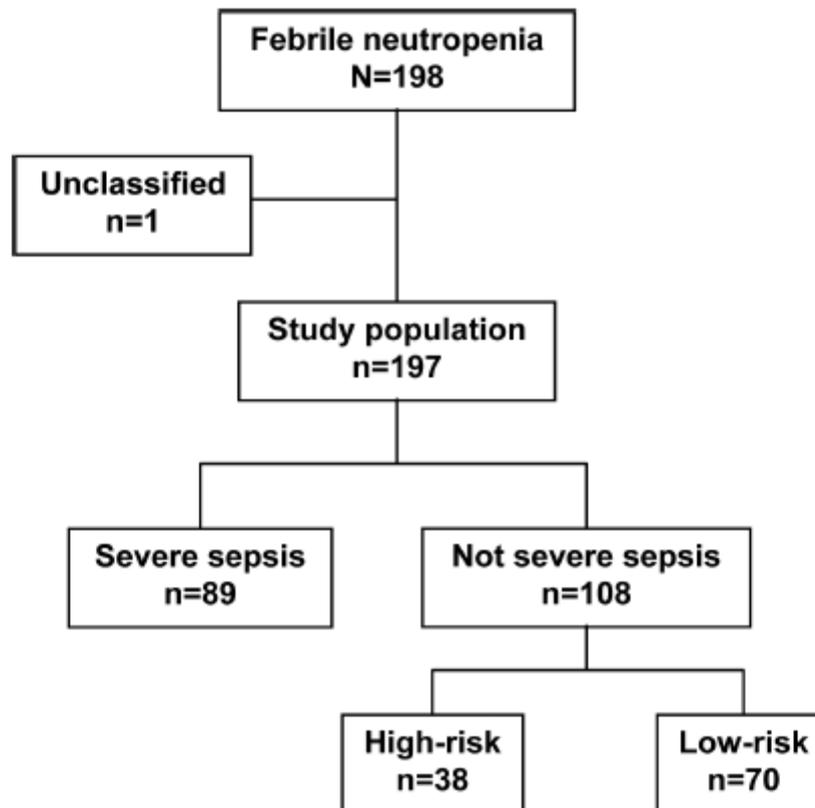


Figure 1 Flow chart of patients included in the study.

**Table 2 Characteristics of participating centres**

Variables	Number (%) Mean (range)
Participating centres:	47
Tertiary teaching hospitals	13 (27%)
General community hospitals	35 (74%)
Number of beds in hospital	500 (150-2,900)
Number of ED visits during the study period	17,679 (3,000-39,045)
Number of included patients:	198
Tertiary teaching hospitals	111 (56%)
General community hospitals	87 (44%)
Number of centres with $\geq 5$ patients	13 (27%)
Written procedure for the management of febrile neutropenia	19 (40%)
Formalised with oncologists/haematologists	
Protective isolation	15 (79%)
Antimicrobial agents	10 (53%)
Prescription of G-CSF	16 (84%)

ED, emergency department; G-CSF, granulocyte-cell stimulating factor.

**Table 5 Characteristics of the patients**

	Total population	Patients with severe sepsis	Patients without severe sepsis	<i>P</i>
Number of patients	198	89	108	
Age (years), mean $\pm$ SD	61 $\pm$ 14	65 $\pm$ 13	57 $\pm$ 14	<0.001
Female, n (%)	79 (41)	30 (34)	49 (46)	0.11
Karnofsky index, median (range)	70 (30-100)	70 (30-100)	80 (30-100)	0.06
Underlying disorders, n (%)	73 (38)	36 (43)	37 (35)	0.32
Chronic pulmonary disease	9 (12)	6 (16)	3 (3)	
Chronic heart failure	12 (16)	9 (24)	3 (3)	
Cirrhosis	7 (9)	4 (11)	3 (3)	
Hemodialysis chronic renal failure	2 (3)	2 (5)	0	
Severe neurological disorder	3 (4)	1 (3)	2 (2)	
Other	51 (69)	21 (57)	30 (29)	
Haematological neoplasm, n (%)	87 (44)	40 (45)	47 (44)	0.84
Lymphoproliferation	64 (32)	30 (34)	34 (31)	
Myeloproliferation	22 (11)	10 (11)	12 (11)	
Undetermined	1	0	1	
Solid cancer	111 (56)	49 (55)	61 (56)	
Lung	39 (20)	24 (27)	15 (14)	
Breast	26 (13)	9 (10)	17 (16)	
Urological and genital	18 (9)	9 (10)	9 (8)	
Gastro-intestinal	13 (7)	5 (6)	7 (6)	
Other or undetermined	15 (8)	1	8 (7)	
Presence of metastasis or uncontrolled	133 (67)	69 (78)	63 (58)	0.004
Previous history of febrile neutropenia	60 (31)	24 (27)	36 (35)	0.32
Chemotherapy at high-risk for neutropenia	36 (23)	15 (21)	21 (25)	0.57
Corticosteroids	83 (42)	37 (42)	46 (43)	0.89
Prophylaxis with G-CSF	47 (25)	18 (20)	29 (28)	0.22
Antimicrobial therapy prior to ED	48 (25)	15 (17)	33 (31)	0.03
MASCC <20 (high-risk)	105 (53)	67 (75)	38 (35)	<0.001

Results are expressed as number (%), mean  $\pm$  standard deviation (SD), or median (range). *P* values below 0.05 are statistically significant. ED, emergency department; G-CSF, granulocyte-cell stimulating factor; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

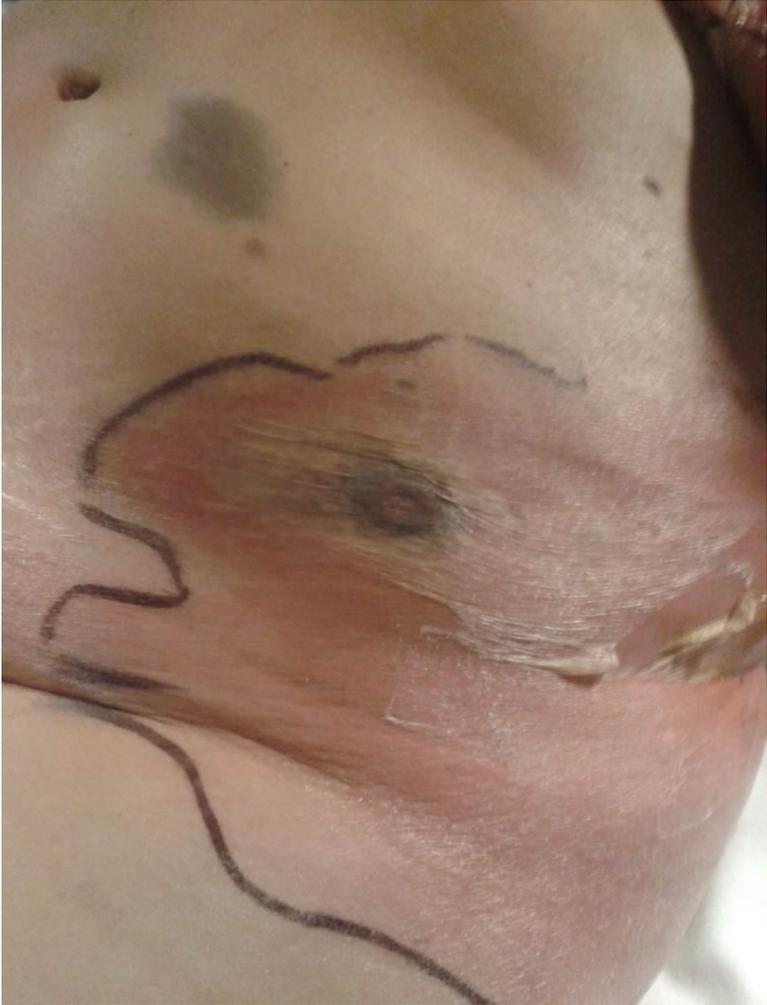
**Table 6 Characteristics of the management of febrile neutropenia in patients with or without severe sepsis**

Management in the ED	Patients with severe sepsis (n = 89)	Patients without severe sepsis	
		High risk (n = 38)	Low risk (n = 70)
Adequate antimicrobial therapy	28 (32)	30 (81)	31 (44)
Supportive treatment			
Fluid challenge	43 (49)	5 (14)	6 (9)
Vasoactive drugs	6 (7)	0 (0)	0 (0)
Laboratory data			
Lactate concentration	29 (33)	1 (3)	11 (16)
Blood cultures	87 (99)	36 (100)	63 (93)
New prescription of G-CSF	12 (14)	4 (11)	12 (17)
Adequate orientation	88 (99)	35 (95)	6 (9)
Global adequate management	6 (7)	26 (68)	1 (1)

Risk of patients without severe sepsis was determined using MASCC criteria (low risk if MASCC  $\geq$  20; high risk if MASCC  $<$ 20). All results are expressed as number (%). ED, emergency department; G-CSF, granulocyte-cell stimulating factor; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

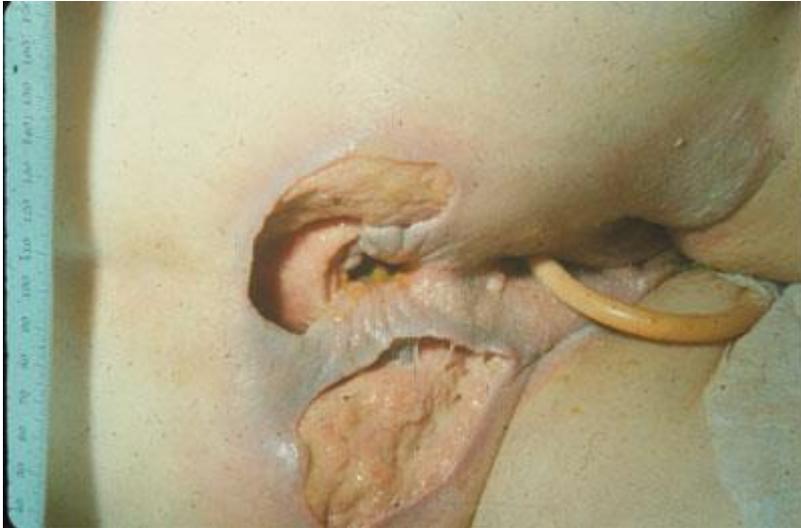
# Attitude

- examen clinique :
  - rechercher un foyer : pharyngite (! herpès), dentaire, mucosite, anorectal (TV, TR), pulmonaire, urinaire, digestif (diarrhée, typhlite), cutané (! *ecthyma gangrenosum* par *Pseudomonas*; Herpès zoster, maculopapules en cas de candidémie ...), sinusite, infection sur cathéter (! PAC)
  - rechercher signes hémorragiques liés à une éventuelle thrombopénie associée
- faire d'office RX thorax, hémocultures, EMU + culture, frottis de gorge, EHC, biologie (ionogramme, fonction rénale,...)
- suivre la température (non rectale) toutes les 3h



