



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

**ANNÉE 2019 N° 100**

**La prise en charge de la neutropénie  
fébrile en ambulatoire est-elle  
possible ? Étude de pratique auprès des  
médecins généralistes de la région  
Rhône Alpes Auvergne.**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 14 Juin 2019  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Valero Joris**

né le 19 mars 1988 à Lyon 3ème (69)

Sous la direction du Docteur Marie Balsat

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président

Pr Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination  
Des Etudes Médicales

Pr Pierre COCHAT

Directeur Général des services

M. Damien VERHAEGHE

## **Secteur Santé :**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Pr Gilles RODE

Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud  
Charles Mérieux

Pr Carole BURILLON

Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques  
(ISPB)

Pr Christine VINCIGUERRA

Doyenne de l'UFR d'Odontologie

Pr Dominique SEUX

Directrice du département de Biologie Humaine

Pr Anne-Marie SCHOTT

## **Secteur Sciences et Technologie :**

Directeur de l'UFR Sciences et Technologies

M. Fabien DE MARCHI

Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des  
Activités Physiques et Sportives (STAPS)

M. Yanick VANPOULLE

Directeur de Polytech

Pr Emmanuel PERRIN

Directeur de l'IUT

Pr Christophe VITON

Directeur de l'Institut des Sciences Financières  
Et Assurances (ISFA)

M. Nicolas LEBOISNE

Directrice de l'Observatoire de Lyon

Pr Isabelle DANIEL

Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat  
et de l'Education (ESPé)

Pr Alain MOUGNIOTTE

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

#### Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Moïgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophthalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers  
Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

### Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

### Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers****Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers****Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie
ROLLAND	Benjamin	Clinique Pharmacovigilance
SIMONET	Thomas	Psychiatrie d'adultes Biologie cellulaire

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

**Maître de Conférences**

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie



## **Serment d' Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## **Remerciements**

### **Madame la Professeur Florence Ader, présidente du Jury**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Merci d'avoir été intéressée par mon sujet. Cela fut une source de motivation. Je vous remercie de m'avoir transmis le gout pour l'infectiologie et de continuer de le transmettre aux futurs étudiants.

### **Monsieur le Professeur Hervé Ghesquières**

Merci de siéger dans mon jury. Recevez mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

### **Monsieur le Professeur Émérite Dubois**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci d'apporter votre expérience en médecine générale à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

### **Madame le Docteur Bonnin,**

Un grand merci d'avoir accepté mon invitation tardive. Votre présence en tant qu'oncologue est importante pour évaluer mon travail et s'il pourra être appliqué à votre spécialité.

### **Docteur Balsat, directrice de thèse**

Nous nous sommes rencontrés pour ce travail et je te remercie d'avoir eu confiance en moi. Ta gentillesse, tes conseils et ta disponibilité m'ont beaucoup aidé. Merci d'avoir lu et relu toutes ces pages en apportant une certaine rigueur. Je t'en serai toujours reconnaissant.

## **Remerciements**

### **Au Collège Universitaire de Médecine Générale de Lyon**

Merci pour votre formation et votre confiance en mon projet.

### **A l'Union Régionale des Professionnelles de la Santé en médecine générale de la région Auvergne Rhône/ Alpes**

Je vous remercie d'avoir accepté puis diffusé mon questionnaire à vos membres. Cela m'a beaucoup aidé dans mon travail.

### **Aux médecins généralistes volontaires qui se sont prêtés à cet exercice**

Vous m'avez donné de votre temps et avez permis la réalisation de ce travail. Un grand merci.

## Remerciements

Aux collègues et aux médecins qui ont su façonner le médecin que je suis devenu

### **Au professeur et ancien doyen de la faculté Lyon Est, Jérôme Etienne.**

Il n'y a pas de mot pour vous remercier. Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi. C'est grâce à vous que je suis médecin.

### **Au service de gériatrie de l'hôpital Antoine Charial, au docteur Billod**

Merci pour votre confiance et votre soutien quotidien pendant ces premiers mois d'internat.

### **Au urgences de Bourgoin Jallieu, aux docteurs Cortambert, et Hervieux**

Vous m'avez appris à être méticuleux. Vous m'avez fait découvrir la médecine polyvalente, discipline que j'exerce aujourd'hui. Merci pour ces moments de rigolades !

### **A toute l'équipe de gynécologie obstétrique de l'hôpital de Villefranche**

Merci de m'avoir fait découvrir cette discipline et l'art de l'échographie. Je n'oublierai jamais la bonne ambiance qui régnait durant les gardes et les « staffs » du matin.

### **Au service de médecine interne de Bourgoin Jallieu, aux docteurs Fabre et Lachenal**

Merci de m'avoir tant appris. Ce stage m'a passionné et y aller tous les jours fut un réel plaisir. L'ambiance et l'équipe était parfaite. Ce semestre m'a beaucoup influencé pour le reste de ma carrière.

### **Au service de la Clinique Mutualiste de Lyon, aux docteurs Clottes et Lecomte,**

Vous avez su approfondir mes connaissances en infectiologie. Vos conseils sur les antibiotiques influencent mes prescriptions tous les jours.

### **Au docteur Rivier et Muzelle.**

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la médecine générale. Merci de m'avoir montré toutes les beautés de cette spécialité.

Sans oublier tous les médecins et les professeurs que j'ai croisé durant l'externat et en première année. Ils m'ont toujours donné l'envie de continuer dans cette voie.

## Remerciements

### A mes amis:

- Merci à mes anciens colocs, Alexandre, ami depuis le début de ces études, et Aurélien, un vrai « pote ». Nous avons formé la fameuse « colocrapy » dont tout le monde se souviendra. Ce fut un plaisir.
- Merci à Jérémy qui m'a toujours aidé depuis Galien, à Rourou et nos séances de musculation et à Pablo qui a eu la gentillesse de nous accueillir le mois sans soldes. Un bon mois de travail entre potes !
- Merci à Florian d'être toujours partant pour une bière et d'être une source de motivation. Une pensée pour les semaines en Bretagne, c'était de tout repos !
- Merci à Grégoire d'être « Greg », tout simplement.
- Merci à Benoit, il y a 8 ans, de m'avoir réveillé un jour à 7h quand j'étais couché depuis 15 minutes. Tu es un vrai frère.
- Merci Sacha et Jonas, je ne me lasse jamais de vos chamailleries.
- Merci Maël, je n'oublierai jamais nos voyages
- Merci Elsa et Marie Sophie, vous êtes mes plus anciennes amies.
- Merci à mes amis du Lycée que je ne vois que trop rarement.
- Merci aussi à PF, Mathieu, Meryl, Léa, Océane, Laurène, Delphine, Clément, Alexandra, Alice, Pierre, Amélie, Diego et tous les autres que j'ai pu oublier.
- Merci Maxime, tu as marqué mes études et ma vie d'une marque indélébile.
- Un grand merci à mes collègues qui m'ont donné le temps de réaliser ce long travail.
- A ma 1<sup>er</sup> vaccination ROR, sans laquelle j'aurais goûté à la réanimation il y a 3 mois.
- La team « urgences BJ », Thomas, Zenaida et Carla, j'ai passé un semestre qui aurait pu être bien plus difficile si notre équipe n'était pas aussi soudée. Ce stage fut bien simple à vos côtés ! Une pensée pour la tasse de café de Thomas qui attend toujours en box 2.
- Mes collègues du stage de gynécologie avec qui j'ai passé des longues « réunions » dans la chambre de garde. Je n'oublierai jamais nos siestes et nos fous rires sur certains médecins et leurs pratiques particulières.

Puis Clarisse, Zoé et toutes les autres personnes que j'ai croisé et que j'ai pu oublier !

Pour finir, une pensée pour tous ces lieux, Herman, Galien, l'Av des frères Lumières, HEH, la rue de l'Arbre sec, la place Ambroise courtois, Valmy et tous les autres qui font mes souvenirs d'étudiants.

## **Remerciements**

### **A ma belle-famille,**

Vous m'avez accueilli à bras ouvert et toujours soutenu. Je vous remercie encore pour la dernière relecture. Vous avez une grande place dans mon cœur.

### **A ma famille de France et d' Espagne,**

Mon parrain, ma marraine, Annabelle, Ricardo, mes nièces et neveux, Patrice, ma famille du sud de l'Espagne et celle de Saragosse, vous m'avez soutenu de près ou de loin durant ces nombreuses années. La famille, c' est le plus important. Gracias a todos.

### **A mes grands parents**

Vous êtes parti durant ma première année de médecine mais j'espère que vous êtes fier de moi. Vous me manquez.

### **A ma maman**

Sans qui je ne serais pas là. Ton éducation, ta patience et tes conseils m'ont construit. Il n'y a pas assez de mots pour te remercier des sacrifices réalisés pour me voir réussir. Merci du fond du cœur maman de m'avoir toujours poussé à me dépasser. Maintenant, tu peux essayer de prendre du temps pour toi, ça serait bien!

### **A Louise**

Tu partages ma vie et mes expériences professionnelles depuis plus de 7 ans. Tout au long de cette thèse, tu as su enterrer mes doutes et refréner mes coups de stress. Tu es la clef de ma réussite. Durant les prochains mois, j'espère réussir à t'apporter autant d'amour et de soutien que tu l'as fait pour moi. Je te passe le relais! Ensuite, on pourra s'occuper de nos futurs projets ! Je t'aime.

# Plan

<i>Serment d' Hippocrate</i> .....	9
<i>Remerciements</i> .....	10
<i>Table des figures</i> .....	17
<i>Liste des abréviations</i> .....	18
<b>I. Introduction</b> .....	<b>20</b>
<b>1.1. La neutropénie</b> .....	<b>22</b>
1.1.1. Les polynucléaires neutrophiles .....	22
1.1.2. Qu'est qu'une neutropénie ? Définition de la neutropénie .....	24
<b>1.2. La fièvre chez le patient neutropénique</b> .....	<b>28</b>
<b>1.3. Les infections chez le patient neutropénique</b> .....	<b>30</b>
<b>1.4. Les recommandations sur la gestion de la neutropénie fébrile en ambulatoire</b> .....	<b>32</b>
1.4.1. La prévention.....	32
1.4.2. Le diagnostic positif.....	33
1.4.3. L'évaluation du patient.....	34
1.4.4. La prise en charge thérapeutique.....	43
1.4.5. Résumé la prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile.....	49
<b>1.5. Hypothèses de l'étude</b> .....	<b>50</b>
1.5.1. Ces recommandations sont-elles connues ? .....	50
1.5.2. Ces recommandations sont-elles applicables ? .....	51
<b>1.6. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>52</b>
1.6.1. Objectif principal : Étudier les habitudes de prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. ....	52
1.6.2. Objectifs secondaires.....	52
➤ Limiter les hospitalisations et améliorer la relation Ville/ Hôpital.....	52
➤ Améliorer la qualité de vie des patients .....	53
➤ Lutter contre l'antibiorésistance.....	53
<b>II. Matériels et méthodes</b> .....	<b>55</b>
<b>2.1. Méthode</b> .....	<b>55</b>
<b>2.2. Matériel</b> .....	<b>55</b>
2.2.1 Introduction du questionnaire.....	56
2.2.2 Objectif principal : Étudier les habitudes de prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. ....	57
2.2.3 Antibiothérapie et bon usage des antibiotiques.....	62
2.2.4 Connaissance des recommandations .....	63
2.2.5 Application et limites des recommandations .....	64
2.2.6 Les attentes des médecins généralistes sur ces recommandations .....	66
<b>III. Résultats</b> .....	<b>67</b>
<b>3.1. Segmentation de l'inclusion et des médecins généralistes interrogés</b> .....	<b>67</b>

<b>3.2</b>	<b>Analyse des réponses en liens avec l'objectif principal .....</b>	<b>68</b>
3.2.1	Évaluation du degré d'urgence (question 1) .....	68
3.2.2	Particularité de l'examen clinique du patient avec une neutropénie fébrile (question 2). .....	69
3.2.3	L'orientation du patient (question 4).....	70
3.2.4	L'infection du cathéter (question 6).....	70
3.2.5	Les deux examens paracliniques indispensables pour la prise en charge ambulatoire (question 7) 71	
3.2.6	L'antibiothérapie à introduire (question 9) .....	72
3.2.7	Les antalgiques à prescrire (question 10).....	73
3.2.8	Les conseils à délivrer (question 11).....	73
3.2.9	L'arrêt de l'antibiothérapie à 72h (question 12).....	74
3.2.10	L'orientation du patient après 72h de fièvre (question 14) .....	75
<b>3.3</b>	<b>Antibiothérapie et bon usage des antibiotiques.....</b>	<b>76</b>
<b>3.4</b>	<b>Connaissance des recommandations .....</b>	<b>77</b>
3.4.1	Le score de MASCC est-il connu ? (question 3).....	77
3.4.2	Principal risque de complication infectieuse après 72h de fièvre (question 15).....	77
3.4.3	Les recommandations sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire sont-elles connues ? (« Résumé »).....	77
<b>3.5</b>	<b>Application et limites des recommandations .....</b>	<b>78</b>
3.5.1	Le score de MASCC et son application en ambulatoire (question 5) .....	78
3.5.2	La réalisation des hémocultures en ambulatoire (question 8) .....	78
3.5.3	Les recommandations sont-elles applicables ? (« Résumé »).....	79
<b>3.6</b>	<b>Les attentes des médecins généralistes sur ces recommandations.....</b>	<b>80</b>
<b>IV.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>82</b>
<b>4.1</b>	<b>Limites de l'étude .....</b>	<b>82</b>
4.1.1	Le type d'étude.....	82
4.1.2	Biais de sélection.....	82
4.1.3	Le questionnaire .....	82
4.1.4	Population étudiée.....	84
<b>4.2</b>	<b>Analyse des résultats.....</b>	<b>85</b>
4.2.1	Concernant l'objectif principal de l'étude.....	85
➤	Résumé.....	90
4.2.2	Concernant les connaissances des recommandations, leur application et les limites .....	91
➤	Résumé.....	92
4.2.3	Concernant le bon usage des antibiotiques .....	93
➤	Résumé.....	94
<b>4.3</b>	<b>Proposition pour développer la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire.....</b>	<b>96</b>
4.3.1	Améliorer les relations entre la médecine libérale et la médecine hospitalière et la diffusion des recommandations.....	96
4.3.2	Mobiliser les médecins généralistes.....	97
4.3.3	Développer les formations médicales continues .....	98
4.3.4	Développer des outils d'aides à la prise en charge.....	98
<b>V.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>100</b>
<b>VI.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>102</b>
<b>VII.</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>106</b>

## Table des figures

<i>Figure 1: Le polynucléaire neutrophile—hematocell.fr</i>	22
<i>Figure 2 : La granulopoïèse- Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations.campus.cerimes.fr</i>	23
<i>Figure 3: Répartition des polynucléaires neutrophiles. Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations.campus.cerimes.fr</i>	23
<i>Figure 4: Les 4 grades de neutropénie selon l' OMS.</i>	24
<i>Figure 5:L'effet du niveau de granulocytes sur la présence d'une infection identifiée. Bodey et al. – 1966</i>	28
<i>Figure 6: Répartitions des bactéries causant une infections chez les patients selon différents cancers hématologiques. Bodey et al-1975.</i>	30
<i>Figure 7: Étiologie des bactériémies chez les patients neutropéniques. Poyar et al – 2004</i>	31
<i>Figure 8: Les messages clés pour les patients. Lafaurie -2017.</i>	35
<i>Figure 9: Score de SOFA. ©2016 - efurgences</i>	36
<i>Figure 10: Examen clinique orienté sur les portes d'entrée usuelles. DIUCV F. Ader 2017.</i>	37
<i>Figure 11: Le Score de MASCC. Lafaurie 2017</i>	39
<i>Figure 12: Évaluation des différents facteurs prédictifs de la neutropénie fébrile. Ahn et al 2011</i>	40
<i>Figure 13: Tableau comparatif des différentes études évaluant le score de MASCC Klastersky et al 2012.</i>	40
<i>Figure 14: Score de CISNE. COPD, broncho pneumopathie obstructive chronique ; SIH, diabète. Carmona et al 2015.</i>	41
<i>Figure 15: Comparaison de la classification de Tallcot, des scores de MASCC et de CISNE dans la prédiction des complications graves. Carmona et al 2015.</i>	42
<i>Figure 16: Traitement par ofloxacin per os ambulatoire versus hospitalière. Malik et al 1995.</i>	44
<i>Figure 17: Résolution de la fièvre en fonction des jours pour une antibiothérapie orale versus intra veineuse. Kern et al 1999.</i>	45
<i>Figure 18: Tableau récapitulatif des explorations clinique et bactériologique pour les patients avec une neutropénie fébrile. DIUCV F. Ader 2017.</i>	48
<i>Figure 19: répartition des médecins généralistes selon le mode d'exercice dans l'étude</i>	67
<i>Figure 20: degré d'urgence selon le mode d'exercice.</i>	68
<i>Figure 21: L'examen clinique chez le patient avec une neutropénie fébrile</i>	69
<i>Figure 22: Orientation du patient neutropénique sans critère d'hospitalisation après une consultation au cabinet</i>	70
<i>Figure 23: Les examens paracliniques demandés par les médecins généralistes chez un patient avec une neutropénie fébrile.</i>	71
<i>Figure 24: Types d'antibiothérapies proposés les médecins généralistes pour traiter un patient avec une neutropénie fébrile en ambulatoire.</i>	72
<i>Figure 25: traitement antalgique distribué par les médecins généralistes en cas de céphalées chez un patient avec une neutropénie fébrile.</i>	73
<i>Figure 26: Répartition des arguments pour continuer l'antibiothérapie selon les médecins généralistes.</i>	74
<i>Figure 27: orientation à 72h selon le mode d'exercice.</i>	75
<i>Figure 28: Répartition des réponses sur les caractéristiques d'une antibiothérapie en fonction d'un ECBU avec un antibiogramme.</i>	76
<i>Figure 29: tableau récapitulatifs des réponses à la question 15</i>	77
<i>Figure 30: difficultés pour demander des hémocultures vs mode d'exercice.</i>	78
<i>Figure 31: limites évoquées par les médecins généralistes pour demander des hémocultures en ambulatoire</i>	79
<i>Figure 32: répartition des réponses à la question: "selon vous, la prise en charge de la neutropénie fébrile nécessite... »</i>	80

## Liste des abréviations

- **ACAN** : Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- **AINS**: Anti inflammatoire non stéroïdien
- **ATS** : Antithyroïdien de synthèse
- **BGN**: Bacille gram négatif
- **BLSE**: Betalactamase
- **BU** : Bandelette urinaire
- **CGP**: Cocci gram positif
- **CISNE**: Clinical Index of stable febrile neutropenia
- **CMV** : Cytomégalovirus
- **CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- **COPD**: Chronic obstructive pulmonary disease
- **CRP** : Protéine C réactive
- **CUMG** : Collège universitaire de médecine générale
- **DIUCV**: Diplôme universitaire d'infectiologie, chimiothérapie anti infectieuse et vaccino-logie
- **ECBU** : Examen cytobactériologique des urines
- **ECOG PS**: Eastern cooperative oncology group performance status
- **ENA** : Extractable nuclear antigens (antigènes nucléaires solubles)
- **EORTC**: European organisation for research and treatment of cancer
- **G-CSF** : Granulocyte- Colony stimulating Factor
- **MG** : Médecin généraliste
- **IDSa**: Infectious disease society of America
- **IDE** : Infirmière diplômée d'état
- **IL6** : Interleukine 6
- **MASCC**: Multinational association for supportive care in cancer risk index
- **NCI**: National cancer institute
- **NCS**: Neutropénie congénitale sévère
- **NFP** : Numéro formule plaquettaire
- **ORL** : Oto- rhino- laryngologie
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **PCT** : Procalcitonine
- **PNN** : Polynucléaire neutrophile

- **SCN:** staphylocoque à coagulase négative
- **SIH:** Stress induced hyperglycemia
- **SOFA :** Sepsis related organ failure assessment
- **URPS :** Union régionale des professionnels de santé médecin
- **VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine

## I. Introduction

Le médecin traitant, par son rôle de médecin ambulatoire et médecin de famille, doit être un intervenant privilégié dans le suivi du patient atteint de cancer. Il doit présenter un apport indispensable dans la prise en charge des comorbidités, dans la coordination des soins, dans le suivi extra hospitalier et plus particulièrement dans l'appréhension de la situation clinique du patient. Pour ce faire, il doit se former continuellement face à une médecine du XXI<sup>e</sup> siècle toujours plus innovante. Il doit également savoir anticiper les obstacles auxquels la prise en charge extra hospitalière se heurte, l'objectif étant d'éviter au maximum le recours à des hospitalisations inappropriées en privilégiant des traitements ambulatoires. Le médecin traitant doit anticiper au mieux les complications médicales, psychologiques et sociales chez son patient déjà éprouvé par la maladie. La prise en charge extra hospitalière doit être privilégiée mais elle nécessite une coordination optimale ville-hôpital.

La survenue d'un événement aigu chez un patient atteint d'un cancer peut résulter d'une complication liée à la tumeur (compression, troubles métaboliques, défaillance d'organe ou douleurs), mais peut également découler d'événements liés à la thérapeutique (toxicité liée à la chimiothérapie, complications d'accès veineux centraux). Les situations d'urgences, fréquentes en ambulatoire chez les patients traités pour cancer, sont surtout la neutropénie fébrile, les nausées et les vomissements, la confusion et les complications thromboemboliques (1).

La présence de neutropénie en médecine ambulatoire est croissante. Elle se définit par un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,9 G/L. Dans les étiologies des neutropénies aiguës et profondes, la neutropénie chimio-induite est une complication habituelle et connue. Il s'agit de la cause de neutropénie la plus fréquente (2). Si une neutropénie isolée ne nécessite pas une prise en charge spécifique à domicile, la présence d'une fièvre associée représente une urgence. En effet, on considère que toute fièvre chez un patient neutropénique est d'origine infectieuse bactérienne jusqu'à preuve du contraire et nécessite donc un recours rapide aux antibiotiques. C'est pourquoi le médecin généraliste a une place centrale dans la gestion de la neutropénie fébrile au domicile.

Avec la multiplication des cancers et des chimiothérapies, les médecins généralistes sont en première ligne et doivent être formés pour mieux prendre en charge ce type de patients. Mais connaissent-ils les particularités de cette prise en charge ? Quelles sont leurs connaissances sur cette question ? Comment gèrent-ils cette situation aujourd'hui et quelles sont les situations qui les mettent en difficulté ?

L'objectif principal de cette étude est d'établir un état des lieux sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. À l'aide d'un questionnaire diffusé auprès de médecins généralistes, nous pourrions étudier quelles sont leurs pratiques et leurs connaissances actuelles. Les recommandations sur cette question sont le plus souvent méconnues et comportent plusieurs freins à leur application en médecine générale. Nous demanderons l'avis des médecins généralistes sur ces recommandations.

À terme, le but est d'améliorer la qualité de vie des patients oncologiques. Lors d'un épisode de neutropénie fébrile, une prise en charge ambulatoire pourra être proposée en collaboration ville-hôpital.

## 1.1. La neutropénie.

### 1.1.1. Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules nucléées avec un noyau bi ou pluri-segmenté de 12 à 15 µm de diamètre [3] (figure 1). Ils participent à l'immunité innée qui joue le rôle de défense de l'organisme contre les infections notamment bactériennes et fongiques. Ils appartiennent à la famille des leucocytes aussi appelée granulocytes par leurs formes de noyaux et également par la présence de nombreuses granulations dans leur cytoplasme.

On les distingue des cellules mononucléées comme les monocytes et les lymphocytes.

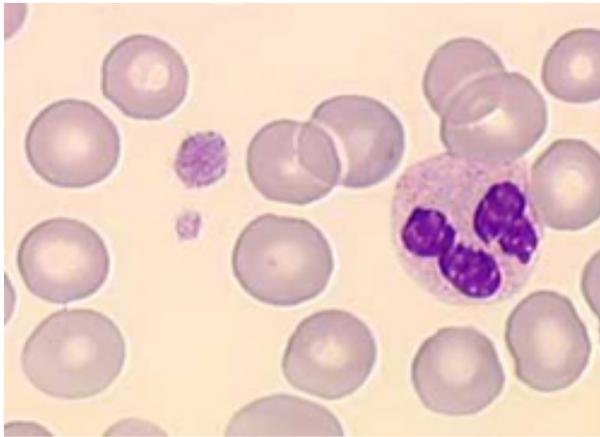


Figure 1: Le polynucléaire neutrophile—hematocell.fr

La granulopoïèse est le mécanisme par lequel une cellule progénitrice de la moelle myéloblastique se transforme en polynucléaire neutrophile (figure 2). La moelle osseuse fabrique ainsi environ  $50 \times 10^9$  polynucléaires neutrophiles par jour.

La granulopoïèse contient deux compartiments :

- Un secteur de différenciation et de multiplication
- Un secteur de maturation et de stockage.

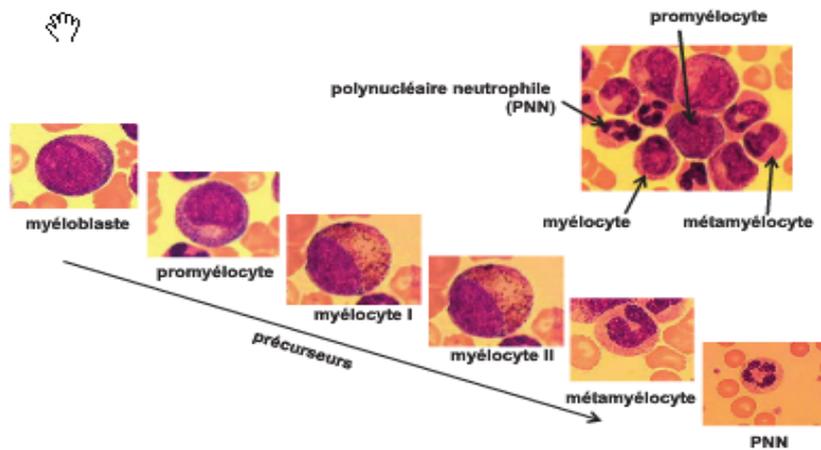


Figure 2 : La granulopoïèse- Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations.campus.cerimes.fr

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) ont une durée de vie de 24 heures dans le sang. Le nombre réel de polynucléaires neutrophiles dans le sang est égal à la somme du pool circulant et du pool marginé qui adhère à la paroi des vaisseaux. Le pool circulant est celui que l'on retrouve sur l'hémogramme. Le pool marginé constitue une réserve qui peut devenir circulante en fonction de divers stimulus comme le stress, la digestion, le tabac, l'exercice physique, l'administration de corticoïdes et les infections. Ces polynucléaires neutrophiles peuvent se « remarginiser » quelques heures plus tard (figure 3).

La moelle osseuse est également une réserve de PNN, mobilisables en cas de besoin infectieux.

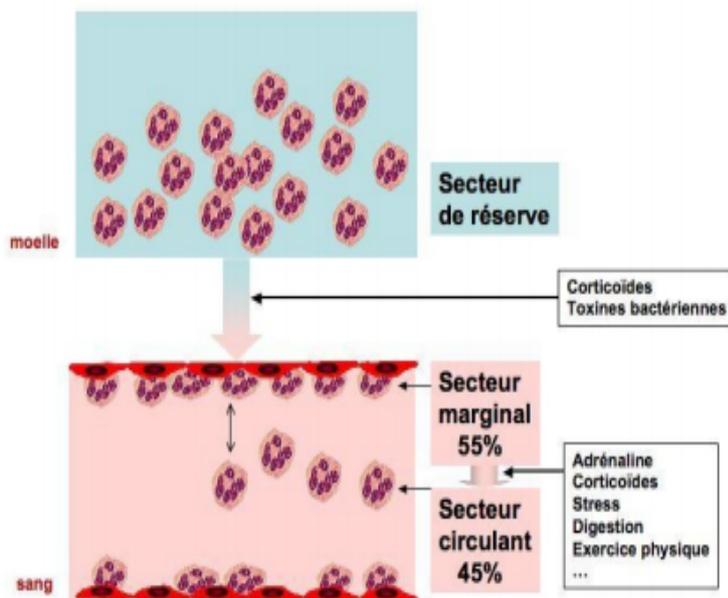


Figure 3: Répartition des polynucléaires neutrophiles. Item 316 : Hémogramme : indications et interprétations.campus.cerimes.fr

Les PNN agissent essentiellement via la phagocytose. Par des mécanismes chimiotactiques produits par les bactéries ou les leucocytes déjà présents sur le site infectieux, les polynucléaires s'infiltrent dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (on parle de diapédèse). Une fois sur le site infectieux, ils réalisent une phagocytose intense. Elle est majorée sur les particules opsonisées (recouverte d'anticorps). La vacuole de phagocytose va fusionner avec la granulation et détruire la bactérie. On parle de bactericidie. Ensuite, le polynucléaire meurt et libère des facteurs chimiotactiques qui attirent d'autres neutrophiles. Les cellules mortes participent à la formation du « pus ». C'est le liquide plus ou moins épais, formé de granulocytes altérés, de micro-organismes et de débris cellulaires qui se forme suite à l'inflammation.

### 1.1.2. Qu'est qu'une neutropénie ? Définition de la neutropénie

La neutropénie se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,9 G/L.

Sur l'hémogramme, seul le chiffre absolu est important ; le pourcentage est obsolète (4).

- La neutropénie est qualifiée de profonde ou sévère si le taux est inférieur à 0,5G/L.
- Si elle persiste plus de 3 mois, elle sera nommée neutropénie chronique.
- S'il existe des périodes de corrections spontanées de la neutropénie, elle sera qualifiée d'intermittente.
- La neutropénie est « centrale » s'il existe une diminution du compartiment médullaire des progéniteurs des PNN et la neutropénie est dite « périphérique » si la maturation des neutrophiles est normale dans la moelle osseuse.
- L'organisation mondiale la santé (OMS) a défini les différents grades de neutropénie (figure 4) en fonction du nombre de PNN.

<b>Grade OMS</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
PNN (G/L)	1,9-1,5	1,4-1	<b>0,9-0,5</b>	<b>&lt;0,5</b>

Figure 4: Les 4 grades de neutropénie selon l'OMS.

Devant toute neutropénie, il y a trois questions à se poser :

1. *La neutropénie est-elle isolée* ou associée à d'autres cytopénies?
2. *La neutropénie est-elle sévère ?* (PNN < 0,5G/L)
3. *Existe-t-il un syndrome infectieux associé ?* Si tel est le cas, alors il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Il existe plusieurs étiologies de neutropénie :

- *La neutropénie bénigne de margination :*

Il s'agit de la neutropénie la plus fréquente en médecine générale. Elle est découverte fortuitement sur l'hémogramme. Les PNN oscillent entre 1 et 1,9 G/L. Il n'existe pas de signe clinique et/ou d'infection. Son mécanisme est expliqué par une anomalie de la répartition des PNN (pool marginé *versus* pool circulant). On réalise le diagnostic sur le caractère chronique (comparaisons d'hémogrammes antérieurs), et surtout l'absence de complication infectieuse. Éventuellement un test diagnostique dit « test de démargination » peut être pratiqué pour confirmation (le taux de PNN augmente après activité physique ou injection de corticoïdes ou d'adrénaline). Il faut donc rassurer le patient et expliquer le caractère bénin de cette neutropénie.

- *La neutropénie d'origine infectieuse :*

- *Virus* : hépatite, rougeole, grippe, VIH, CMV, mononucléose infectieuse : ces neutropénies sont contemporaines de la phase aiguë et parfois associées à des hyperlymphocytoses modérées constituées de cellules dites hyperbasophiles (CHB) constituant dès lors un syndrome mononucléosique. L'enquête virologique fait donc partie du bilan d'une neutropénie aiguë ou même chronique.

- *Bactéries* : typhoïde et brucellose, bacillose, *listeria*, rarement sepsis. La neutropénie constitue ici un signe d'accompagnement dans un contexte clinique. La neutropénie peut constituer un signe d'orientation.

- *Parasites* : leishmaniose viscérale : le myélogramme permet parfois d'identifier le parasite.

- *La neutropénie des maladies auto-immunes :*

- *Maladie de Gougerot* : c'est une cause fréquente de neutropénie chronique. Il existe un syndrome sec associé (soif permanente, sécheresse buccale, irritation des yeux). La neutropénie peut révéler cette pathologie car les signes cliniques sont souvent discrets. La recherche de anticorps anti ENA est positive.

- *Polyarthrite rhumatoïde* : en phase active. Elle peut être associée à une splénomégalie et se nomme ainsi le syndrome de Felty. Cette neutropénie peut s'accompagner d'infection. Elle peut être très grave du fait de la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, les traitements sont parfois cytopéniants comme le méthotrexate.