Ecthyma gangrenosum

# Les atteintes des muqueuses



**Table 2 Nonexhaustive list of bacteria that cause disease in febrile neutropenic patients, with their usual sites of development**

	Site of infection
<b>Gram-positive bacteria</b>	
Coagulase-negative staphylococci	Bloodstream infections, catheter-associated sepsis
<i>Viridans</i> group streptococci	Bloodstream infections, endocarditis
<i>Enterococcus faecium</i>	Bloodstream infections, endocarditis
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	Bloodstream infections, catheter-associated sepsis
<i>Pediococcus species</i>	Urine and bloodstream infections
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Endocarditis, catheter-related bacteremia, cutaneous lesions, and nodular pulmonary infiltrates
<i>Lactobacillus species</i>	Bloodstream infections endocarditis, meningitis, intraabdominal abscesses, and pneumonia
<i>Rhodococcus equi</i>	Suppurative pneumonia with pulmonary abscesses and empyema
<i>Clostridium septicum</i>	Metastatic myonecrosis, typhlitis
<b>Gram-negative bacteria</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	Pneumonia, bloodstream infections
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella species</i> , <i>Enterobacter</i>	Bloodstream infections, catheter-associated sepsis, and pneumonia
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Pneumonia, bloodstream infections
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> and <i>Burkholderia cepacia</i>	Catheter-associated sepsis
<i>Capnocytophaga species</i>	Bloodstream infections in bone marrow transplant recipients
<b>Anaerobes</b>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Bloodstream infections, ulcerative pharyngitis, and nodular pulmonary infiltrates due to septic emboli
<i>Leptotrichia buccalis</i>	Bloodstream infections with extensive mucosal involvement in severely immunosuppressed patients
<b>Mycobacteria</b>	
<i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i>	Pneumonia, disseminated infections

# Principes du traitement

- Évaluer le risque par le score MASCC

## Annexe : Score MASCC<sup>14</sup>.

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

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

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

si faible risque (score MASCC  $\geq 21$ )

- une **antibiothérapie orale** à large spectre peut être proposée en ambulatoire dans des centres expérimentés
  - par exemple ciproxine 2 x 750 mg/j + amoxicilline-clavunamate 3 x 500 mg/j ou moxifloxacine 400 mg/j

# Si risque élevé

- Envisager isolement en chambre individuelle (masque, blouse, lavage des mains) – *mesure discutée*
- **initialement** : **antibiothérapie iv** à débiter juste après la réalisation des hémocultures
  - association b-lactamine à large spectre (céphalosporine ou Tienam<sup>R</sup> ou Méronem<sup>R</sup> ou Tazocin<sup>R</sup>) + aminoside (Amikacine-Amukin<sup>R</sup>), à adapter aux données cliniques
  - les aminoglycosides seront évités les 8 premiers jours suivant un traitement par cisplatine (risque de toxicité du traitement)
- **tardivement** (> 3e-4e jour) si la fièvre persiste : envisager
  - antibiothérapie par vancomycine (staphylocoque non couvert)
  - couverture empirique d'une mycose
  - fièvre liée aux médicaments
  - fièvre néoplasique

TABLEAU I

**Posologies d'antibiotiques classiquement utilisées chez le patient neutropénique ayant une fonction rénale normale [13]**

Molécule	Doses
Céfépime	2 g IV toutes les 8-12 heures
Pipéracilline-tazobactam	4 g/500 mg IV toutes les 6-8 heures
Ceftazidime	1-2 g toutes les 8 heures ou dose de charge de 2 g, puis 6 g IVSE par 24 heures
Imipénème	500 mg toutes les 6 heures à 1 g toutes les 6-8 heures, jusqu'à 50 mg/kg/jour 1 g IV toutes les 6-8 heures pour les patients graves
Méropénem	0,5-1 g IV toutes les 8 heures 1 g IV toutes les 8 heures pour les patients graves
Amikacine	15-20 mg/kg IV 1 fois par jour 25-30 mg/kg/jour pour les patients graves
Gentamycine, tobramycine	3-5 mg/kg IV 1 fois par jour 7-8 mg/kg/j pour les patients graves
Vancomycine	15-20 mg/kg/jour toutes les 8-12 heures, ou dose de charge de 15 mg/kg/j IV, puis 30-60 mg/kg IVSE par 24 heures Dose de charge de 25-30 mg/kg pour les patients graves
Teicoplanine	6-12 mg/kg IV toutes les 12 heures de j1 à j4 puis 6-12 mg/kg/jour
Ciprofloxacine	400 mg toutes les 8-12 heures
Colimycine	75 000-150 000 UI/kg par 24 heures en 3 fois

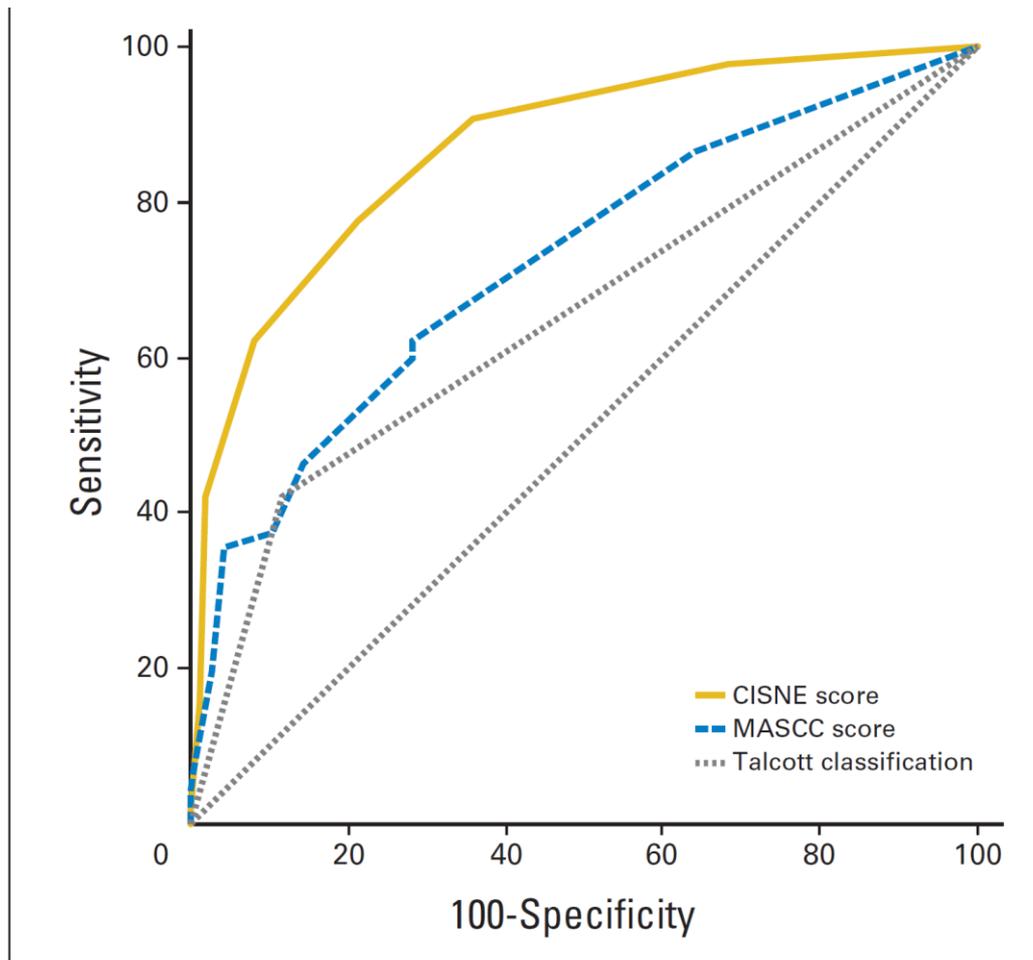
## Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study

*Alberto Carmona-Bayonas, Paula Jiménez-Fonseca, Juan Virizuela Echaburu, Maite Antonio, Carme Font, Mercè Biosca, Avinash Ramchandani, Jerónimo Martínez, Jorge Hernando Cubero, Javier Espinosa, Eva Martínez de Castro, Ismael Ghanem, Carmen Beato, Ana Blasco, Marcelo Garrido, Yaiza Bonilla, Rebeca Mondéjar, María Ángeles Arcusa Lanza, Isabel Aragón Manrique, Aránzazu Manzano, Elena Sevillano, Eduardo Castañón, Mercé Cardona, Elena Gallardo Martín, Quionia Pérez Armillas, Fernando Sánchez Lasheras, and Francisco Ayala de la Peña*

**Table 1.** CISNE Score

Characteristic	Points
ECOG PS $\geq 2$	2
SIH	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade $\geq 2$	1
Monocytes $< 200$ per $\mu\text{L}$	1

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute; SIH, stress-induced hyperglycemia.



**Fig 2.** Receiver operating characteristic (ROC) curves of Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia (CISNE), Multinational Association for Supportive Cancer in Cancer (MASCC), and Talcott models for predicting serious complications in validation subset ( $n = 332$ ). Areas under ROC curves were 0.652 (95% CI, 0.598 to 0.703) for Talcott, 0.721 (95% CI, 0.669 to 0.768) for MASCC, and 0.868 (95% CI, 0.827 to 0.903) for CISNE, with  $P = .0026$  for comparison between CISNE and MASCC and  $P = .27$  for comparison between MASCC and Talcott.