- *Lupus* : cette maladie s'accompagne parfois de nombreuses cytopénies, dont la neutropénie. Le mécanisme en est souvent plurifactoriel (auto anticorps anti PNN, insuffisance médullaire, etc..). Tout comme la polyarthrite rhumatoïde, la neutropénie peut être aggravée par son traitement médicamenteux *via* des immunosuppresseurs. Devant une neutropénie chronique, la réalisation d'une recherche des ACAN et le test de Farr sont recommandés.

- *Neutropénie des hypersplénismes :*

N'importe quel hypersplénisme peut induire une séquestration des polynucléaires neutrophiles. Le risque majeur ici est lié à la pathologie sous-jacente (une cirrhose, une lésion tumorale de la rate...). Le bilan hépatique fait donc partie de l'exploration d'une neutropénie chronique.

- *Neutropénie d'origine médicamenteuse et les neutropénies chimio-induites :*

Si les PNN sont inférieurs à 0,2G/L, on parle d'agranulocytose médicamenteuse. Le myélogramme est indispensable et retrouve un « blocage » de maturation de la lignée granuleuse au stade promyélocytaire. Il s'agit d'un mécanisme immuno-allergique.

Il existe une longue liste de médicaments qui peuvent induire une telle neutropénie. Les plus fréquents sont les antithyroïdiens de synthèse (ATS) et les neuroleptiques. Une pharmacovigilance est obligatoire dans cette étiologie. Le médicament est arrêté en urgence et est contre-indiqué à vie.

Dans le cadre des neutropénies post chimiothérapie, il s'agit d'une étiologie connue et surveillée. Le mécanisme est toxique. La profondeur et la durée de ces neutropénies sont différentes selon les chimiothérapies utilisées. Dans les mesures de prévention de la neutropénie fébrile, les facteurs de croissance granulocytaire (colony stimulating factor (G-CSF)) sont actuellement disponibles en France pour réduire la profondeur et la durée de la cytotoxicité chimio-induite. Leur prescription n'est pas systématique. Elle dépend du risque de survenue de neutropénie fébrile propre à chaque protocole et à chaque patient. Selon l'étude de Smith et al. de 2015, la prescription de G-CSF est justifiée si le risque de neutropénie fébrile est supérieur ou égal à 20% (5).

- *Neutropénie constitutionnelle :*

Il s'agit d'un ensemble de pathologies rares, caractérisées par des mutations de l'élastine (ELA2). On en distingue 3 types principaux : neutropénie congénitale sévère (NCS), le syndrome de Kostmann chez l'enfant et la neutropénie cyclique. Le risque infectieux est majeur et la transformation en leucémie aigüe est fréquente. Ces pathologies bénéficient de l'introduction du G-CSF.

- *Neutropénie des hémopathies malignes :*

Une hémopathie maligne peut débuter par une neutropénie. Elle est parfois isolée ou le plus souvent accompagnée d'une thrombopénie et/ou d'une anémie normocytaire, normochrome, et arégénérative. Il peut s'agir d'une leucémie aigüe, d'une myélodysplasie, etc.... Le myélogramme est indispensable.

## 1.2. La fièvre chez le patient neutropénique

La fièvre se définit par une température supérieure ou égale à 38,3°C une fois, ou supérieure ou égale à 38°C à deux reprises à une heure d'intervalle (6).

En 1966, l'étude de Bodey et al a montré l'importante mortalité par infection bactérienne chez les patients neutropéniques (7). On peut dire que déjà à cette époque, il existait une haute incidence des infections bactériennes chez les patients traités par immunosuppresseurs et chimiothérapie. Il était prouvé que plus la durée de la neutropénie était grande, plus le risque d'infection bactérienne était important (figure 5).

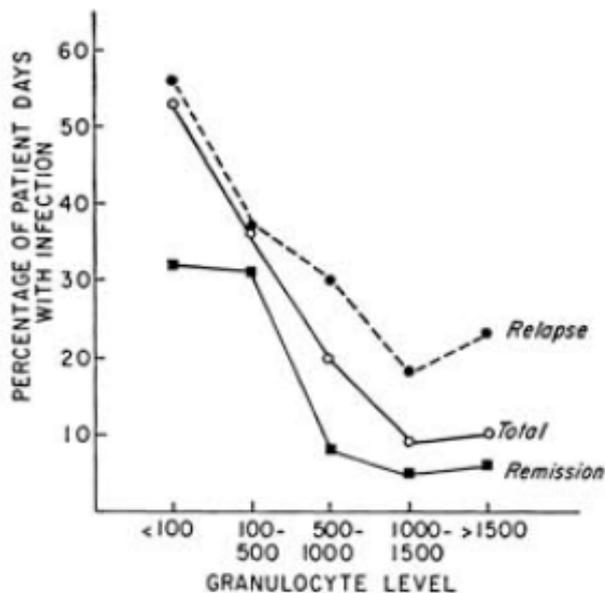


Figure 5: L'effet du niveau de granulocytes sur la présence d'une infection identifiée. Bodey et al. – 1966

Dans plus de 50 % des cas de neutropénie fébrile, on ne retrouve pas l'étiologie de la fièvre (8). Il peut s'agir d'une fièvre secondaire à diverses infections bactériennes, virales ou fongiques dont les risques sont de degré différent. Cette fièvre peut également traduire une toxicité médicamenteuse, un épisode thromboembolique ou un effet secondaire d'une transfusion. L'hémopathie elle-même peut provoquer de la fièvre mais c'est un diagnostic d'élimination. Mais parmi toutes ces étiologies, le risque infectieux, et plus particulièrement bactérien, est prédominant.

Le plus souvent, la température est le motif de consultation (9). Via les conseils donnés par leurs oncologues ou hématologues, ces patients connaissent les risques liés à une fièvre. Ils sont habitués à surveiller leur température. Ces patients consultent le plus souvent en urgence. La fièvre est un symptôme d'autant plus précieux qu'elle est souvent isolée. Chez le patient immunocompétent, la réaction immunitaire de l'hôte et l'activation des fonctions leucocytaires sont plus responsables des symptômes que les germes eux-mêmes. Comme nous l'avons vu, les polynucléaires neutrophiles créent le pus. Par exemple, une dermohypodermite va pouvoir évoluer vers une abcédation et une sinusite peut évoluer vers une sécrétion mucopurulente.. L'absence des polynucléaires neutrophiles complique l'examen clinique. Les signes cliniques d'infections sont atténués, parfois quasiment inexistant (10). C'est cette faible présence de symptômes qui nécessite un examen clinique particulièrement minutieux comme nous le verrons plus tard.

### 1.3. Les infections chez le patient neutropénique

Dix à quinze pour cents des patients en oncologie et plus de 80% des patients d'hématologie vont présenter au cours de leur prise en charge un épisode de neutropénie fébrile. La prise en charge, très majoritairement hospitalière, nécessite une antibiothérapie qui dure entre 7 et 12 jours et le taux de mortalité avoisine les 10% (11).

Les germes responsables sont nombreux et variés. Il existe une grande évolution épidémiologique depuis les trente dernières années. En effet, durant les années 80, les complications infectieuses observées chez les patients neutropéniques étaient dans 70 % des cas d'origine bactérienne avec des Bacilles à Gram Négatif (BGN) tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*. Ces germes étaient isolés 8 fois sur 10 sur les prélèvements. Le *staphylococcus aureus* était également présent. Ces données épidémiologiques ont conduit à l'élaboration de protocoles d'antibiothérapie dirigés contre les BGN et principalement contre le *Pseudomonas aeruginosa* (12) (figure 6).

	Acute leukemia	Chronic lymphocytic leukemia	Multiple myeloma	Hodgkin's disease	Non-Hodgkin's lymphoma
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	15	10	40	30
Streptococci	5	15	15	10	10
Pneumococcus	0	25	0	0	0
<i>Hemophilus influenza</i>	0	5	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	25	30	25	20	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	5	10	20	10
Klebsiella-Enterobacter	20	0	20	5	10
Other Gram-negative bacilli	15	5	20	5	10

† Percentages estimated from literature collation.

Figure 6: Répartitions des bactéries causant une infections chez les patients selon différents cancers hématologiques. Bodey et al-1975.

Mais ces profils ont évolué. Ainsi, le rapport du groupe d'étude sur l'antibiothérapie des patients neutropéniques fébriles de l'EORTC de 1999 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) a retrouvé une augmentation de la prévalence des infections à Cocci Gram Positif (CGP) (13). On retrouve dans cette famille une importante présence d'infections à Staphylocoque à Coagulase Négative (SCN) et à *streptococcus viridans*. Cette inversion est très probablement multifactorielle.

Les SCN sont les principaux constituants de la flore cutanée. Mais on les retrouve également au niveau digestif, pulmonaire et urogénital. Ils ont été longtemps considérés comme des bactéries non pathogènes et peu virulentes. Mais à l'heure actuelle, ils représentent quasiment 50% des bactéries isolées sur les hémocultures des patients neutropéniques. La présence de dispositif intraveineux de longue durée peut expliquer cette prévalence. Ces dispositifs constituent une surface auxquelles les bactéries vont pouvoir facilement adhérer, créer un biofilm et former un foyer septique peu accessible aux antibiotiques. L'absence de polynucléaire neutrophile et donc de première ligne de défense immunologique permet un développement rapide d'un foyer septique. Plus la durée de la neutropénie sera longue, plus la bactérie pourra développer un foyer septique.

Les antibioprophylaxies par fluoroquinolones, peu actifs sur les germes à Gram positif, pourraient expliquer aussi ces modifications microbiologiques (14) (figure 7).

**Étiologie des bactériémies chez les patients neutropéniques**  
dans les différentes études de l'EORTC

Étude	Dates	Nombre de patients	Mono-microbien	Gram +	Gram -
I	1973-6	453	145	42 (29%)	103 (71%)
II	1977-80	419	111	37 (33%)	74 (67%)
III	1980-3	582	141	58 (41%)	83 (59%)
IV	1986-7	872	219	90 (41%)	129 (59%)
VIII	1988-90	694	151	104 (69%)	47 (31%)
IX	1991-2	706	161	108 (67%)	53 (33%)
XI	1993-4	958	199	138 (69%)	61 (31%)

Source : Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis of Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-4.

Figure 7: Étiologie des bactériémies chez les patients neutropéniques. Poyar et al – 2004

Le rôle du laboratoire de biologie médicale est déterminant chez ces patients. Tous les prélèvements doivent être réalisés avant de débuter une antibiothérapie. Les hémocultures, les coprocultures, l'examen cyto bactériologique des urines, les prélèvements d'origine respiratoire (examen cyto bactériologique des crachats, lavage broncho-alvéolaire) et les examens cyto bactériologiques du liquide céphalorachidien forment une palette d'examens indispensables pour la prise en charge du patient. Ils seront réalisés en fonction de l'examen clinique mais chez le patient neutropénique, certains sont de toute manière indispensables.

## 1.4. Les recommandations sur la gestion de la neutropénie fébrile en ambulatoire

### 1.4.1. La prévention

Pour lutter contre les infections chez le patient neutropénique, il faut d'abord la prévenir. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte :

- Les comorbidités et l'âge du patient doivent être évalués. Les patients avec des multiples comorbidités cardiovasculaire ou endocrinologique seront plus à risques d'infection.
- La présence d'un antécédent de neutropénie fébrile.
- La prise de G-CSF est possible de façon à raccourcir la durée de la neutropénie. Comme nous l'avons vu précédemment, cette prévention médicamenteuse est dépendante de plusieurs facteurs. Elle n'est pas obligatoire chez tous les patients. Elle est adaptée à chaque protocole.
- Limiter les expositions à d'autres facteurs immunosuppresseurs comme les corticoïdes et surtout antipyrétiques.
- Il est souhaitable d'évaluer qu'un minimum de récupération médullaire est possible avant de débiter toute nouvelle cure de chimiothérapie.
- Éducation du patient et de son entourage (9)
  - ❖ Le plus important reste la surveillance régulière de la température.
  - ❖ De plus, l'hygiène, notamment des mains est primordiale pour le patient et pour toute personne en contact avec lui.
  - ❖ Les soins de peau et des plaies, les soins de bouche, la prévention des coupures ou des lésions de grattages sont également préconisés.
  - ❖ Enfin, les loisirs tels que le jardinage et le contact avec des animaux sont aussi à surveiller.

#### 1.4.2. Le diagnostic positif

L'apparition d'une fièvre chez un patient qui a des polynucléaires neutrophiles circulants inférieurs à 1,5G/L est une neutropénie fébrile. La fréquence et la sévérité des infections sont inversement proportionnelles au nombre de PNN. Le risque d'infection est le plus important quand le taux de polynucléaires est  $< 0,5\text{G/L}$ .

La mesure de la température ne doit pas être réalisée au niveau rectal. En effet, il y a un risque de micro traumatisme qui peut être grave chez le patient neutropénique. La prise au niveau axillaire n'est pas recommandée non plus car il existe une trop grande variation avec la température centrale. On retrouve le même problème avec la mesure frontale. La mesure buccale fait donc référence (15). Malheureusement, elle peut être influencée par l'ingestion d'aliments ou la respiration. Elle peut être difficile à réaliser car il faut garder la bouche fermée et la langue abaissée pendant trois à quatre minutes. Pour ces raisons, le thermomètre tympanique tend à la supplanter. Ceci n'est valable que si l'on détient des appareils de qualité. La fièvre sera alors définie avec une température supérieure ou égale à  $38,3^{\circ}\text{C}$  une fois ou deux mesures supérieures ou égales à  $38^{\circ}\text{C}$  à une heure d'écart.

On peut également s'aider du dosage des marqueurs de l'inflammation sur une prise de sang. Une méta analyse de 2015 a révélé que parmi les trois marqueurs de l'inflammation qui sont la procalcitonine (PCT), la protéine C réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL6), la PCT est le meilleur marqueur pour identifier une infection bactérienne chez ces patients. Tous ces marqueurs augmentent en cas d'infection bactérienne, la PCT ayant la meilleure valeur prédictive positive (16). On voit ainsi que le dosage de la CRP, très souvent demandé, a moins de spécificité.

Il est important que le dosage de ces marqueurs de l'inflammation ne retarde pas la prise en charge du patient ; d'autant plus qu'ils ne sont pas décisionnels quant à l'introduction d'une antibiothérapie (17). Enfin, idéalement, pour l'introduction de l'antibiothérapie, il est nécessaire de réaliser au préalable un bilan de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

### 1.4.3. L'évaluation du patient

C'est l'étape primordiale. Il faut déterminer le degré de gravité de l'infection pour permettre une éventuelle prise en charge ambulatoire.

- L'interrogatoire précis.

L'interrogatoire doit comprendre :

- La recherche d'antécédents du patient et plus particulièrement de furonculose, de fissure anale, de sinusite ou d'herpes.
- De plus, les comorbidités comme une néphropathie, une cardiopathie ou un diabète ont toute leur importance. Leur absence peut favoriser une prise en charge ambulatoire.
- Il faut également rechercher un éventuel contage infectieux.
- Il faut retracer tout l'historique des épisodes infectieux ainsi que leurs documentations (bactéries multi résistantes ?). Leur présence poseraient un problème pour l'antibiothérapie en ambulatoire.
- Il faut demander si le patient prend une antibioprofylaxie.

D'autres critères doivent être obligatoirement recherchés pour une prise en charge extra hospitalière :

- Il faut s'assurer que le patient ne vit pas seul à son domicile et que son entourage et lui-même ont bien compris les signes de complications.
- L'observance médicale doit être également optimale.
- Il est nécessaire de se renseigner sur la présence éventuelle de troubles digestifs qui empêcheraient la prise d'antibiotiques *per os*
- Le patient doit habiter à moins d'une heure d'un centre hospitalier et peut bénéficier d'un passage infirmier facilement.
- Des troubles psychiatriques peuvent contre indiquer la prise en charge ambulatoire.

S'il existe un quelconque doute sur un de ces critères, une prise en charge hospitalière doit être favorisée.

L'information du patient est le point central pour une bonne prise en charge ambulatoire. Il faut une relation de confiance entre le médecin généraliste et son patient. Les conseils seront répétés

et de nouveau expliqués (figure 8). Il ne faut pas minimiser ce temps durant la consultation. Une bonne compréhension du patient facilitera la prise en charge et donc la qualité de vie du patient. Le patient devra être attentif et rigoureux afin de lui éviter une nouvelle hospitalisation qui pourrait être éreintante.