Traitement d'entrée : BL active sur Pseudomonas +/- autres ATB

Maintien d'une BL active sur Pseudomonas

Arrêt de certains ATB

- Prophylaxie par fluconazole?
- Prophylaxie par quinolones?
- Décontamination digestive?
- Antiviraux sans documentation
- Aminocyclitolides hors recommandations
- Glycopeptides hors recommandations
- Antifongiques hors recommandations
- Quinolones si non justifiées

Ajout de certains ATB

- Aminocyclitolides : sepsis sévère, choc septique, suspicion de BMR
- Glycopeptides : sepsis sévère, choc septique, infection cutanée ou des parties molles
- Anti-anaérobies : colite neutropénique, cellulite, abcès périrectal
- Quinolones : pneumopathie communautaire
- Suspicion de BMR : molécules spécifiques
- Dégradation du patient

Antifongiques

- Fièvre persistante ou récurrente après 4-7 jours d'ATB large avec une neutropénie prolongée
- Signes cliniques ou radiologiques évocateurs

Adaptation après documentation microbiologique

ATB : antibiotiques ; BMR : bactéries multi-résistantes ; BL : *bé*ta-lactamine

TABLEAU II

**Causes de fièvre persistante chez le patient neutropénique après initiation d'une antibiothérapie empirique [13]**

## Causes infectieuses de fièvre persistante

---

Posologie ou concentration sérique d'antibiotique inadaptée

---

Diarrhée à *Clostridium difficile*

---

Pathogène résistant à l'antibiothérapie initiée : BMR, mycobactérie, légionnelle, mycoplasme, *Chlamydia pneumoniae*, Bartonella

---

Infection fongique : levures (Candida, cryptocoque), champignons (Aspergillus, zygomycètes)

---

Infection parasitaire : toxoplasmose

---

Infection virale : herpes virus (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV), virus *influenza*, para-influenza, VRS

---

Persistance du foyer infectieux : cathéter

---

Infection incontrôlée : endocardite, péritonite

---

## Causes non infectieuses de fièvre persistante

---

Fièvre post-transfusionnelle

---

Syndrome d'activation macrophagique

---

Thrombose veineuse profonde

---

Fièvre médicamenteuse

---

Maladie du greffon contre l'hôte chez le patient allogreffé

---

Pancréatite

---

Maladie maligne sous-jacente, rechute

---

Sortie d'aplasie

---

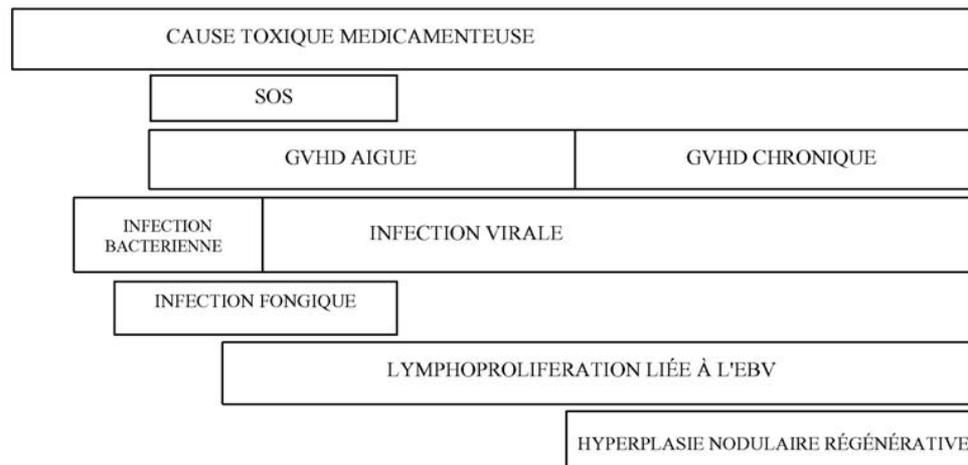
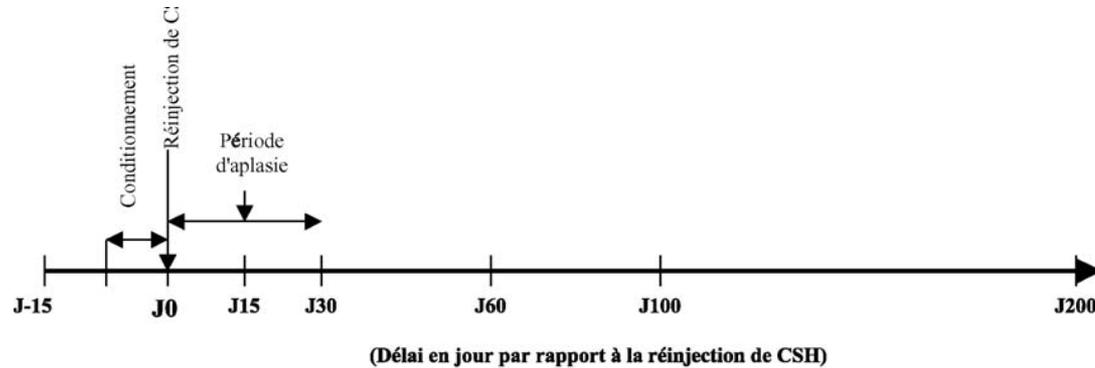
# Infections en rapport avec l'immunodépression

Tableau 1

## Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression

	Complications infectieuses
Déficit de la fonction phagocytaire Neutropénie	Germes figurés (cocci à Gram positif cutanés ou ORL, bacilles à Gram négatif digestifs, ...)  Infections fongiques: candidose, aspergillose, (± mucormycose) Infections virales: herpès-simplex, virus respiratoire syncytial
Déficit de l'immunité cellulaire	Bactéries intracellulaires: bactéries atypiques, mycobactéries Infections fongiques: cryptococcose, pneumocystose Infections virales: herpès-simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus, Herpesvirus type 6, virus Epstein-Barr; adénovirus.
Déficit de l'immunité humorale/asplénie	Bactéries, en particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i> ), <i>M. catarrhalis</i> , ... Infections virales: virus respiratoire syncytial, influenzae et para-influenzae; parvovirus; astrovirus. Infections parasitaires: babésiose ( <i>asplénie</i> )

# Cas de la greffe de cellules souches allogéniques

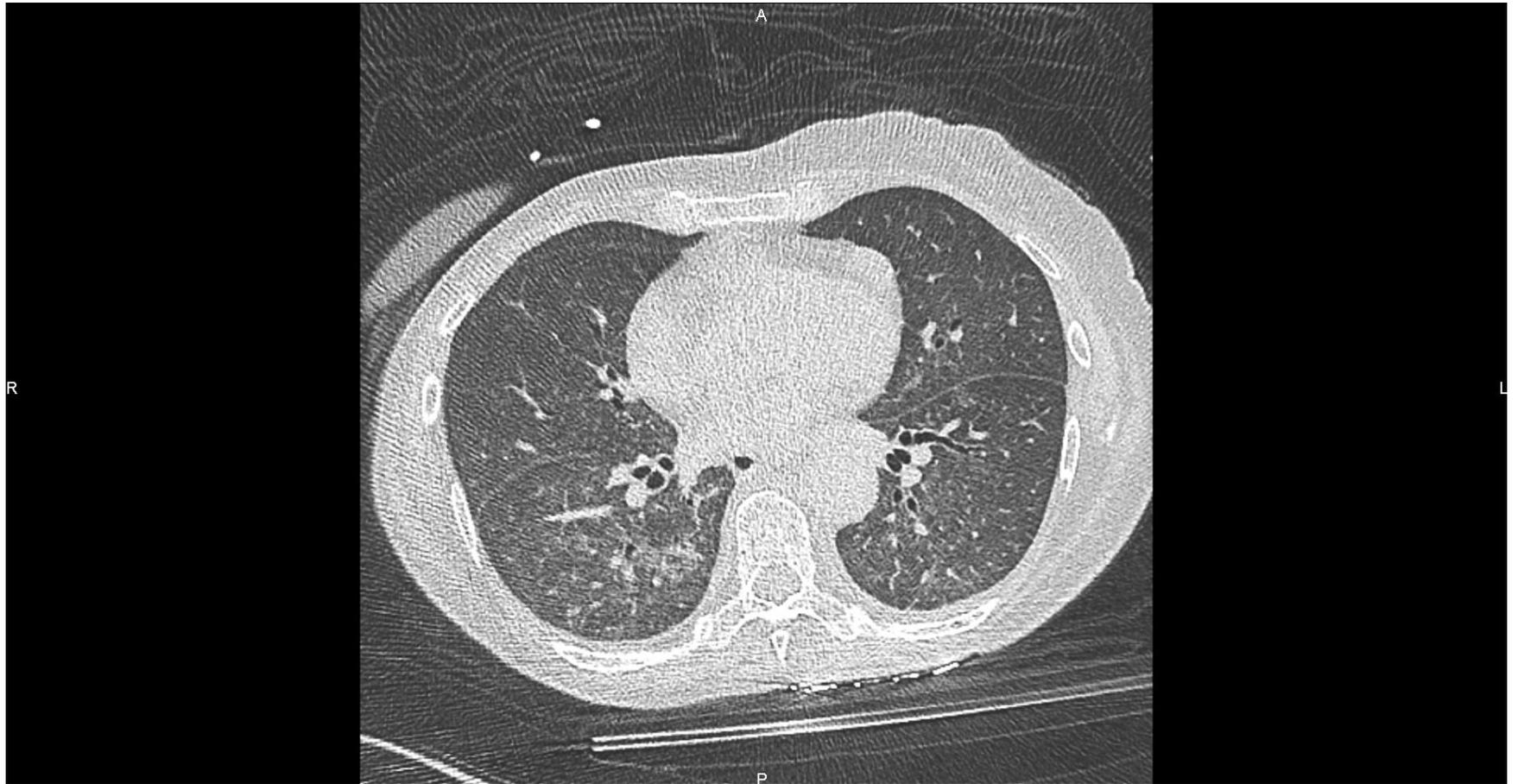


# Les grands opportunistes



*VARICELLE (Herpes zoster)*

# CMV



# *Candida sp*

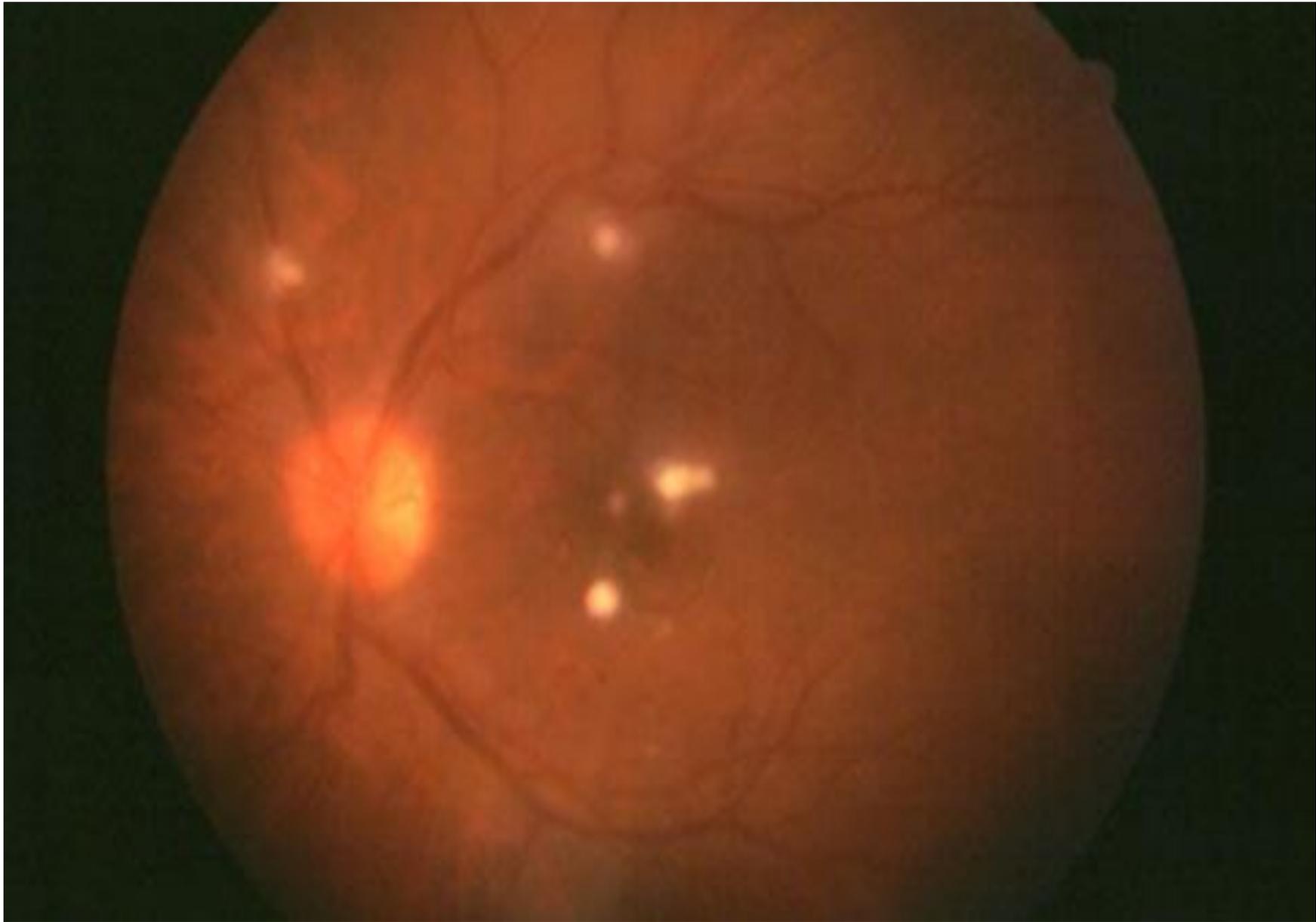