<b>TABLEAU 2. MESSAGES CLÉS POUR LES PATIENTS</b>
<b>Définir la neutropénie</b>
La neutropénie après chimiothérapie est un facteur de risque majeur d'infection
Une infection au cours d'une neutropénie peut engager le pronostic vital et retarder les chimiothérapies suivantes
Une stratégie efficace est établie et appliquée par l'équipe de soignants pour anticiper, prévenir et prendre en charge les infections
Définir les rôles du clinicien et du patient dans la prise en charge de la neutropénie fébrile
Expliquer comment les risques sont évalués
Expliquer que les patients sont tenus informés lorsque le risque infectieux est maximal
Expliquer que la fièvre au cours de la neutropénie est un signe d'infection même en l'absence de symptômes. Dès son apparition, le patient doit consulter sans délai
Détailler les signes d'infection (autres que la fièvre) et insister sur la nécessité de consulter sans délai en cas d'apparition d'un de ces signes
Informers sur les soins quotidiens d'hygiène (lavage des mains, soins de bouche, soins de peau et de plaies, prévention des coupures ou lésions de grattage, recommandations pour soins aux animaux ou jardinage)

Figure 8: Les messages clés pour les patients. Lafaurie -2017.

➤ Les critères de gravité.

Comme devant tout sepsis, il faut évaluer la gravité. Le médecin doit évaluer les fonctions vitales : le score de Glasgow, la mesure de la tension artérielle, la fréquence respiratoire, la présence de marbrures et la diurèse.

Depuis 2016, on définit un sepsis comme une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection entraînant une dysfonction d'organe. Le sepsis est retenu si le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) atteint 2 ou augmente de 2 unités. Le score SOFA repose sur plusieurs paramètres cliniques et biologiques (figure 9). Le score rapide « Quick SOFA » peut également être utilisé. Il utilise la fréquence respiratoire ( $\geq 22$ /min), le score de Glasgow ( $< 13$ ) et la pression artérielle systolique ( $\leq 100$ ). Il s'agit d'un sepsis si au moins 2 critères sont présents.

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥70mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradré ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adr > 0,1 ou noradré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne [estimée par (PAS + 2 x PAD) / 3]. Amines : dose en γ/kg/mn

Figure 9: Score de SOFA. ©2016 - eFurgences

Le choc septique est l'association de tous les facteurs suivants : Présence d'un sepsis, nécessité de vasopresseurs pour atteindre une pression artérielle moyenne supérieur ou égal à 65 mmHg, des lactates supérieurs à 2 mmol/L, ceci malgré la correction de l'hypovolémie.

Pour guider le clinicien, il existe des grilles d'évaluation qui se basent sur la distinction entre le haut risque et le bas risque de complications et sur la durée de la neutropénie. Nous pouvons mentionner le modèle de Talcott de 1998 (18). Mais sur ce domaine, la référence est le score Multinational Association of Supportive Care in Cancer, surnommé le score de MASCC.

➤ L'examen clinique méticuleux.

L'examen clinique du patient neutropénique comporte quelques particularités qu'il est important de préciser. L'absence de polynucléaires neutrophiles rend l'examen clinique difficile, souvent pauci-symptomatique. Une légère douleur ou une simple sensibilité en lien avec un site fréquemment infecté doit faire évoquer un point d'appel, même s'il n'existe pas de signe d'inflammation locale (figure 10).

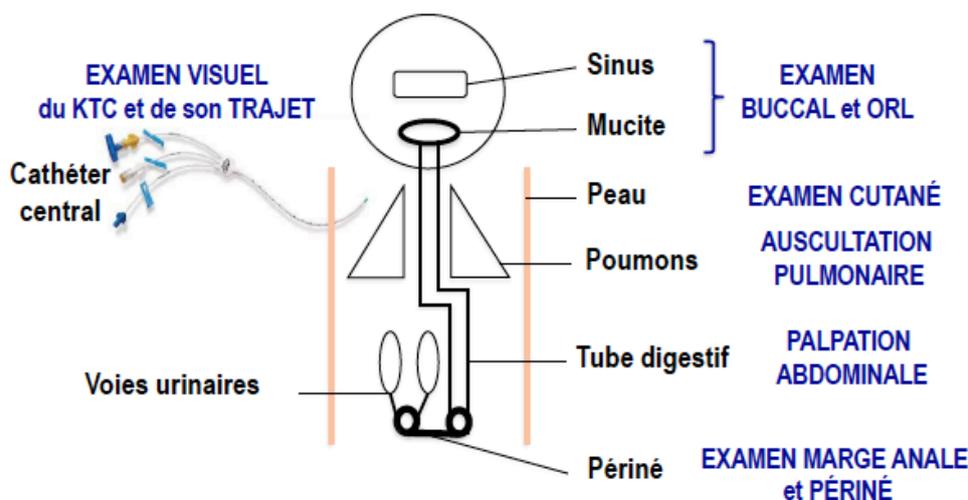


Figure 10: Examen clinique orienté sur les portes d'entrée usuelles. DIUCV F. Ader 2017.

- L'inspection des voies d'abord veineux est prioritaire. Les cathéters centraux et les chambres implantables sont des portes d'entrée de sepsis bactériens : *Staphylococcus aureus* et plus globalement les infections à Cocci Gram Positif représentent la majorité des bactériémies chez le patient neutropénique. L'infection sur cathéter nécessite une prise en charge spécialisée en urgence (l'ablation de la voie veineuse ou verrous d'antibiotique).
- L'examen de l'oropharynx et des sinus est également important. Le patient neutropénique peut présenter une mucite. C'est la porte d'entrée des streptocoques d'origine orale.
- L'examen du périnée et de la marge anale : rechercher une fissure douloureuse, une hémorroïde surinfectée, une anite, une rougeur... C'est une localisation méconnue. L'abcès anal en tant que tel est peu fréquent du fait de la neutropénie.
- L'examen cutané doit rechercher une plaie, une cellulite, un furoncle, n'importe quelle lésion cutanée nouvelle doit attirer l'œil du clinicien.

- L'examen pulmonaire doit rechercher un foyer pulmonaire. C'est l'infection la plus commune chez les patient atteint d'un cancer avec une fréquence de 28,9% (19).
- L'examen uro-génital : Les voies urinaires et les organes génitaux sont des portes d'entrées non négligeables, surtout chez les femmes : poser systématiquement la question de la présence de signes fonctionnels urinaires
- La palpation abdominale est indispensable. La présence d'une diarrhée, surtout chez un patient qui bénéficie d'une antibioprophylaxie, peut modifier l'absorption des traitements mais peut aussi alerter sur la présence d'un *clostridium difficile*.

➤ Évaluer les risques de complications.

Le score de MASCC est un score pronostic qui permet de déterminer lors d'un épisode de neutropénie fébrile, s'il s'agit d'un patient à bas ou à haut risque de complications et de mortalité. Il comprend 8 paramètres, tous indépendants (figure 11). Ils permettent d'établir un score sur 26. Le score de 21 est le score déterminant. Si le score est supérieur ou égal à 21, le patient est à bas risque de complication. Si le score est inférieur à 21, le patient est à haut risque de complication. Il aura plus de risque de présenter une septicémie, un choc septique ou des infections opportunistes.

Le Score de MASCC a été validé après une étude prospective internationale en 2000 sur 756 patients (20). Dans cette étude, il a été prouvé que pour un score supérieur ou égal à 21, on peut parler d'un patient à faible risque de complication. La valeur prédictive positive de ce test était de 91%.

SCORE DE MASCC POUR IDENTIFIER LES PATIENTS NEUTROPÉNIQUES FÉBRILES À BAS RISQUE DE COMPLICATIONS MÉDICALES	
Paramètres	Valeur
Neutropénie sans ou avec très peu de symptômes*	5
Neutropénie avec symptômes modérés*	3
Pas d'hypotension artérielle (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire obstructive chronique**	4
Tumeur solide ou hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Patient venant consulter (non hospitalisé, infection communautaire)	3
Âge < 60 ans	2
Score maximal	26

**Tableau 1.** Un score  $\geq 21$  détermine que les patients sont à risque faible de complications.

\* Peu ou pas de symptômes : score de 5.

Symptômes modérés : score de 3.

Symptômes sévères : score de 0.

Les scores de 3 et 5 ne sont pas cumulatifs.

\*\* Bronchite chronique, emphysème, ou nécessité oxygénothérapie et/ou corticoïdes et/ou bronchodilatateurs au moment de l'épisode de neutropénie fébrile.

Figure 11: Le Score de MASCC. Lafaurie 2017

En 2004, l'étude réalisée par Uys et al a évalué les répercussions du score de MASCC sur 80 épisodes de neutropénies fébriles (21). Cette étude a été effectuée sur 64 patients qui ont présenté 80 épisodes de neutropénie fébrile entre novembre 2000 et juillet 2002. Dans cette étude prospective, 58 patients ont été classés comme à risque faible et 22 à haut risque de complications. Aucun des patients à faible risque de complication ne sont décédés. Cinquante-sept des cinquante-huit patients ont récupéré sans complications au cours de la neutropénie fébrile tandis que 8 des 22 patients à haut risque sont décédés. Six de ces huit patients sont morts d'une septicémie. Cette étude obtenait une valeur prédictive positive de 98,3% et une valeur prédictive négative de 86,4% avec à la fois une sensibilité et une spécificité de 95%. Au total, le score de MASCC a prédit à 98,3% la bonne évolution des patients à faible risque.

Le score de MASCC a été validé de nombreuses fois, que ce soit chez les patients qui présentent une hémopathie maligne ou un cancer solide. Des études plus récentes ont été réalisées, avec en 2011, l'étude de Ahn et al a analysé 396 épisodes de neutropénies fébriles chez 346 patients durant les années 2007 et 2008 (22). Dans cette étude, un score de MASCC inférieur à 21 est tout autant un facteur prédictif de complication qu'une tachypnée, qu'une CRP augmentée, qu'une thrombocytopénie ou qu'une neutropénie prolongée (figure 12).

**Fig. 1** Multivariate logistic regression analysis of factors predicting unfavorable outcomes of febrile neutropenic episodes. MASCC risk score <21, respiratory rate  $\geq 24$  min<sup>-1</sup>, platelet count <50,000 mm<sup>-3</sup>, and CRP  $\geq 9$  mg dL<sup>-1</sup> were independent predictors of unfavorable outcome. Odds ratio >1.0 indicates a greater risk of unfavorable outcome. CI Confidence interval, MASCC Multinational Association of Supportive Care in Cancer, CRP C-reactive protein

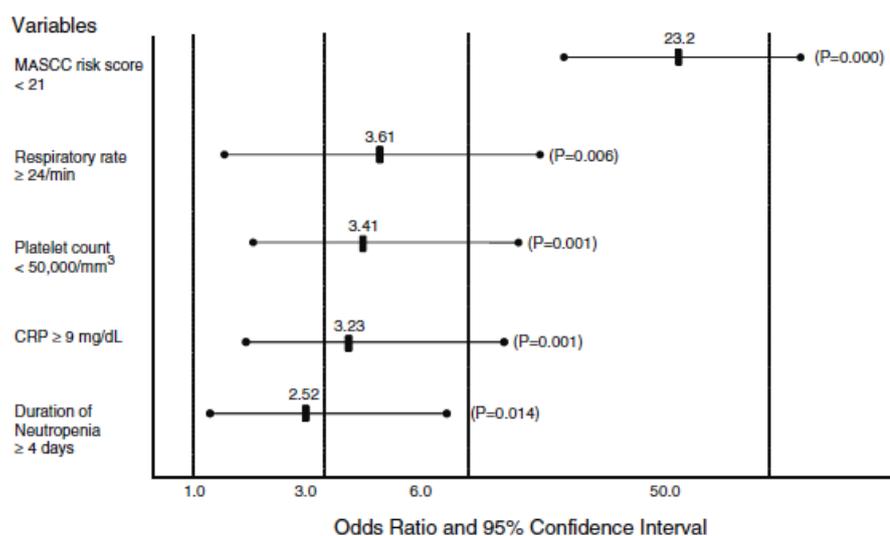


Figure 12: Évaluation des différents facteurs prédictifs de la neutropénie fébrile. Ahn et al 2011

Depuis plus de 10 ans, le score de MASCC est fiable. Une revue de la bibliographie de 2012 souligne son importance dans l'identification des patients à faible risque (23). Dans toutes ces études, la valeur prédictive positive était supérieure à 83% (Figure 13).

Reference	N of episodes	Patients with hematological malignancy (%)	Predicted at low risk (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Paesmans [30]	1,003	55	72	79	56	88	40
Stratum of hematological tumors	549	100	70	77	51	84	40
Stratum of solid tumor patients	454	0	74	81	64	93	38
Uys [13]	80	30	73	95	95	98	86
Cherif [14]	279	100	38	59	87	85	64
Klastersky [30]	611	43	72	78	54	88	36
Innes [29]	100	6	90	92	40	97	20
Baskaran [15]	116	100	71	93	67	83	85
Hui [16]	227	20	70	81	60	86	52
Carmona-Bayonas [17] <sup>a</sup>	169	0	?	94	36	NA	NA

Figure 13: Tableau comparatif des différentes études évaluant le score de MASCC Klastersky et al 2012.

Néanmoins, ce score n'est pas parfait. Sa spécificité peut être améliorée ainsi que sa valeur prédictive positive, surtout chez les patients atteints d'un cancer hématologique (24). Le recrutement des patients est très hétérogène. La gestion de la neutropénie fébrile évolue avec le temps et même si le score seuil de 21 est recommandé, l'élaboration d'un score prédictif pour les patients à haut risque pourrait être développée.

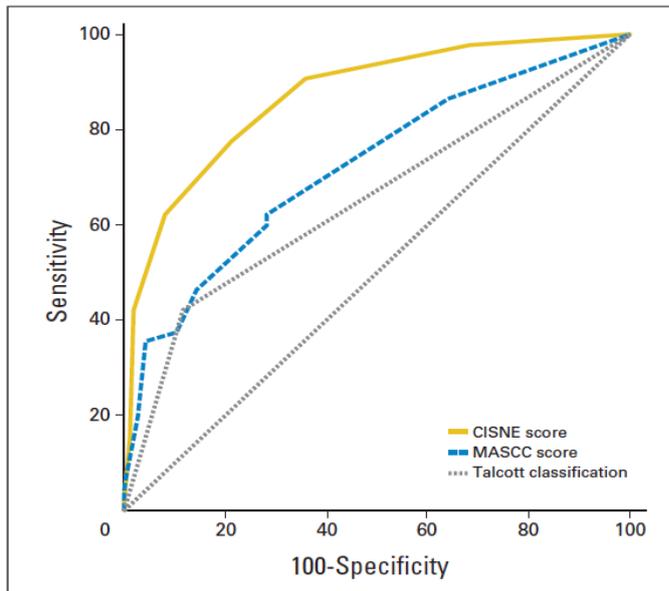
Pour cela, un nouveau score est en développement depuis 4 ans. Il s'agit du Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia ou CISNE (25). Il établit un score pronostic en fonction d'autres critères. Par exemple, il prend en compte le performance statut et la présence d'une broncho pneumopathie obstructive (figure 14). Ce score va de 0 à 8. On peut classer les différents risques en trois catégories : un risque faible pour un score de 0, un risque intermédiaire pour un score de 1 ou 2 et un risque élevé pour un score supérieur ou égal à 3.

<b>Table 1. CISNE Score</b>	
Characteristic	Points
ECOG PS $\geq$ 2	2
SIH	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade $\geq$ 2	1
Monocytes $<$ 200 per $\mu$ 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.

Figure 14: Score de CISNE. COPD, broncho pneumopathie obstructive chronique ; SIH, diabète. Carmona et al 2015.

Il a été validé après un recrutement de 1133 patients de manière prospective. Ce score est utilisable seulement pour les tumeurs solides. Mais par comparaison avec le score de MASCC ou de Talcott, il a une meilleure sensibilité pour évaluer les patients à haut risque de complications (Figure 15).



**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.

Figure 15: Comparaison de la classification de Talcott, des scores de MASCC et de CISNE dans la prédiction des complications graves. Carmona et al 2015.

Des nouvelles recommandations sont en cours et utilisent ce nouvel outil. Ce score peut aider à détecter des patients à risque élevé de complications, plus précisément que le score de MASCC (26)(27).