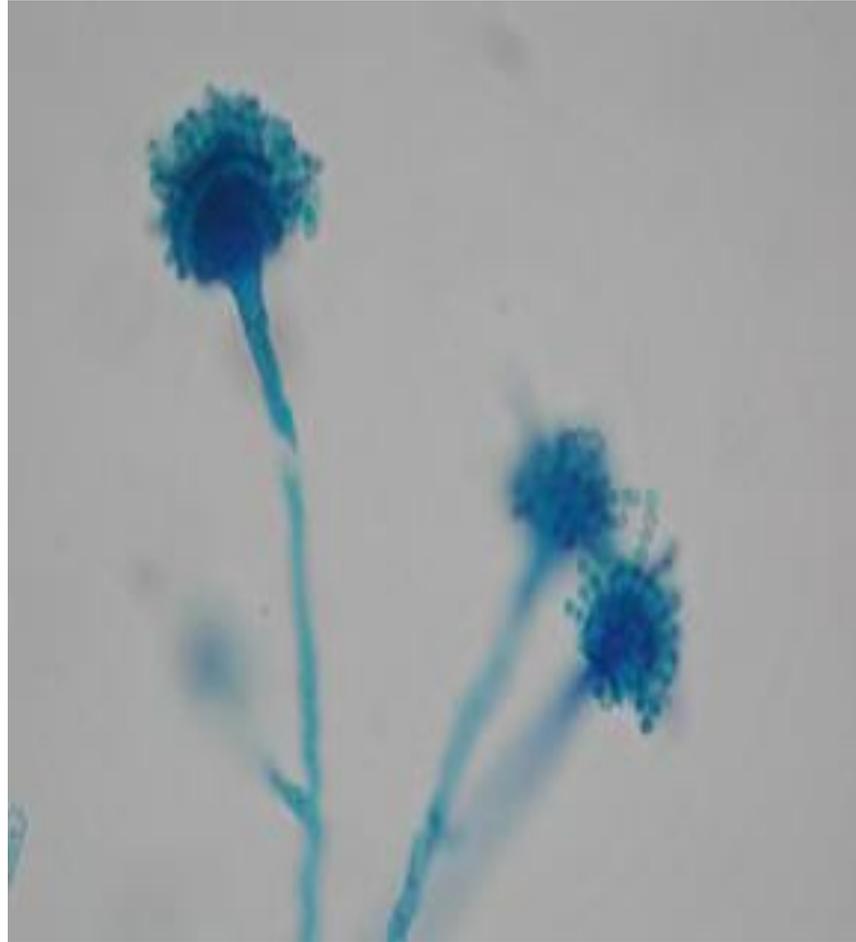


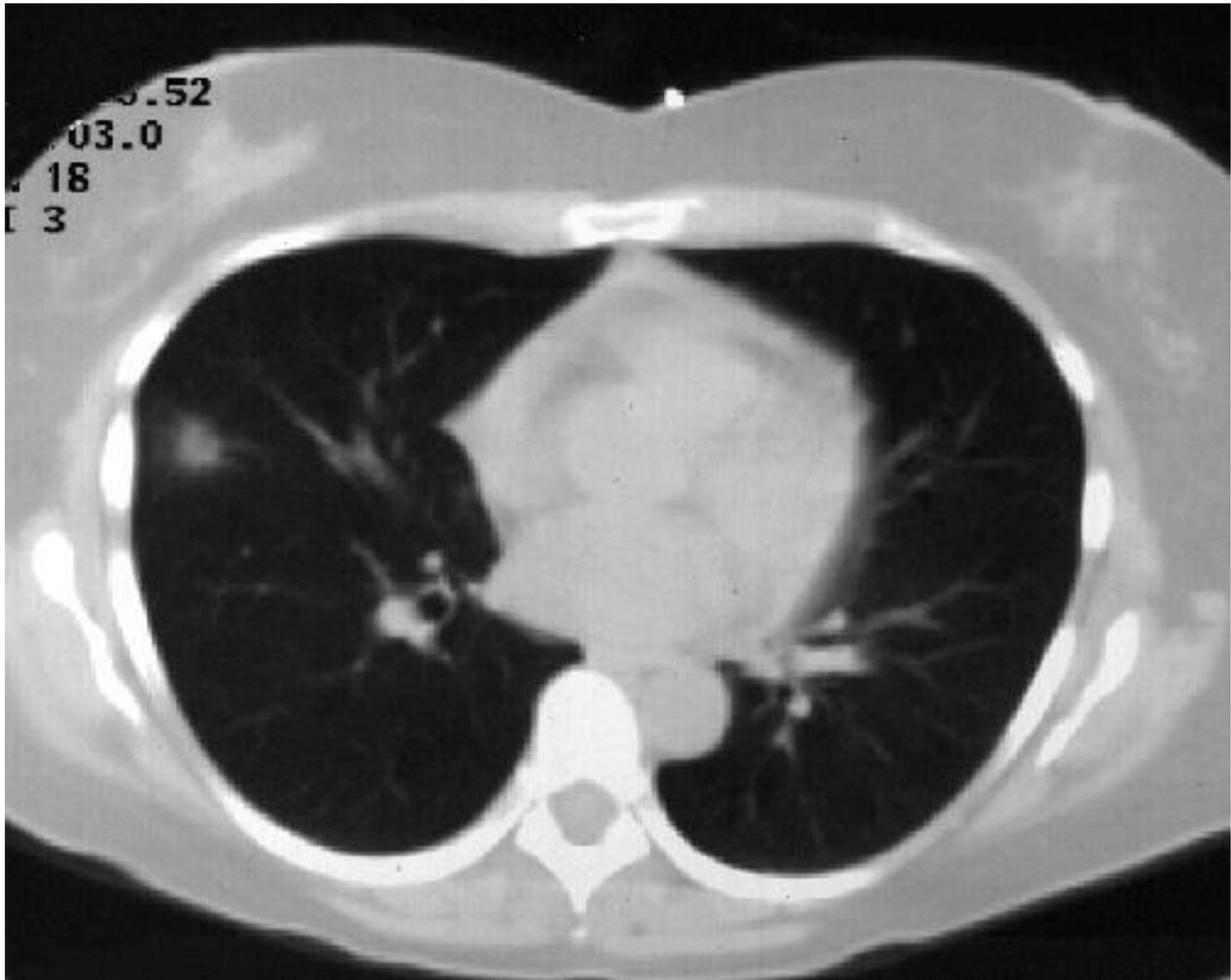




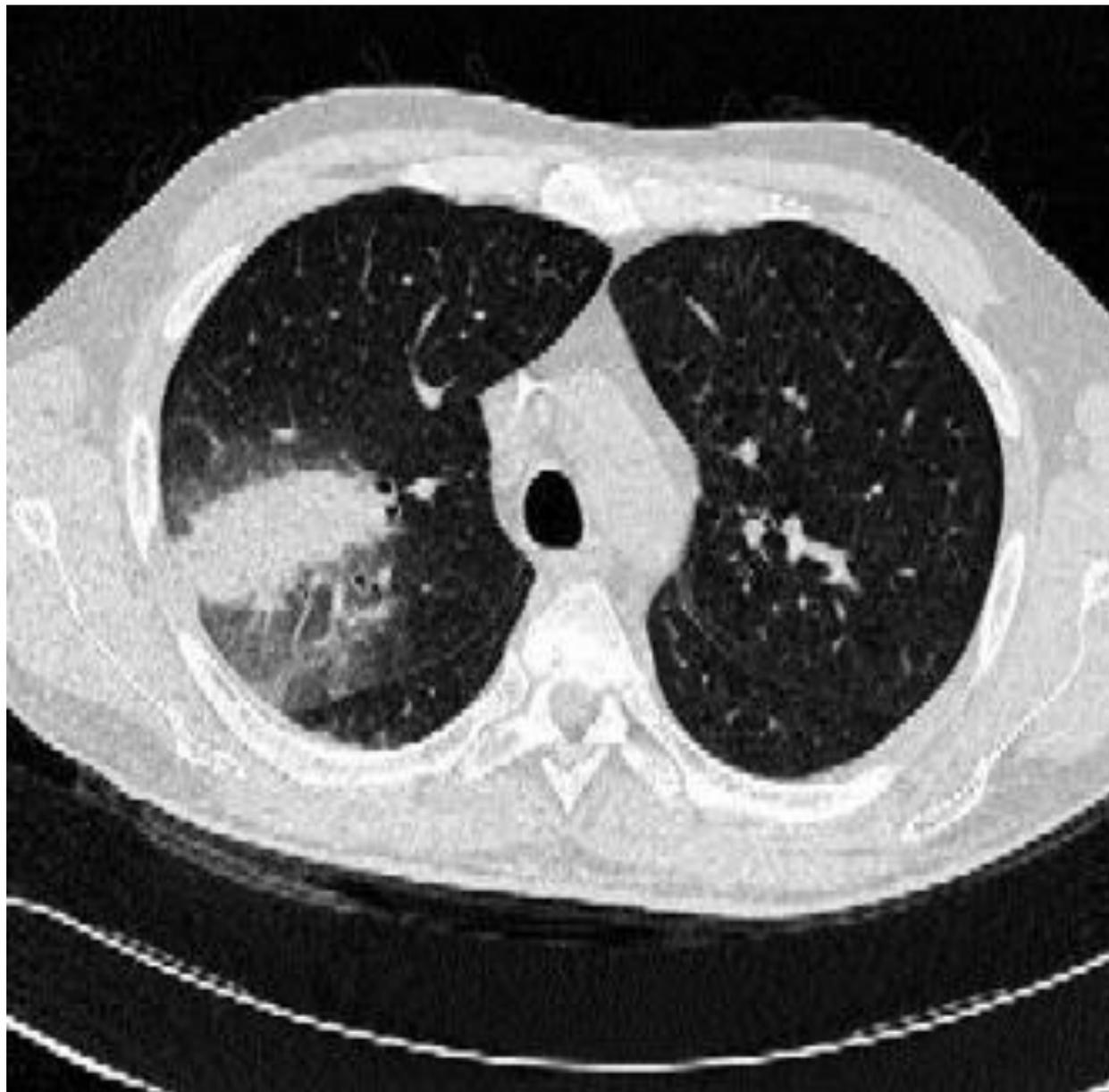


# *Aspergillose invasive*

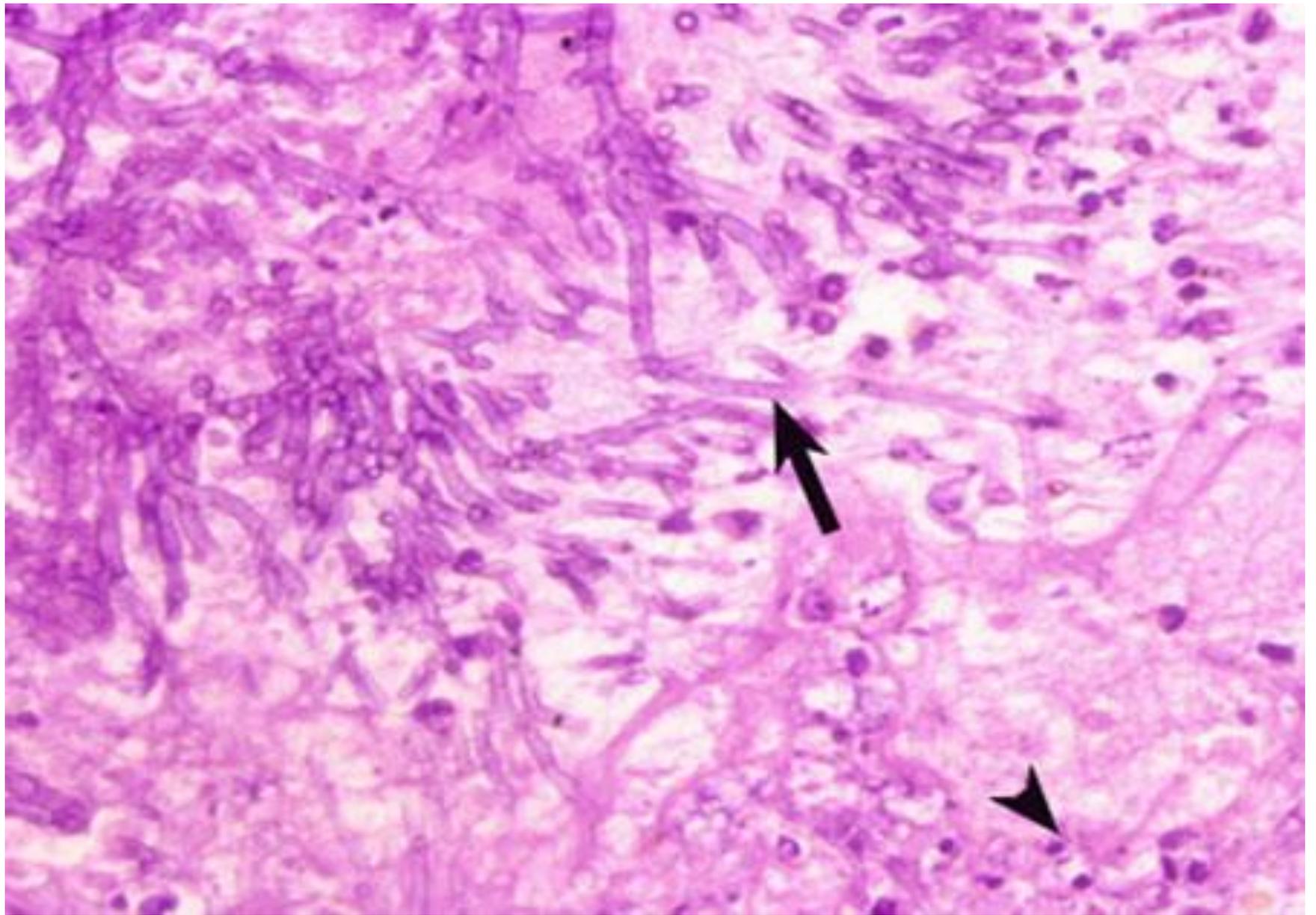