En plus du score de MASCC, il faut prendre en considération la durée de la neutropénie. Comme il a été décrit par la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en 2011, une aplasie prévisible d'une durée inférieure à 7 jours est considérée à bas risque de complication (28). En revanche, pour une durée de l'aplasie supérieure à 7 jours, il y a un haut risque. Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, il est sûr que les patients qui sortent d'une chimiothérapie d'induction, d'une greffe de moelle ou d'une hémopathie maligne myéloïde ne sont pas éligibles.

➤ Résumé

L'évaluation du patient consultant pour une neutropénie fébrile en ambulatoire peut donc se résumer de la façon suivante :

- ❖ Premièrement, il faut rechercher **des signes de gravité**. Un seul signe de gravité nécessite une mutation aux urgences.
- ❖ Deuxièmement, **l'examen clinique est particulier et doit être précis**. Il ne faut pas oublier l'examen cutané, le périnée, la sphère ORL et la voie veineuse centrale.
- ❖ Troisièmement, il faut évaluer **les risques de complication**. Un score de MASCC supérieur ou égal à 21, une durée prévisible de neutropénie inférieure à 7 jours, une absence d'antécédents infectieux graves, et un terrain peu comorbidity rendent la prise en charge ambulatoire possible.

1.4.4. La prise en charge thérapeutique

Ici, nous allons différencier deux types de patients :

- les patients présentant une neutropénie fébrile avec un examen clinique peu informatif
- les patients avec un point d'appel clinique franc

a. *La prise en charge ambulatoire du patient neutropénique fébrile avec examen clinique pauvre*

➤ L'antibiothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'introduction d'une antibiothérapie est une urgence. La réalisation des examens paracliniques ne doit pas retarder la première prise d'antibiothérapie. Mais l'antibiothérapie par voie orale est-elle suffisante ? Quelle antibiothérapie faut-il prescrire ?

Un traitement par voie orale en ambulatoire est suffisant dans un grand nombre de cas. Il a été évalué de nombreuses fois et depuis plus de 25 ans. Par exemple, l'étude prospective multicentrique de Gardembas-Pain et *al*, en 1991, a analysé 68 épisodes de neutropénie fébrile chez 48 patients atteints d'un lymphome (29). Les patients recevaient une bi-antibiothérapie par péfloxacin et amoxicilline- acide clavulanique. Cette étude a été un succès avec une disparition de la fièvre en 72h et aucune hospitalisation dans 87 % des cas. Quatre des échecs étaient liés à des vomissements qui rendaient l'observance difficile. Dans cette étude, seul un patient est décédé d'une septicémie à staphylocoque doré sensible à l'antibiothérapie orale.

Une autre étude de 1995 a prouvé qu'une antibiothérapie orale en milieu hospitalier est équivalente à une prise orale ambulatoire (30). Cette étude prospective, randomisée et monocentrique a étudié un traitement par ofloxacin par voie orale dans 182 épisodes de neutropénie fébrile à faible risque de complication. Dans cette étude, 69,2% des patients étaient atteints d'un cancer solide et 30,8 % avaient une hémopathie maligne. 78% des patients hospitalisés et 77% des patients traités en ambulatoire ont vu leur fièvre disparaître dans les 72 heures après l'introduction du traitement. La prise en charge ambulatoire par ofloxacin *per os* chez les patients à faible risque est aussi efficace que chez les patients hospitalisés et qui bénéficient du même antibiotique (figure 16).

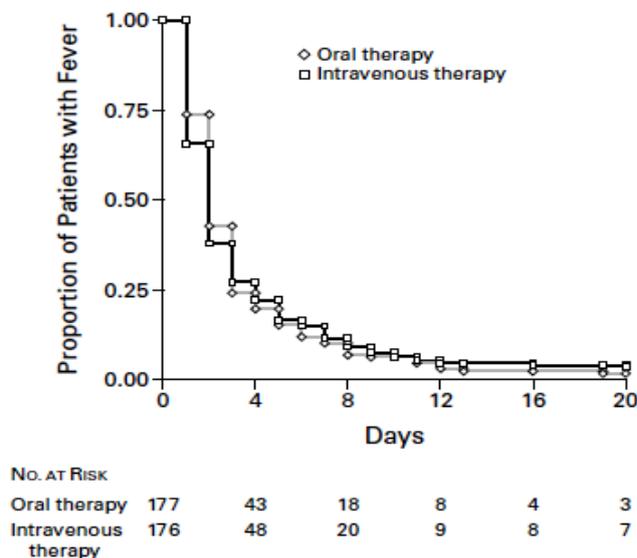
	<b>Response Rates and Survival Data</b>			
	<b>Outpatient</b>		<b>Inpatient</b>	
	<b>PUO (n = 61)</b>	<b>Documented Infection (n = 23)</b>	<b>PUO (n = 59)</b>	<b>Documented Infection (n = 26)</b>
Success without modification (%)	50 (82)	15 (65)	50 (85)	16 (62)
Success with modification (%)	10 (16)	6 (26)	8 (13)	9 (34)
Failure (%)	1 (2)	2 (9)	1 (2)	1 (4)
Overall success (%)	81 (96)		83 (98)	
Overall failure (%)	3 (4)		2 (2)	
Patients requiring hospitalization (%)	18 (21)		NA	

There is no significant difference in response rates and survival between the two treatment arms. However, there is a significant difference in outcome between patients with PUO versus documented infections ( $P = 0.02$ ).  
PUO = pyrexias of undetermined origin; NA = not applicable.

Figure 16: Traitement par ofloxacin *per os* ambulatoire versus hospitalière. Malik et al 1995.

Il existe de nombreuses études qui prouvent qu'une antibiothérapie *per os* est équivalente à une antibiothérapie intra veineuse chez les patients à risque faible de complication. L'étude

randomisée multicentrique de Kern et al en 1999 est l'étude avec le plus gros recrutement (31). 353 patients étaient inclus dans l'étude. Un groupe de 176 patients bénéficiait d'une association d'antibiotiques par voie parentérale (ceftriaxone + amikacine). L'autre groupe avait une antibiothérapie *per os* par amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine (177 patients). La prise en charge des deux groupes était hospitalière. Les résultats étaient identiques (figure 17). L'efficacité du traitement s'évaluait sur l'apyrexie, l'absence d'infection, ou l'absence de récurrence à 7 jours, et était similaire dans les deux groupes : 86% et 84 % ( $p= 0,02$ ). Cette étude est d'autant plus importante que l'antibiothérapie *per os* testée est l'antibiothérapie recommandée actuellement en ambulatoire.



**Figure 1.** Kaplan–Meier Estimates of the Time to the Resolution of Fever in Low-Risk Patients with Cancer Who Had Granulocytopenia and Were Receiving Oral or Intravenous Empirical Therapy.

The median time to the resolution of fever was two days in both groups ( $P=0.97$  by the log-rank test).

Figure 17: Résolution de la fièvre en fonction des jours pour une antibiothérapie orale versus intra veineuse. Kern et al 1999.

L'antibiothérapie par amoxicilline – acide clavulanique 1 gramme X 3 fois par jour associée à la ciprofloxacine 500 à 750 mg 2 fois par jour est recommandée chez les patients neutropéniques à faible risque de complication dont l'examen clinique ne trouve pas de point d'appel. Cette antibiothérapie est validée par l'American Society of Clinical Oncology depuis 2011 et par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (28) (32). Si le patient est allergique à la pénicilline, la bithérapie par clindamycine et ciprofloxacine peut être utilisée. Si le patient bénéficie déjà d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolone, un traitement antibiotique *per os* probabiliste devient difficile ; une antibiothérapie par voie veineuse doit alors se discuter.

Chez tous ces patients neutropéniques il faut couvrir les infections à BGN. On discutera l'absence de couverture antibiotique aux pathogènes résistants aux béta lactamines dont les BLSE qui sont en forte croissance en Europe. C'est pour cette raison que l'augmentation de la résistance des BGN aux quinolones ne doit pas être oubliée (33).

Cette antibiothérapie doit être précoce. Chaque heure de retard à l'antibiothérapie augmente la mortalité à J28 de 18% selon l'étude de Rosa et *al* en 2014 (34).

Après 48h-72h d'antibiothérapie, il faut réévaluer le patient. S'il présente encore de la fièvre ou qu'il s'aggrave cliniquement, une hospitalisation est requise. Le patient nécessitera un spectre thérapeutique plus large, couvrant cette fois-ci les infections plus invasives. On arrêtera l'antibiothérapie si le patient n'est plus fébrile, asymptomatique et si son taux de PNN est supérieur à 0,5G/L après 48h (24).

➤ Les antipyrétiques.

Les antipyrétiques ne sont pas recommandés chez ces patients. Comme nous l'avons vu, la fièvre est très souvent le seul symptôme que présente ces patients. Un antipyrétique masquera cette fièvre et donc l'efficacité de l'antibiothérapie. On exclura donc le paracétamol, dans la mesure du possible, de la prise en charge du patient avec une neutropénie fébrile.

Il en est de même pour les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) ou les corticoïdes. En plus d'être antipyrétique, ils pourraient majorer le risque infectieux.

Il est donc préférable chez ces patients de traiter d'éventuelles douleurs ou céphalées par des antalgique non antipyrétique de palier 2 comme le Tramadol.

➤ Les examens paracliniques

Les examens microbiologiques sont indispensables pour une bonne prise en charge.

- Les hémocultures appariées (sur les cathéters centraux et périphériques) doivent être obligatoirement réalisées. Des hémocultures positives rendront la prise en charge plus simple et la patient sera donc à bas risque de complication (28)
- Un examen cytbactériologique des urines. C'est une porte d'entrée privilégiée, surtout chez les femmes. Beaucoup d'infections urinaires sont peu symptomatiques. La bandelette urinaire est rarement positive avec une leucocyturie souvent absente. Mais sa présence facilite la prise en charge avec la découverte du foyer infectieux. On réalisera autant que possible BU + ECBU.
- Le reste des examens sera à adapter au tableau clinique : examen cytbactériologique des crachats, une ponction lombaire, une antigénurie, un prélèvement local, une coproculture, etc...

Une prise de sang avec une numération de formule sanguine sera faite pour confirmer la neutropénie. Les fonctions rénales et hépatiques sont également importantes pour l'adaptation thérapeutique et la recherche des comorbidités. La CRP peut être dosée même si nous avons démontré ci-dessus sa faible sensibilité. Une radiographie pulmonaire pourra être réalisée.

Chez ces patients, les examens bactériologiques sont rarement positifs. En effet, environ 60 % des épisodes de neutropénie fébrile ne sont pas documentés sur le plan microbiologique, 10% sont cliniquement documentés et 30% sont microbiologiquement documentés (35).

Neutropénie fébrile	Diagnostic	% patients
D'origine indéterminée	Foyer = 0 Germe = 0	60
Cliniquement documentée	Foyer(s) + +/- Germe(s)	10
Microbiologiquement documentée	Foyer = 0 Germe(s) +	30

Figure 18: Tableau récapitulatif des explorations clinique et bactériologique pour les patients avec une neutropénie fébrile. DIUCV F. Ader 2017.

*b - La prise en charge ambulatoire du patient neutropénique fébrile avec des signes cliniques.*

Les patients à faible risque de complication et avec point d'appel clinique seront traités de la même manière que les patients immunocompétents. Il n'y a pas d'adaptation thérapeutique particulière à prendre en considération, en dehors d'une insuffisance hépatique ou rénale mais comme chez tous les patients. Ils ne nécessitent pas d'antibiothérapie à plus large spectre, de posologies plus fortes ou de durées plus longues.

➤ Résumé

La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire est <b>une urgence thérapeutique</b> .
Il faut traiter par une bithérapie par <b>amoxicilline-acide clavulanique 1 gramme 3 fois par jour et ciprofloxacine 500 mg ou 750 mg 2 fois par jour</b> et ce même en l'absence d'un point d'appel clinique
<b>Les hémocultures et l'ECBU sont obligatoires</b> et si possible à réaliser avant le début de l'antibiothérapie. Le reste des examens paracliniques sera réalisé selon la clinique bien que rarement positifs.
<b>Une réévaluation du patient doit être faite à 48h/72h</b> : si le patient est sorti d'aplasie et n'a plus de fièvre, on peut arrêter l'antibiothérapie. Si le patient est toujours fébrile ou s'il s'est aggravé cliniquement, le patient sera hospitalisé.

1.4.5 Résumé la prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile

<u>Première étape : Évaluation des risques</u> : absence de signe de gravité, score de MASCC supérieur ou égal à 21, comorbidités, durée de la neutropénie inférieure à 7 jours, cancer solide ou hémopathie à faible risque, bonne compréhension des consignes.
<u>Deuxième étape : Examen clinique</u> : S'il existe un point d'appel infectieux, on réalise une prise en charge standard. Il est souvent peu contributif, donc on introduit une antibiothérapie probabiliste.
<u>Troisième étape</u> : prise en charge en urgences : <b>Amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine + réalisation des hémocultures</b> et des examens bactériologiques.
<u>Quatrième étape : la réévaluation à 48h</u> . Si la fièvre est toujours présente et le patient est toujours en aplasie, une hospitalisation est recommandée. Si le patient n'est plus fébrile et sorti d'aplasie, on peut arrêter l'antibiothérapie.

Comme nous le voyons, une prise en charge ambulatoire est possible et le médecin traitant a toute sa place dans cette prise en charge standardisée. Elle nécessite une rigueur et un suivi de la part du patient et du médecin. Mais ces recommandations sont-elles connues des médecins généralistes ? Quelles sont leurs habitudes de prises en charge d'un patient qui présente une neutropénie fébrile à faible risque de complication ? Connaissent-ils cette possibilité de prise en charge ambulatoire ?

## 1.5.Hypothèses de l'étude

### 1.5.1. Ces recommandations sont-elles connues ?

Je pense que ces recommandations sont encore méconnues. C'est l'hypothèse principale.

Ces recommandations ne sont pas récentes : le score de MASCC a été validé il y a plus de 10 ans ; l'antibiothérapie n'est pas compliquée, et pourtant ces recommandations ne semblent pas appliquées au quotidien. Durant mon internat, il m'a suffi de discuter avec plusieurs médecins généralistes pour avancer cette hypothèse. J'ai également remarqué que de nombreux médecins hospitaliers ne connaissaient pas ces recommandations. Alors pourquoi sont-elles méconnues ? Il me semble que ces patients consultent peu en médecine générale. En cas de fièvre, ils vont directement aux urgences ou contactent leur oncologue. Sur les consignes données au patient en post-chimiothérapie, il est souvent indiqué qu'en cas de fièvre, ils peuvent recontacter le service. Le médecin traitant n'est parfois pas mentionné. Pourquoi un médecin généraliste connaîtrait ces recommandations s'il n'a pas été confronté à cette situation ?

Ces recommandations ont également été peu diffusées. Les parutions dans les revues de médecine générale sont récentes (36). Les articles qui mentionnent la neutropénie fébrile sont plutôt publiés dans les revues de médecine interne, d'oncologie et de médecine d'urgence.

Dans ce questionnaire, il sera demandé aux médecins généralistes s'ils connaissent ces recommandations et ces particularités (l'examen clinique, le score de MASCC, les examens paracliniques).

### 1.5.2. Ces recommandations sont-elles applicables ?

Ces recommandations sont claires et simples. Elles semblent applicables en médecine générale. Mais quelles sont leurs limites ? Certains points sont critiquables et paraissent difficilement réalisables en médecine ambulatoire :

- Dans ces recommandations, les hémocultures sont obligatoires mais elles sont difficiles à réaliser en ambulatoire. Cela dépend du laboratoire d'analyse médicale de ville. Beaucoup de médecins généralistes n'ont jamais demandé d'hémoculture en extra-hospitalier. Ces médecins généralistes ne peuvent donc pas proposer une prise en charge ambulatoire à leur patient atteint d'une neutropénie fébrile. Une partie du questionnaire est centrée sur cette problématique.
- Dans cette prise en charge, le médecin généraliste est dépendant de la pharmacie et du laboratoire. Il s'agit d'une prise en charge en urgence. Après la consultation, le patient devra rapidement faire les examens et prendre ses antibiotiques. Si la consultation a lieu en fin de journée, il est plus simple d'envoyer le patient aux urgences. Pour le médecin et le patient, il semble plus simple et rassurant qu'il aille directement à l'hôpital.
- Cette prise en charge est à risque d'erreur (notion d'urgence thérapeutique, examen clinique minutieux, évaluation des risques ...). Elle peut aussi paraître chronophage.