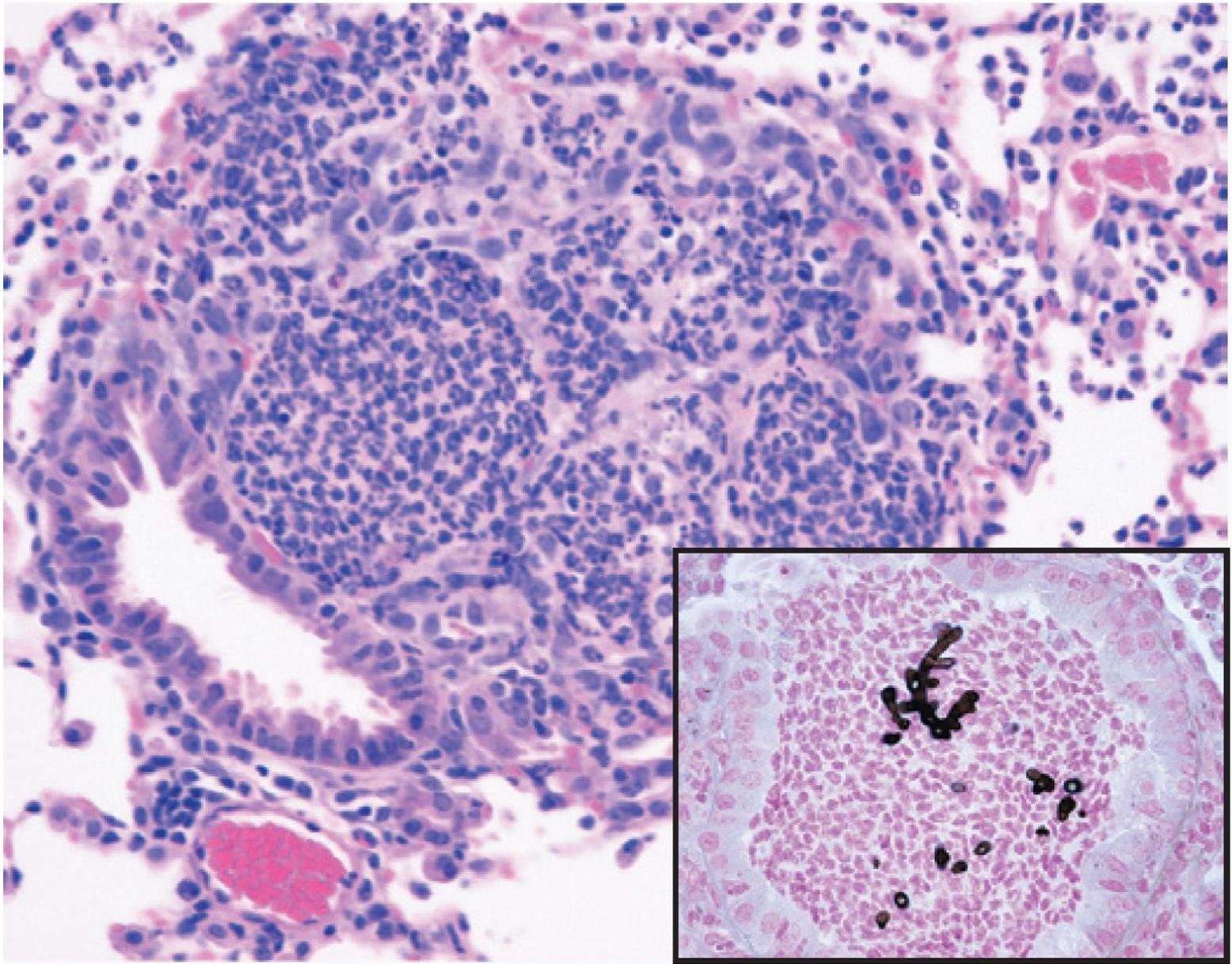






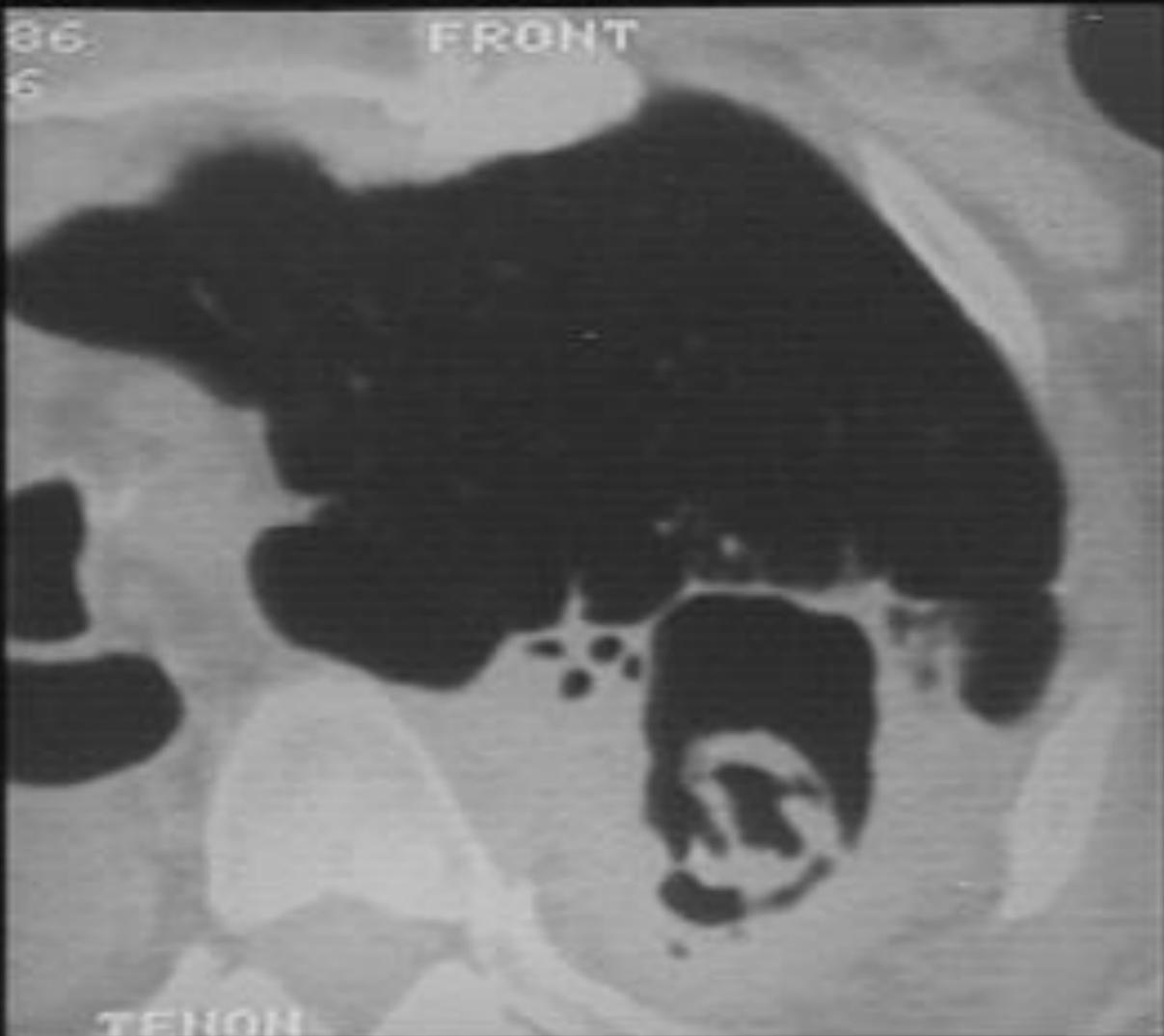




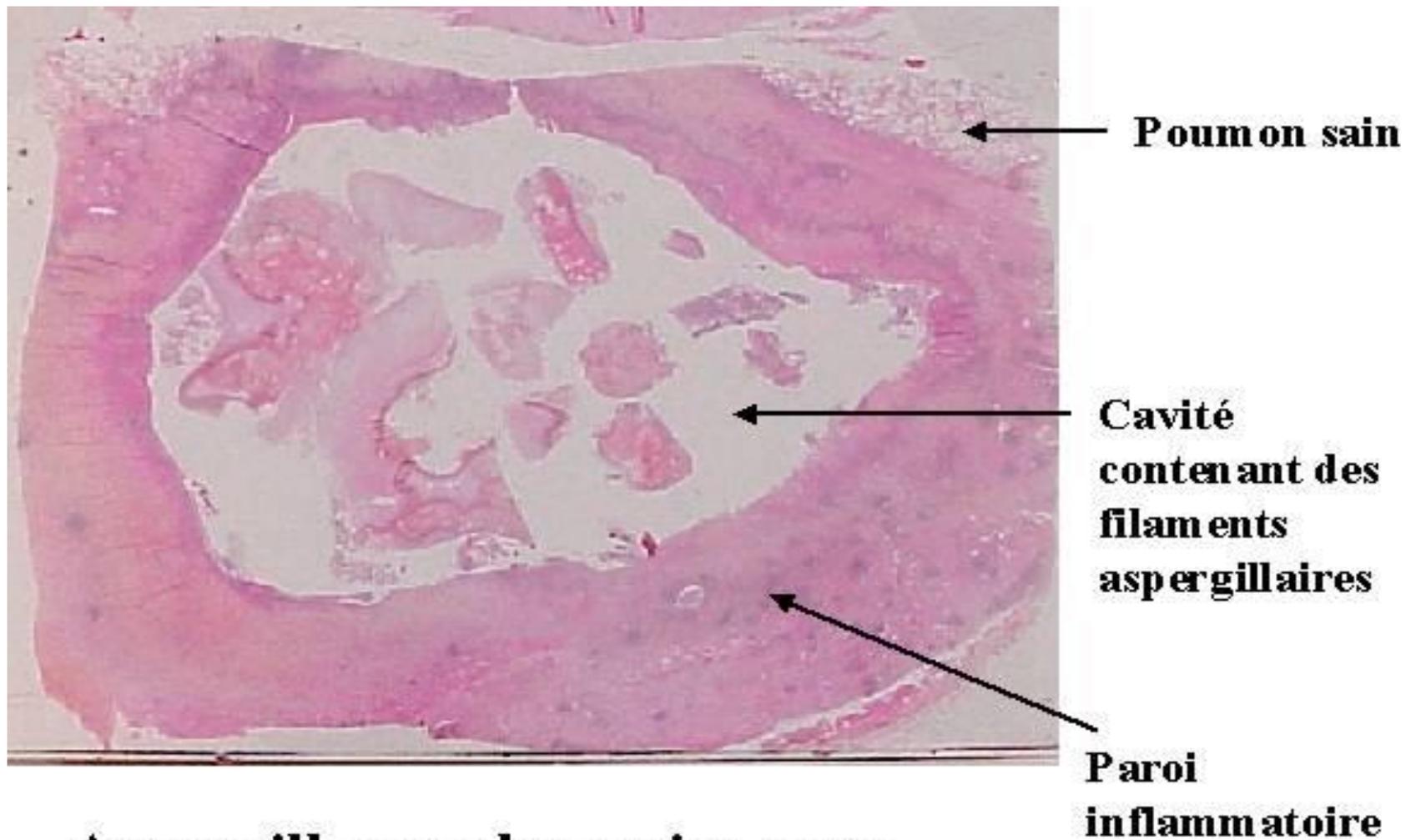


86.  
6

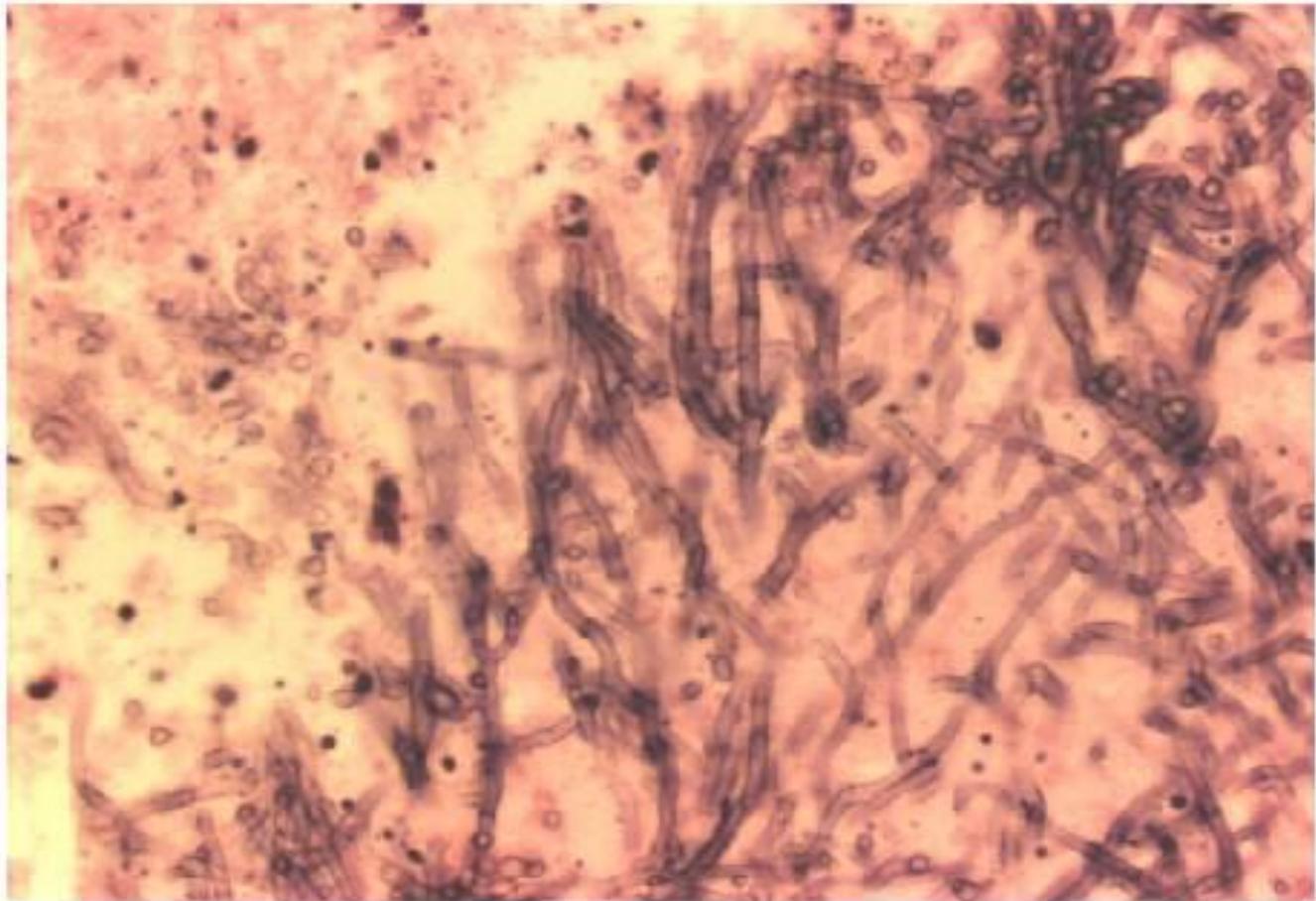