## 1.6.Objectifs de l'étude

### 1.6.1. Objectif principal : Étudier les habitudes de prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire.

Il s'agit de faire un état des lieux sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire.

- Ce questionnaire permettra de connaître qu'elles sont les pratiques et les connaissances des médecins généralistes sur cette question.
- Il sera également demandé aux médecins leurs avis sur ces recommandations.

Ce questionnaire ne cherche pas à évaluer les médecins généralistes mais plutôt à identifier les freins et établir les points à développer dans le but d'améliorer les pratiques et de peut-être, simplifier cette prise en charge.

### 1.6.2. Objectifs secondaires.

- Limiter les hospitalisations et améliorer la relation Ville/ Hôpital.

En 2016, une étude rétrospective sur les hôpitaux publics et privés français a analysé l'impact clinique induit par la neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie. En 2010-2011, cette étude s'est intéressée aux patients ayant été hospitalisés pour neutropénie fébrile dans les 30 jours suivant chaque administration de chimiothérapie au cours de la première année de traitement, Durant cette période, une hospitalisation pour neutropénie fébrile a concerné 10229 patients sur un total de 13 559 séjours hospitaliers pour une durée moyenne de séjour de 6.3 jours  $\pm$  8.7 jours (37). Ceci va à l'encontre des modalités actuelles de prise en charge qui se dirigent vers un développement de l'ambulatoire chez les patients atteints de cancer. La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire fait partie de ces modalités.

Pour les développer, il faut améliorer la relation Ville/ Hôpital. Un patient qui présente une fièvre suite à sa chimiothérapie consultera son oncologue ou les urgences de son centre

oncologique. La consultation auprès du médecin traitant semble moins probable. Il est important que l'hôpital communique au patient qu'en cas de fièvre, il peut consulter son médecin traitant. Certains centres ne donnent pas cette consigne. Cela peut éviter au patient un passage inutile aux urgences. Ces patients sont fragiles et immunodéprimés, il ne faut pas oublier qu'un passage aux urgences peut augmenter le risque infectieux.

L'hôpital pourra recommander des circuits privilégiés pour le bon déroulement de la prise en charge en ambulatoire. Cela renforcera le rôle du médecin traitant comme coordinateur des soins et l'intégrera dans le projet de soins du patient.

Nous demanderons aux médecins généralistes leurs attentes sur la question de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Souhaitent-ils l'élaboration d'un outil d'aide décisionnelle ? Cette prise en charge nécessite-t-elle une amélioration de la relation Ville/Hôpital ? Au contraire, les recommandations sont-elles suffisantes actuellement ? Nous pensions réaliser à distance un organigramme sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire et le diffuser auprès des médecins généralistes.

➤ Améliorer la qualité de vie des patients

Un patient avec un cancer peut être éreinté par ses nombreux passages hospitaliers. Il ne compte plus les imageries, les consultations et les cures de chimiothérapie réalisées à l'hôpital. Ces recommandations donnent la possibilité de le traiter chez lui. Il évitera un énième déplacement à l'hôpital qui peut être accompagné de stress et d'inquiétude. Cette option me semble très importante pour le moral de ces patients. La prise en charge ambulatoire peut avoir un côté rassurant pour lui et soulager la famille.

➤ Lutter contre l'antibiorésistance

Des stratégies d'antibioprophylaxie ont été développées pour réduire le risque infectieux. Par exemple, l'efficacité des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine et de la lévofloxacine sur la réduction des épisodes septiques chez les sujets neutropéniques a été étudiée. Les fluoroquinolones peuvent réduire des éventuelles infections à BGN. Ces antibiotiques limitent le risque infectieux mais n'ont pas d'effet sur la survie des patients (38)(39). Cette antibioprophylaxie est recommandée seulement chez les patients à haut risque de complication. Mais chez les patients à faible risque, cette antibioprophylaxie n'a pas sa place. Selon l'étude de Baden et *al* de 2005, il est nécessaire de prescrire une antibiothérapie à 71 patients à faible risque de complication pour prévenir un seul épisode de neutropénie fébrile (40). La prise excessive de cette classe d'antibiotique est associée à l'émergence d'infection par entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones. Elle est responsable d'une antibiorésistance croissante, surtout en monothérapie. Par exemple, la prise d'une antibioprophylaxie par quinolone chez les patients neutropéniques présentant une leucémie aiguë augmente le risque d'émergence d'*Escherichia coli* résistant de 15%.

L'usage de cette classe est à réserver aux cas de fièvre chez les patients à bas risque de complication et sans point d'appel clinique, sinon il conviendra d'éviter cette classe d'antibiotiques.

De plus, la prise de fluoroquinolone dans les six derniers mois est une contre-indication à une nouvelle prescription. Pour finir, il est intéressant de communiquer au médecin généraliste d'éviter la prise de fluoroquinolone s'il existe des antibiothérapies alternatives.

Le questionnaire comporte plusieurs questions sur le bon usage des antibiotiques. Quelle antibiothérapie sera instaurée chez un patient qui présente une neutropénie fébrile à bas risque de complication ? Cette antibiothérapie sera-t-elle bien arrêtée ?

## II. Matériels et méthodes

### 2.1. Méthode

J'ai choisi d'effectuer une étude transversale descriptive auprès d'un échantillon de médecins généralistes thésés, en exercice, de la région Rhône Alpes Auvergne.

### 2.2. Matériel

Pour réaliser cette enquête, nous avons réalisé un questionnaire sur internet, moyen plus rapide et facile pour diffuser cette enquête (Annexe 1 et 2). L'utilisation d'une technologie contemporaine simplifie le recueil et le traitement des données et permet un recrutement plus important.

Ce questionnaire a été programmé sur le logiciel « Claroline », logiciel validé par la faculté de médecine Lyon Est pour recueillir les données de façon sécurisée et anonyme. Nous avons eu l'accord de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et de la commission de recherche du Collège Universitaire de Médecine Générale (CUMG) pour diffuser le questionnaire par mail.

Ce questionnaire est mixte : Il comprend des questions de type « cas clinique » sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire, moyen ludique et rapide d'explorer les pratiques, et comprend aussi des questions sur la possibilité d'application des recommandations et ses limites. Certaines questions sont ouvertes pour demander l'avis des médecins généralistes. Toutes ces questions ont été rédigées en se basant sur les données les plus récentes.

Le questionnaire a été diffusé du 1<sup>er</sup> Avril au 30 Avril 2019 auprès des médecins généralistes maitres de stage universitaire et membres du CUMG. Toutes les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) de la France métropolitaine ont été contactées. Nous avons obtenu l'accord de l'URPS de la région Rhône Alpe Auvergne le 5 Avril 2019. L'URPS de cette région choisit un questionnaire par mois pour le diffuser à ses adhérents. Nous avons eu accès à une liste de mail qui a permis d'augmenter notre recrutement mais le questionnaire restait anonyme.

Nous allons détailler les différentes questions et les objectifs attendus. Pour cela, nous allons regrouper les questions par objectif et hypothèse. En annexe, vous trouverez la mise en page des différentes questions présentées sur internet.

### 2.2.1 Introduction du questionnaire

*Quel est votre mode d'exercice ?*

- a. Rural*
- b. Semi rural*
- c. Ville*

*Quelle sont votre département et commune d'exercice ?*

*- Réponse courte*

---

Cette question permet d'obtenir une vision globale du mode d'exercice de notre population de médecins généralistes. Nous pensons qu'il peut exister des prises en charges différentes entre un médecin rural et un médecin de ville.

2.2.2 Objectif principal : Étudier les habitudes de prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire.

➤ *Question 1 :*

*Ce matin, Mr Durand, 62 ans, vous contacte par téléphone car il a de la fièvre. Vous suivez ce patient depuis 15 ans. Il s'agit d'un ancien instituteur, très entouré par sa famille qui n'a pas de comorbidité. Le patient est sous chimiothérapie depuis 6 mois pour une leucémie aiguë myéloïde. Actuellement sous VIDAZA®(azacitidine) sous cutanée, il est traité une semaine tous les 28 jours. Il est donc neutropénique chronique. Malgré son hémopathie, le patient conserve une bonne autonomie. Mr Durand ne se plaint pas de symptôme particulier mais il vous explique son inquiétude devant cette fièvre. Que proposez-vous à ce patient ?*

- a. Une consultation aux urgences*
- b. Une consultation le jour même au cabinet*
- c. Une visite à domicile*
- d. Un rendez-vous rapide dans la semaine*

Nous débutons le cas clinique avec une situation qui peut être vécue en ambulatoire. Il s'agit d'un patient connu du médecin, sans comorbidité et qui conserve une bonne autonomie. Il n'est pas isolé et sa neutropénie est chronique. Il a seulement de la fièvre. Ce patient ne présente aucun critère d'hospitalisation. Il doit néanmoins être examiné en urgence. Ces caractéristiques sont précisées pour que le médecin généraliste organise facilement une consultation au cabinet ou une visite à domicile le jour même. On peut proposer un passage aux urgences si le médecin n'est pas disponible rapidement. Un rendez-vous dans la semaine n'est pas recommandé.

Par cette question, nous souhaitons évaluer le degré d'urgence avec lequel les médecins généralistes vont prendre en charge le patient en question.

➤ *Question 2 :*

*Le patient vient au cabinet accompagné de sa femme. Il a 38,8 °C et n'a aucun signe de gravité. Vous réalisez un examen clinique minutieux à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse en vous attardant plus particulièrement sur (une seule réponse possible) :*

- a. L'examen ORL*
- b. L'examen cutané (périnée, cathéter)*
- c. L'examen cardiaque*
- d. L'examen pulmonaire*
- e. L'examen urinaire*

L'examen cutané (périnée, cathéter) est essentiel chez ces patients. Ils reflètent la singularité de cette prise en charge.

➤ *Question 4/*

*L'examen clinique est normal. Le patient est asymptomatique. Le score de MASCC est à 24. Le patient a donc un bas risque de complication. Envoyez-vous le patient aux urgences ?*

- a. Oui*
- b. Non*

Le patient a tous les critères pour ne pas aller aux urgences. La prise en charge ambulatoire est possible.

➤ *Question 6*

*Si l'examen clinique avait trouvé un signe d'inflammation au niveau du cathéter central, qu'auriez-vous fait ?*

- a. Une mutation aux urgences.*
- b. Une surveillance ambulatoire sous antibiothérapie*
- c. Une demande d'hospitalisation dans le service d'hématologie où le patient est suivi.*

L'infection de cathéter est une source d'infection chez ces patients : les médecins généralistes ont-ils pour habitude de contacter l'hématologue du patient ou de l'envoyer aux urgences ? Vont-ils traiter en ambulatoire ? L'hospitalisation semble obligatoire ici.

➤ *Question 7*

*Quels sont les 2 examens paracliniques ambulatoires indispensables chez ce patient en aplasie fébrile sans signe de gravité ?*

- Réponse ouverte avec texte libre : mots clés attendus : Hémocultures et ECBU*

Les médecins généralistes vont-ils penser aux hémocultures ? Quelles examens vont-ils privilégier ?

➤ *Question 9*

*Quelle antibiothérapie introduisez-vous en urgence ?*

- Réponses mots clefs : Augmentin®/Amoxicilline – Acide Clavulanique + Ciflox®/Ciprofloxacine*

C'est une question sur la pratique de prescription des médecins généralistes. L'antibiothérapie est simple et facile à prendre. Mais quelle antibiothérapie utilisent-ils actuellement ? Vont-ils privilégier la voie injectable ?

➤ *Question 10*

*Votre patient vous demande des antalgiques dans le cadre de céphalées en lien avec la fièvre. Quel traitement introduisez-vous dans ce contexte ?*

- a. Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens*
- b. Paracétamol*
- c. Corticoïdes*
- d. Tramadol*
- e. Aucun, il faut limiter une polymédication*

Cette question de pratique est importante pour la surveillance des patients avec une neutropénie fébrile en ambulatoire. Il faut surveiller régulièrement la fièvre, or les antipyrétiques la masquent. La réponse attendue était le tramadol. Les médecins généralistes évitent-ils le paracétamol ?

➤ *Question 11*

*Vous prévenez son hématologue et vous vous mettez d'accord pour une prise en charge extrahospitalière ; quels sont vos conseils au patient dans les prochains jours (plusieurs réponses justes) ?*

- a. Réévaluation régulière de la fièvre*
- b. Si aggravation clinique ou présence d'un nouveau symptôme, nouvelle consultation*
- c. Nouvelle consultation obligatoire dans 72h*
- d. Vous informez sur les soins quotidiens d'hygiène*

L'éducation des patients est essentielle.

Nous verrons ici si les médecins généralistes délivrent tous les conseils au patient.

➤ Questions 12

*Vous recevez le patient 72h après. Son examen clinique est normal. Il n'a plus de fièvre et son examen biologique ne retrouve plus de neutropénie ni de documentation bactérienne. Stoppez-vous l'antibiothérapie ?*

- a. Oui*
- b. Non*

*Pourquoi voudriez-vous continuer l'antibiothérapie ?*

*Réponse longue*

Cette question est en relation avec le bon usage des antibiotiques. Il faut arrêter l'antibiothérapie. Le patient n'a aucun critère pour la continuer. Mais cela peut paraître déstabilisant pour le médecin prescripteur. L'antibiothérapie ne dure que trois jours. Les médecins généralistes vont-ils la poursuivre ?

➤ Question 14

*D'après vous, si votre patient reste neutropénique avec une fièvre à 39°C après 72h d'antibiothérapie, quelle doit être la prise en charge ?*

- a. Il doit être muté aux urgences*
- b. Une hospitalisation en hématologie est recommandée*
- c. La prise en charge ambulatoire est possible avec une nouvelle antibiothérapie*

Le patient doit être hospitalisé. C'est dans les recommandations. Les médecins généralistes vont-ils privilégier l'hospitalisation directement en hématologie ou la mutation aux urgences ?

### 2.2.3 Antibiothérapie et bon usage des antibiotiques

En plus des questions 9 et 12, nous avons rajouté une question pour explorer cet objectif secondaire.

➤ *Question 13*

*Selon vous, si l'ECBU était revenu positif à 72h chez ce patient, un traitement ambulatoire aurait-il été possible ?*

- a. Oui*
- b. Non*

*Quel aurait été votre antibiothérapie selon l'antibiogramme ?*

- a. Une antibiothérapie d'une durée classique*
- b. Une antibiothérapie d'une durée plus longue*
- c. Une antibiothérapie à spectre large malgré une sensibilité précisée sur l'antibiogramme*

Il s'agit d'une infection urinaire documentée dont la prise en charge peut être effectuée en ambulatoire. Mais le terrain oncologique peut être considéré comme un terrain à risque. Les médecins généralistes vont-ils favoriser une prise en charge hospitalière ? Si le patient est soigné en ambulatoire, ont-ils pour habitude de « sur traiter » par peur des complications infectieuses ?

#### 2.2.4 Connaissance des recommandations

➤ *Question 3*

*Avant de prendre une décision pour la suite de la prise en charge, vous calculez le score de MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Connaissez-vous ce score ?*

- a. Oui*
- b. Non*

C'est l'une des questions les plus importantes de ce questionnaire. L'objectif principal de cette étude étant de faire un état des lieux des connaissances des recommandations, le score de MASCC est incontournable ici. Faut-il améliorer la diffusion de ce score auprès des médecins généralistes ?

➤ *Question 15*

*Chez les patients neutropéniques chroniques, à quel risque infectieux sont-ils exposés, surtout si les antibiotiques sont inefficaces après 72h ?*

*Mots clefs : infection fongique*

Après 72h d'antibiothérapie inefficace chez les patients avec une neutropénie fébrile chronique, le risque d'infection fongique est majoré. Le patient est hospitalisé. Il est opportun de connaître la raison de cette hospitalisation.

➤ **Résumé**

*Selon vous, les recommandations sur la neutropénie fébrile en ambulatoire sont-elles facilement applicables ?*

- a. *Oui*
- b. *Non*

*Connaissez-vous ces recommandations ?*

- a. *Oui*
- b. *Non*

Ce sont les questions les plus importantes du questionnaire. Après avoir observé les pratiques actuelles, nous demandons directement les avis des médecins généralistes. Que pensent-ils de ces recommandations ? Selon les réponses à ces questions, la prise en charge en ambulatoire des patients avec une neutropénie fébrile sera plus ou moins possible.