FRONT



TENON

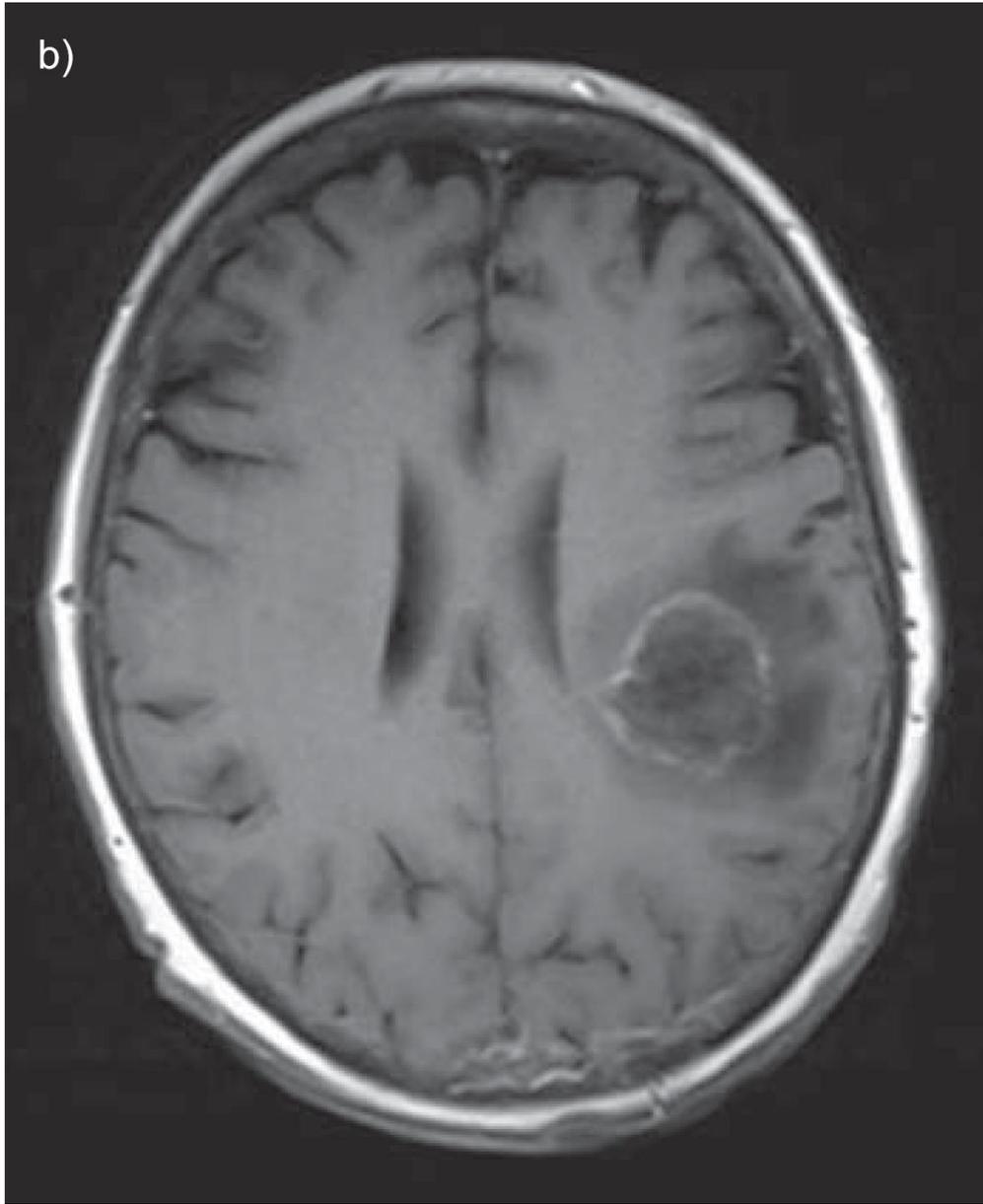


**Aspergillose pulmonaire : vue macroscopique de la coupe**

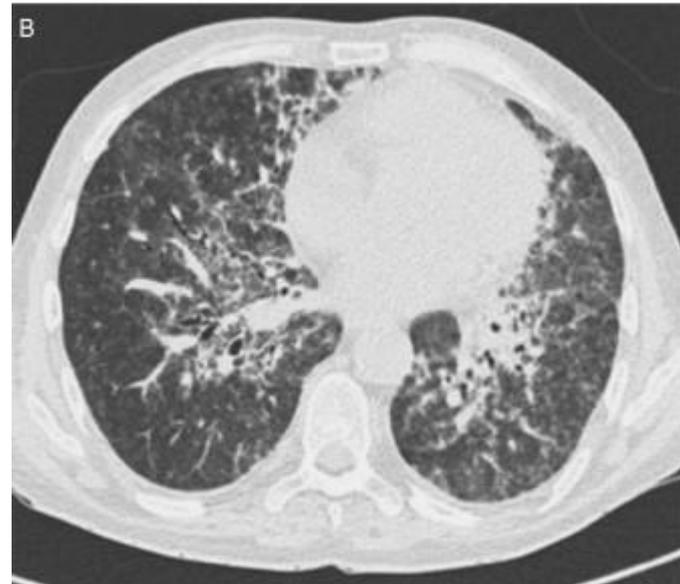
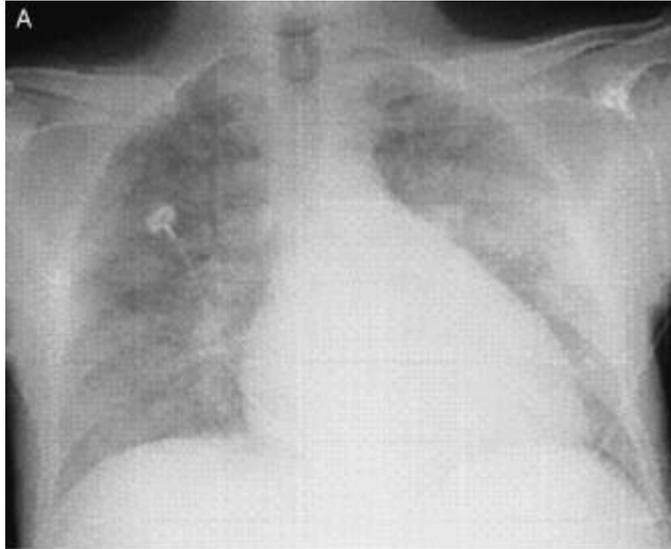