### 2.2.5 Application et limites des recommandations

En plus du « résumé » du questionnaire, nous avons développé 2 questions sur ce sujet.

➤ **Question 5**

*Selon vous, peut-on utiliser facilement le score de MASCC en ambulatoire ?*

- a. *Oui*
- b. *Non*

C'est une autre question centrale du questionnaire : le score de MASCC est probablement méconnu. Il est important de demander aux médecins généralistes ce qu'ils pensent de ce score pour développer la prise en charge ambulatoire. L'obtention d'une majorité de « non » limiterait fortement ce type de prise en charge.

➤ *Questions 8*

*Les hémocultures sont obligatoires chez ces patients. Mais avez-vous déjà prescrit des hémocultures en ambulatoire ?*

- a. Oui*
- b. Non*

*Avez-vous des difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire ?*

- a. Oui*
- b. Non*

*Quelles sont vos difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire ?*

*- Réponse courte*

Nous explorons l'une des limites "concrètes" de ces recommandations. Il n'est pas simple de prescrire des hémocultures en ambulatoire. En effet, certains laboratoires d'analyses médicales situés à proximité du cabinet médical les effectuent, d'autres non. Quels sont les regards des médecins généralistes sur leur réalisation? Cette question est essentielle pour la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire et pour l'application des recommandations actuelles

## 2.2.6 Les attentes des médecins généralistes sur ces recommandations

*Conclusion : Pour vous, la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire :*

- a. Est trop complexe pour être extra hospitalière*
- b. Nécessite un développement de la relation Ville/Hôpital*
- c. Est suffisante actuellement*

*Quelles sont vos attentes sur cette question ?*

*-Réponse longue*

---

Cette question conclut l'étude. A partir des réponses, nous saurons vers quelle voie nous diriger pour proposer une aide aux médecins généralistes. Sont-ils demandeurs d'approfondissement ? Souhaitent-ils des guidelines pour effectuer ces prises en charges ? Au contraire, sont-ils hésitants face à ces recommandations ?

### III. Résultats

#### 3.1. Segmentation de l'inclusion et des médecins généralistes interrogés

- Le questionnaire a été diffusé par mail auprès de 4480 médecins généralistes (MG) de la région Auvergne Rhône Alpes via l'URPS et le CUMG. 306 médecins ont ouvert le lien vers le questionnaire. 170 ont validé leur questionnaire (3,8 %).
- Parmi les médecins interrogés dans ce questionnaire, la majorité pratique en ville (39% ; N=66) ou en semi-rural (44% ; N=75). Il y a 17 % (N=29) de médecins ruraux qui ont répondu au questionnaire (figure 19).

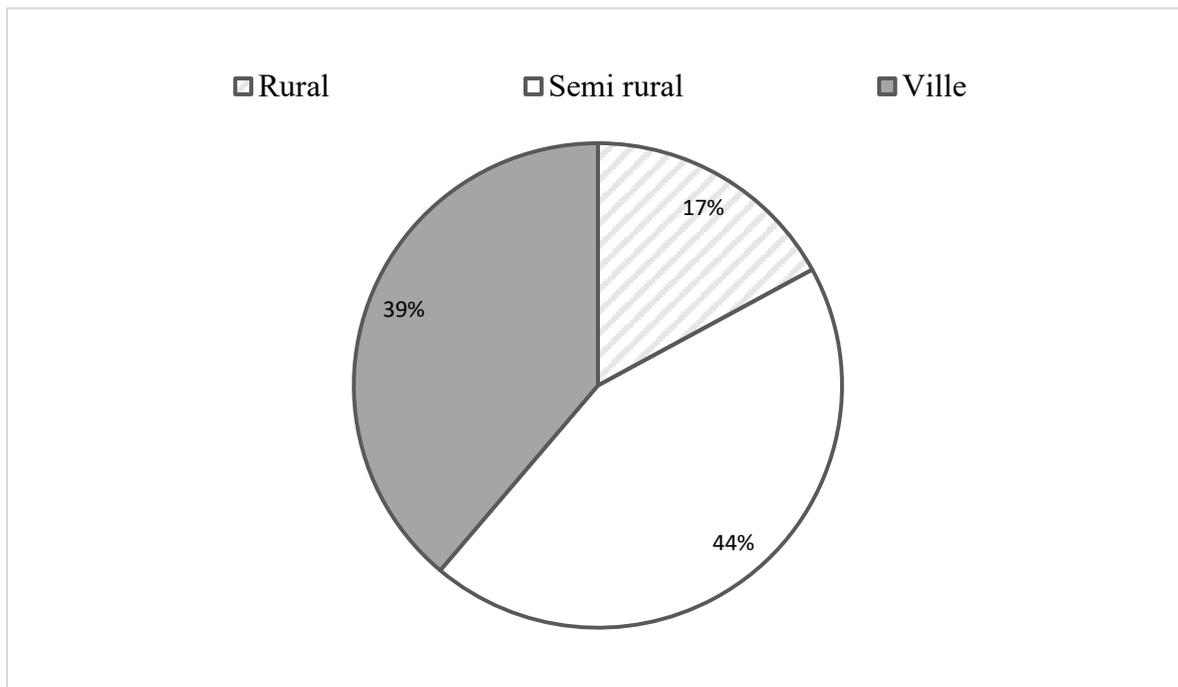


Figure 19: répartition des médecins généralistes selon le mode d'exercice dans l'étude

### 3.2 Analyse des réponses en liens avec l'objectif principal

Pour faire un état des lieux sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire, nous allons nous concentrer sur les questions basées sur la pratique.

#### 3.2.1 Évaluation du degré d'urgence (question 1)

- Nous voulions observer le degré d'urgence avec lequel les médecins généralistes vont prendre en charge ce patient avec une neutropénie fébrile sans critère d'hospitalisation. Une grande majorité des MG ont préféré une prise en charge ambulatoire à un passage aux urgences (figure 20). Au total, 95% des médecins (N=161) ont proposé une consultation le jour même, 81 % (N=138) ont proposé une consultation au cabinet selon les disponibilités et 14 % (N=23) ont programmé une visite à domicile. Un très faible pourcentage de médecins a prévu une consultation dans la semaine (<1 %).
- Seulement 4 % (N=7) des médecins ont envoyé le patient aux urgences. Ces médecins sont des médecins de ville (N=4) ou semi ruraux (N=3).
- Au total, 99% (N=168) des médecins généralistes ont correctement évalué le degré d'urgence.

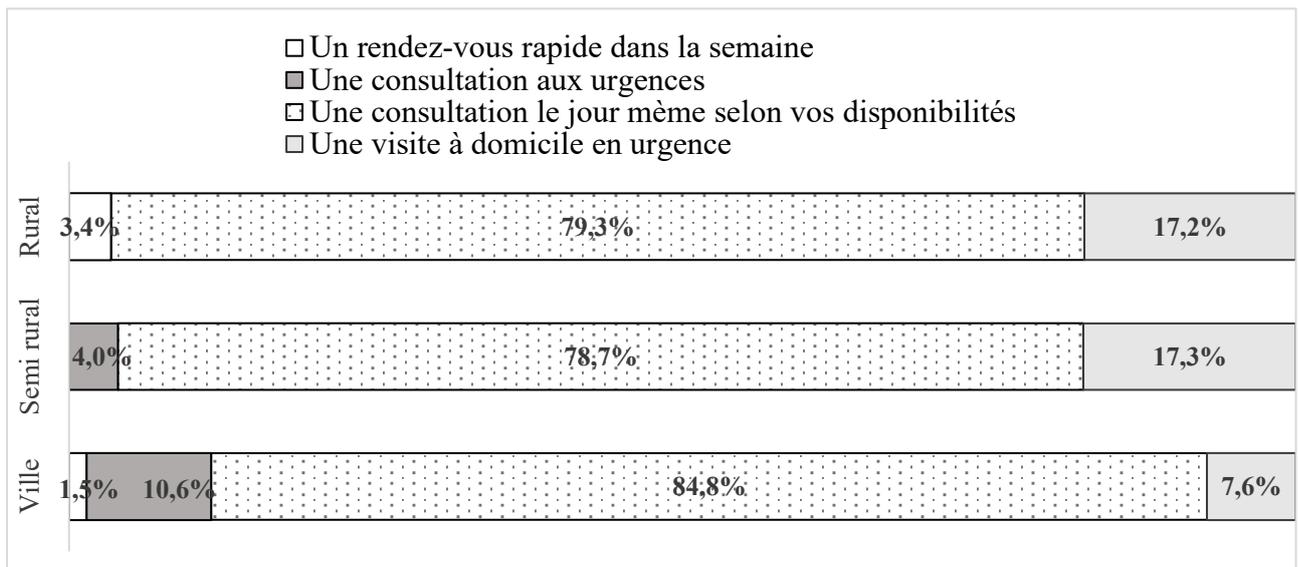


Figure 20: degré d'urgence selon le mode d'exercice.

### 3.2.2 Particularité de l'examen clinique du patient avec une neutropénie fébrile (question 2).

- La question 2 se concentrait sur l'examen clinique des patients avec une neutropénie fébrile. Les examens cutanés et ORL sont essentiels ici. La majorité de médecins s'attardent plus particulièrement sur l'examen cutané (38 % ou N=65). L'examen pulmonaire est le deuxième examen le plus effectué (32 % ou N=55). L'examen ORL a obtenu 14% (N=24) des réponses. Le reste de résultats est résumé dans le tableau suivant (figure 21).

Type d'examen	Réponses (N=170)
L'examen cutané (périnée, cathéter)	38% (N=65)
L'examen cardiaque	7% (N=12)
L'examen ORL	14% (N=24)
L'examen urinaire	8% (N=14)
L'examen pulmonaire	32% (N=55)

Figure 21: L'examen clinique chez le patient avec une neutropénie fébrile

### 3.2.3 L'orientation du patient (question 4)

- Nous avons décrit un patient avec un examen clinique normal, asymptomatique et avec un score de MASCC de 24. La prise en charge ambulatoire est possible. Une très grande partie des médecins s'oriente vers une prise en charge ambulatoire (94% ; N=160) La mutation aux urgences est évoquée par 3 % (N=5) des médecins. 3% (N=5) n'ont pas répondu à cette question (figure 22).
- Un médecin rural, 2 médecins de ville et 2 médecins semi ruraux seulement ont muté le patient aux urgences.

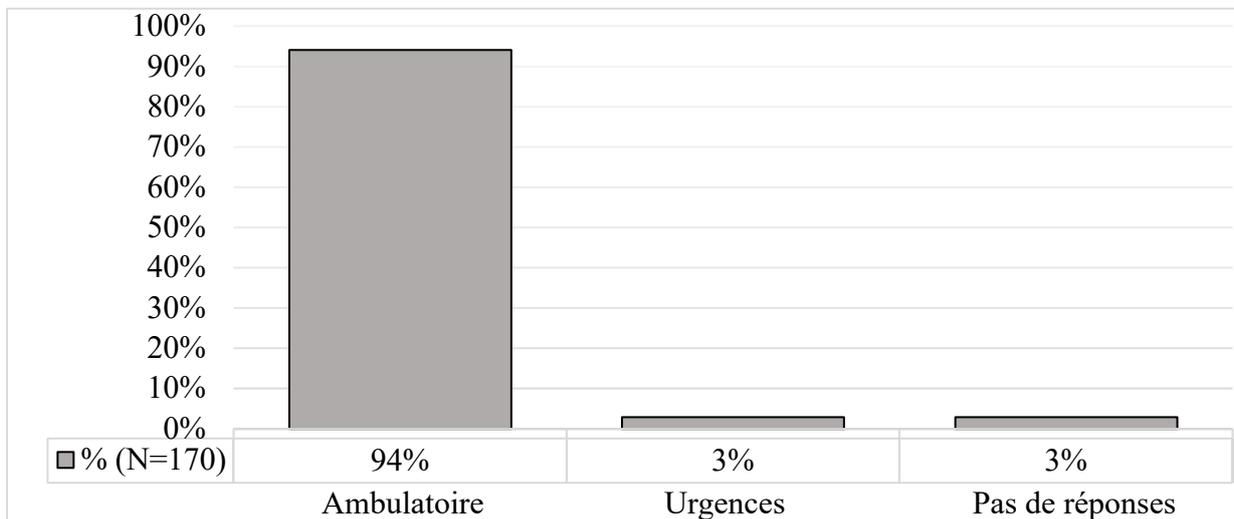


Figure 22: Orientation du patient neutropénique sans critère d'hospitalisation après une consultation au cabinet

### 3.2.4 L'infection du cathéter (question 6)

- 96 % (N=163) des médecins souhaitent organiser une hospitalisation rapidement si ils trouvent un point d'appel infection sur cathéter. La majorité passe préférentiellement par le service d'hématologie (77,1% ; N=131). 23 médecins (13,5%) envoient directement le patient aux urgences. 9 médecins ont répondu « une mutation aux urgences » et « Vous contactez son hématologue pour organiser une hospitalisation », soit 5,3 %.
- 6 MG (3,5%) ont préféré une prise en charge ambulatoire de l'infection sur cathéter.

### 3.2.5 Les deux examens paracliniques indispensables pour la prise en charge ambulatoire (question 7)

- Pour réaliser une prise en charge ambulatoire chez ce patient avec une neutropénie fébrile sans critère de complication, les réponses attendues étaient « hémocultures » et une « ECBU » (Examen Cytobactériologique des Urines). Nous avons des multiples réponses qui sont résumées dans la figure 23. Les hémocultures ont été évoquées à 66 reprises (19%) et l'ECBU à 85 reprises (25%). L'association hémocultures/ ECBU a été suggérée 28 fois (16%). La Numération Formule Plaquettaire (NFP) a été demandé dans 19% de cas. On retrouve également la radiographie pulmonaire, citée à 49 reprises (14%).
- Quant aux hémocultures, elles sont mentionnées à répartition quasiment égale dans les trois modes d'exercices (24% en rural, 25% en semi rural et 26% en ville)

Type d'examen	Réponses en pourcentage (N=340)
<i>ECBU</i>	25% (N=85)
<i>Hémocultures</i>	19% (N=66)
NFP	19% (N=64)
Radiographie pulmonaire	14% (N=49)
CRP	10% (N=33)
Biologie sans précision	7% (N=25)
Pas de réponse	4% (N=14)
Bilan rénal	1% (N=2)
Bilan hépatique	0,5% (N=1)
PCT	0,5% (N=1)

Figure 23: Les examens paracliniques demandés par les médecins généralistes chez un patient avec une neutropénie fébrile.

### 3.2.6 L'antibiothérapie à introduire (question 9)

- Concernant l'antibiothérapie à introduire chez un patient avec une neutropénie fébrile en ambulatoire, la majorité des médecins ont proposé une monothérapie (54% ; N=92) et 16% (N=27) ont proposé une bithérapie. Seize pour cent (16% ; N=27) ont demandé un avis auprès du spécialiste. Quatorze pour cent (14 % ; N=24) des médecins n'ont pas répondu à cette question (figure 24).
- Dans les 70% de médecins qui ont proposé une antibiothérapie, 95 % (N=119) ont au moins proposé une bêta-lactamine (N=115). Les fluoroquinolones ont été évoquées dans 26% (N=31) des antibiothérapies. La réponse attendue était « Amoxicilline/ acide clavulanique + Ciprofloxacine ». Elle a été évoquée 10 fois (6%).

Prise en charge	Réponses en pourcentage (N= 170)
Monothérapie	54%
- Amoxicilline	9%
- Amoxicilline/ Acide clavulanique	26%
- Ceftriaxone	16%
- Lévofloxacine	1%
- Ofloxacine	2%
Bithérapie	16%
- Amoxicilline + Ofloxacine	2%
- <b>Amoxicilline/ Acide clavulanique + Ciprofloxacine</b>	<b>6%</b>
- Amoxicilline/ Acide clavulanique + Ofloxacine	6%
- Amoxicilline/ Acide clavulanique + Métronidazole	1%
- Ceftriaxone + Ofloxacine	1%
Demande avis au spécialiste	16%
Pas de réponses	14%

Figure 24: Types d'antibiothérapies proposés les médecins généralistes pour traiter un patient avec une neutropénie fébrile en ambulatoire.

### 3.2.7 Les antalgiques à prescrire (question 10)

- Lors de sa prise en charge ambulatoire, le patient nécessitait des antalgiques pour soigner des céphalées (question 10). Le paracétamol a été très largement prescrit avec 95% des réponses (N=161). Le tramadol a été choisi par 6 médecins (4%). 2% des médecins ont préféré ne pas traiter pour éviter une polymédication (N=3). Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes n'ont jamais été cités (figure 25).