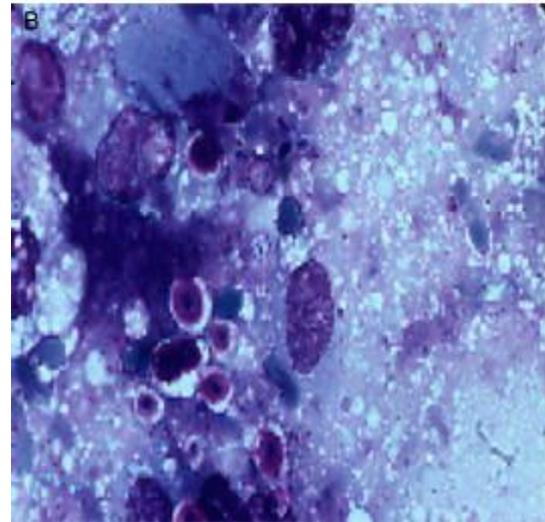
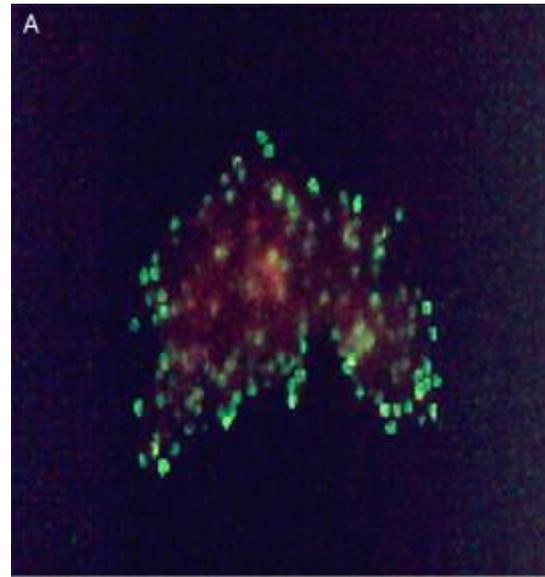
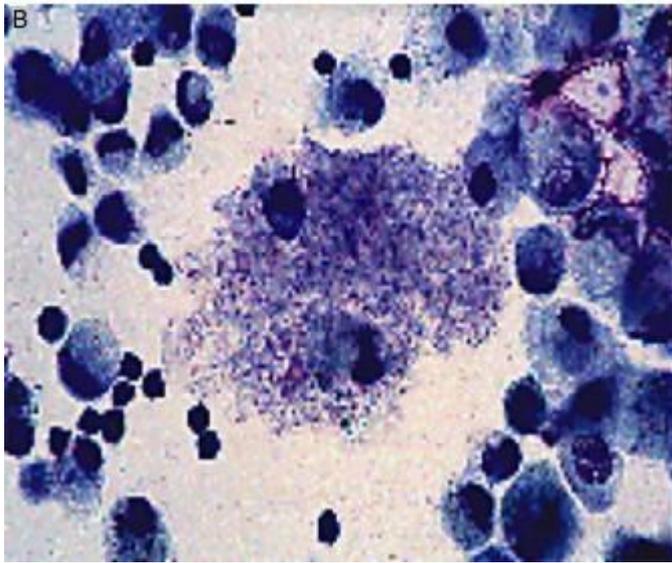
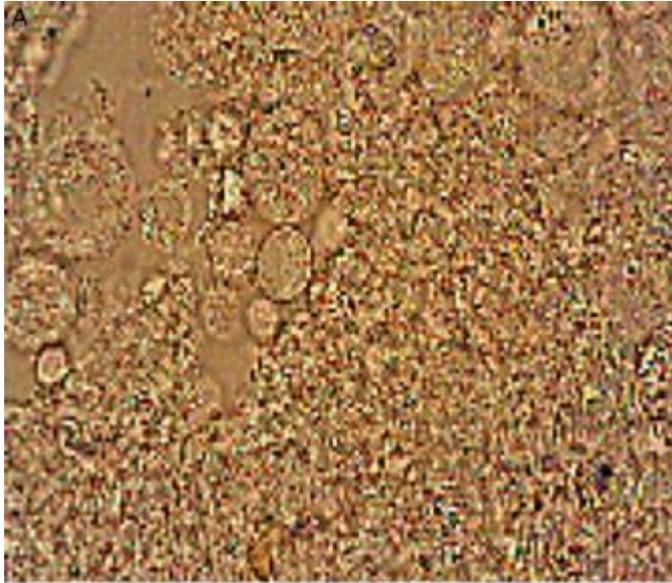
**Aspergillose pulmonaire :**  
**filaments mycéliens (Aspergillus) dans la**  
**cavité**

b)

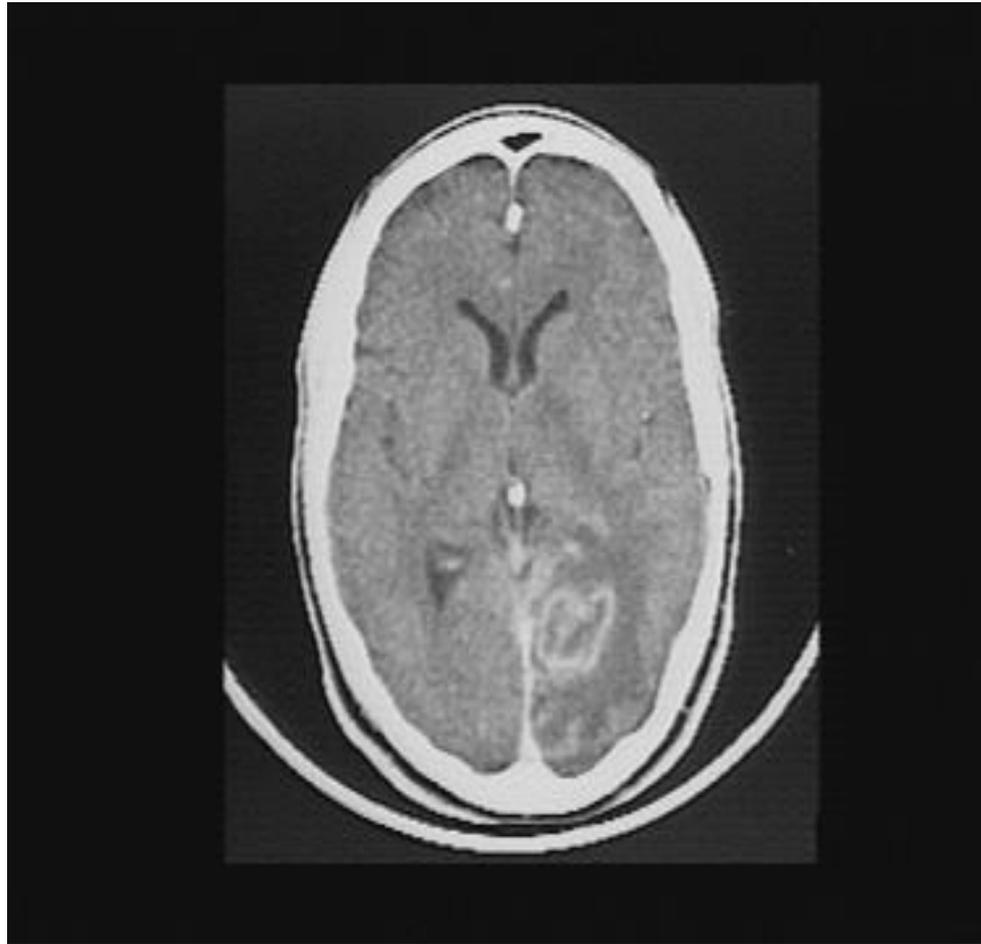


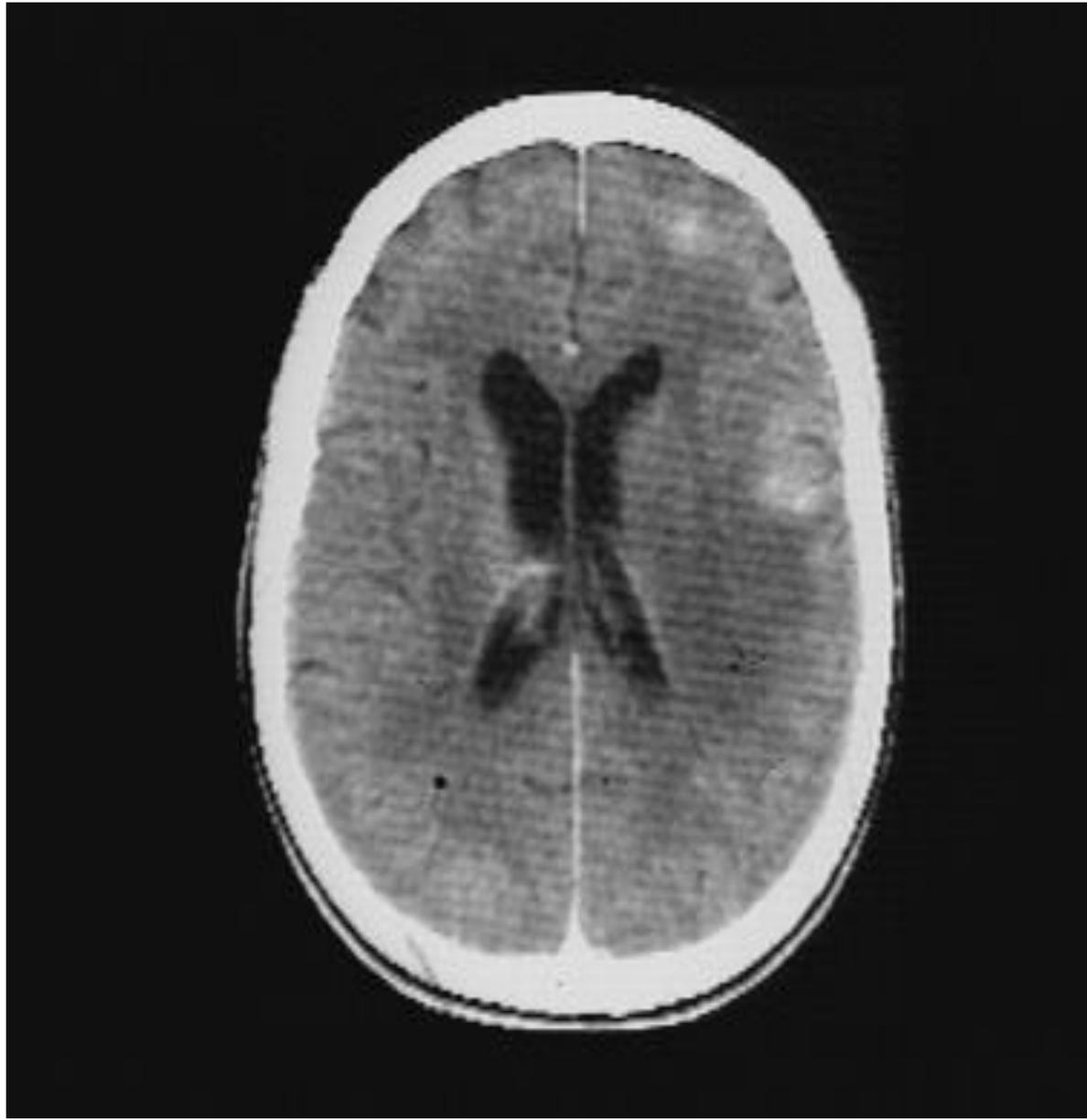
# *Pneumocystis jirovecii*





# *Toxoplasmosis*





*Leucoencéphalite multifocale progressive  
(poliomavirus JK)*