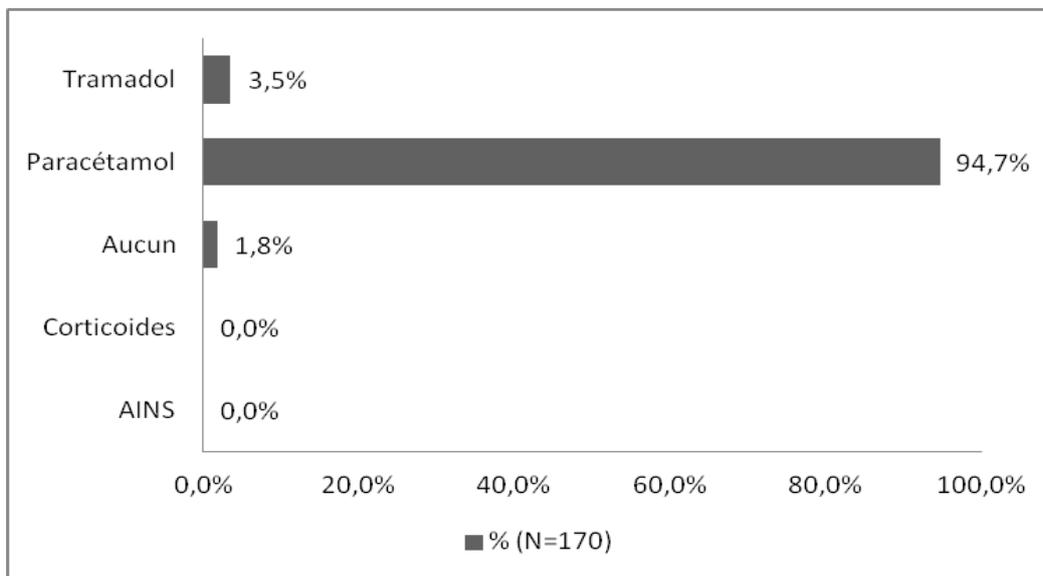


Figure 25: traitement antalgique distribué par les médecins généralistes en cas de céphalées chez un patient avec une neutropénie fébrile.

### 3.2.8 Les conseils à délivrer (question 11)

- L'éducation des patients est essentielle (question 11). La consigne « si aggravation clinique ou présence d'un nouveau symptôme, il faut reconsulter » a été donnée par 93% des médecins (N=158). La « réévaluation régulière de la fièvre » et « une nouvelle consultation obligatoire à 72h » ont été demandées respectivement par 89 % et 79% des médecins (N=152 ; N=134). Les conseils d'hygiène ont été rappelés dans 44% des cas (N=74). Un seul médecin n'a pas répondu à cette question. Trente-six pourcents (36 % ; N=64) des médecins ont délivré tous les conseils.

### 3.2.9 L'arrêt de l'antibiothérapie à 72h (question 12)

- Chez le patient avec des examens cliniques et bactériologiques normaux à 72h, l'antibiothérapie a été continuée par 54% (N= 92) et stoppée à 46% (N=78)) des médecins (question 12). Les raisons avancées pour continuer une antibiothérapie sont résumées dans la figure 26. 69 médecins ont exposé leurs arguments. La « durée » de trois jours d'antibiothérapie semble gêner les médecins généralistes (39,1% ; N=27). Ils sont nombreux à préférer une antibiothérapie au moins d'une semaine. Le risque d'accroître une antibiorésistance est évoqué à 30,4% (N= 21). Quatorze MG souhaitent continuer l'antibiothérapie car souhaitent trouver une étiologie avant d'arrêter (20,3%, N=14). Ils souhaitent souvent demander des nouveaux examens. Cent-uns médecins n'ont pas répondu à cette question, soit 59,4% (figure 26).

<b>Prise en charge après 72h d'antibiothérapie</b>	<b>Réponse en pourcentage (N = 69)</b>
Couvrir un risque de rechute	4,3%
Arrêt selon avis du spécialiste	5,8%
Retrouver la cause de la fièvre	20,3%
Éviter les antibiorésistances	30,4%
Durée d'antibiothérapie trop courte	39,1%

Figure 26: Répartition des arguments pour continuer l'antibiothérapie selon les médecins généralistes.

### 3.2.10 L'orientation du patient après 72h de fièvre (question 14)

- Si le patient présente toujours de la fièvre à 72h de prise en charge, la majorité des médecins généralistes recommande une hospitalisation *via* l'hématologue (71%, N=120). Seize pourcents (16%, N=28) des médecins souhaitent muter le patient aux urgences et 13% (N=22) avancent les deux propositions précédentes. Aucun médecin ne recommande une prise en charge ambulatoire (figure 27).
- Si on se concentre sur le mode d'exercice des différents médecins, ils sont résumés dans la figure 27. 19% (N=14) des médecins semi ruraux ont évoqué la mutation aux urgences. Pour les médecins de ville, 14 ont préférés la mutation aux urgences (21%). Il n'y a pas de médecins ruraux qui ont proposé cette réponse.

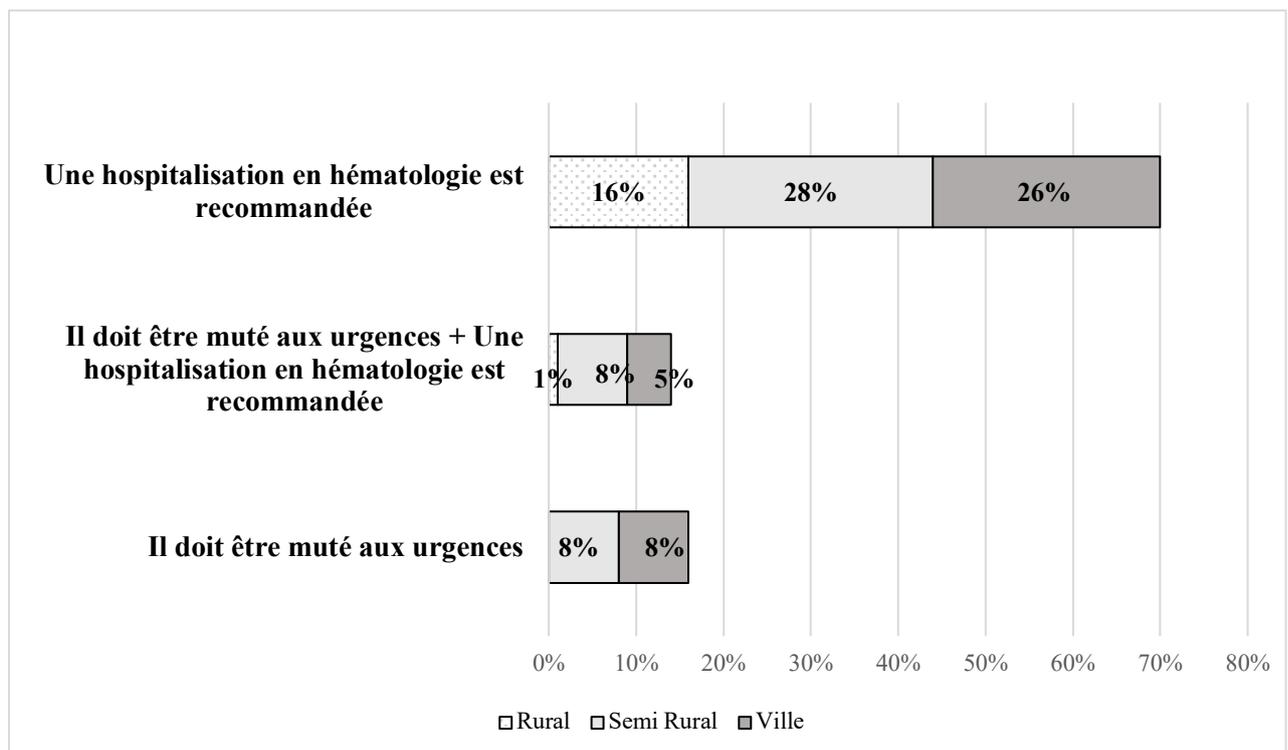


Figure 27: orientation à 72h selon le mode d'exercice.

### 3.3 Antibiothérapie et bon usage des antibiotiques

Les résultats aux questions 9 et 12 ont déjà été détaillés dans la partie précédente.

- Pour la question 13, 87 % (N= 148) des médecins généralistes interrogés considèrent qu'un traitement ambulatoire est possible chez un patient avec une neutropénie fébrile et un ECBU positif. Six pour cent (6%, N=11) n'ont pas répondu à cette question et 6% (N=11) préfèrent une hospitalisation (figure 28).
- A propos du traitement de cette infection urinaire, les médecins introduisent une antibiothérapie d'une durée classique dans 68,2% (N=116) des cas. 25,3% (N=43) préfèrent une durée plus longue que les recommandations actuelles et 5,3 % (N=11) introduisent une antibiothérapie à large spectre malgré une sensibilité précisée sur l'antibiogramme.

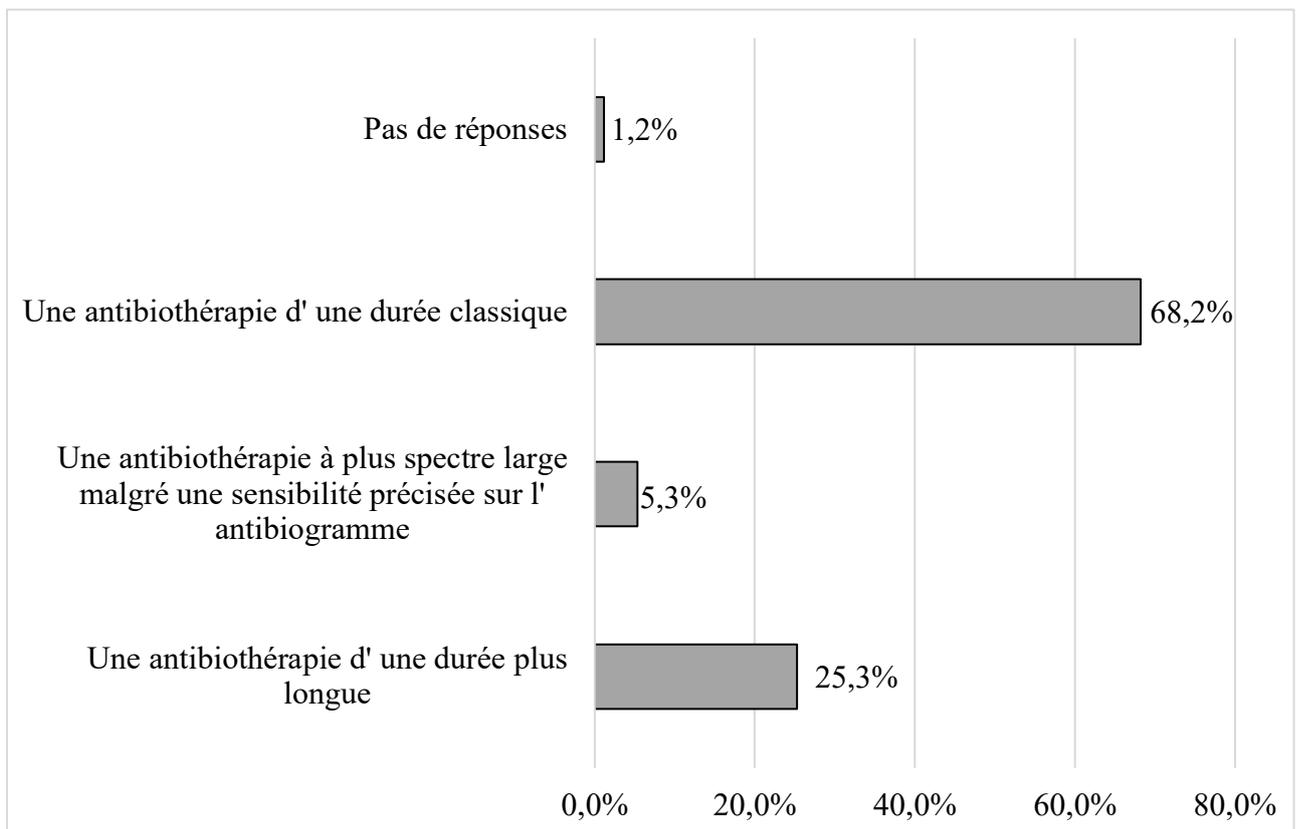


Figure 28: Répartition des réponses sur les caractéristiques d'une antibiothérapie en fonction d'un ECBU avec un antibiogramme.

### 3.4 Connaissance des recommandations

Dans cette partie nous allons détailler les réponses aux questions 3, 15 et à la partie « résumé » du questionnaire.

#### 3.4.1 Le score de MASCC est-il connu ? (question 3)

- Le score de MASCC n'était pas connu par 98 % des médecins questionnés soit 167 MG (question 3). 3 médecins seulement connaissaient le score de MASCC (2%).

#### 3.4.2 Principal risque de complication infectieuse après 72h de fièvre (question 15)

- La complication la plus évoquée chez un patient ayant une neutropénie fébrile qui présente toujours de la fièvre à 72h malgré l'antibiothérapie est la septicémie (37%, N=63) (question 15). La réponse attendue, « l'infection fongique », a été évoquée par 14% (N= 24) des médecins. Le reste des réponses est résumé dans le tableau ci-dessous. (figure 29)

Complication évoquée	Pourcentage (N =170)
Pas de réponses	21%
Tuberculose	1%
Infection virale	1%
Aplasie	2%
Antibiorésistance	4%
Nouvelle infection bactérienne	9%
Endocardite infectieuse	11%
<b>Infection fongique</b>	<b>14%</b>
Septicémie	37%

Figure 29 : Tableau récapitulatifs des réponses à la question 15

#### 3.4.3 Les recommandations sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire sont-elles connues ? (« Résumé »)

- 93 % (N= 156) des sondés ne connaissaient pas ces recommandations.

### 3.5 Application et limites des recommandations

#### 3.5.1 Le score de MASCC et son application en ambulatoire (question 5)

- Dans la question 5 nous demandions aux médecins généralistes si le score de MASCC est facilement applicable en médecine ambulatoire. 86% (N=147) des MG questionnés ont répondu « oui »
- Si on détaille les résultats selon le mode d'exercice, on remarque que 93.1% (N=27) des médecins ruraux trouvent le score de MASCC applicable contre 86.7% (N=65) chez les médecins semi ruraux et 83.3% (N= 55) chez les médecins citadins. Selon le test de Fisher, il n'y a pas de différence significative pour appliquer le score de MASCC dans les 3 sous-groupes (p-value= 0,48).

#### 3.5.2 La réalisation des hémocultures en ambulatoire (question 8)

- À la question 8, la majorité des médecins généralistes ont déjà demandé des hémocultures en ambulatoire (61% ; N=103). Le reste des médecins n'a jamais prescrit ces examens (37% ; N=63) ou n'a pas répondu à cette question (2% ; N= 4).
- Plus de la moitié des médecins ont des difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire (53%, N=90). Lorsqu'on répartit les résultats selon le mode d'exercice, les pratiques ne sont pas différentes (p-value=0,14) (figure 30).

Avec vous des difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire ?	Réponses (N= 170) p=0,14
<b>Rural</b>	
- Non	31%
- Oui	69%
<b>Semi - rural</b>	
- Non	53%
- Oui	47%
<b>Ville</b>	
- Non	47%
- Oui	53%

Figure 30: difficultés pour demander des hémocultures vs mode d'exercice.

- Lorsqu'on demande aux MG quelles sont leurs difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire, l'argument le plus souvent avancé est la disponibilité des laboratoires (35% ; N=34). Les horaires d'ouverture, la distance avec le cabinet ou la faisabilité de l'examen sont mis en avant (figure 31). Cet argument est présenté en majorité par les médecins ruraux avec 48% (N=10) des réponses ; 28% (N =11) pour les médecins semi ruraux et 33% (N=13) pour les médecins de ville. En deuxième position, 22.2% (N= 22) des médecins précisent la faisabilité par une infirmière libérale. Elle doit être disponible pour l'examen et pour déposer les hémocultures au laboratoire. Ensuite, 20.2% (N=20) des généralistes mentionnent la faible faisabilité d'une hémoculture lors d'un pic fébrile en ambulatoire. Le patient est contraint de rester au laboratoire le temps qu'il présente de la fièvre.

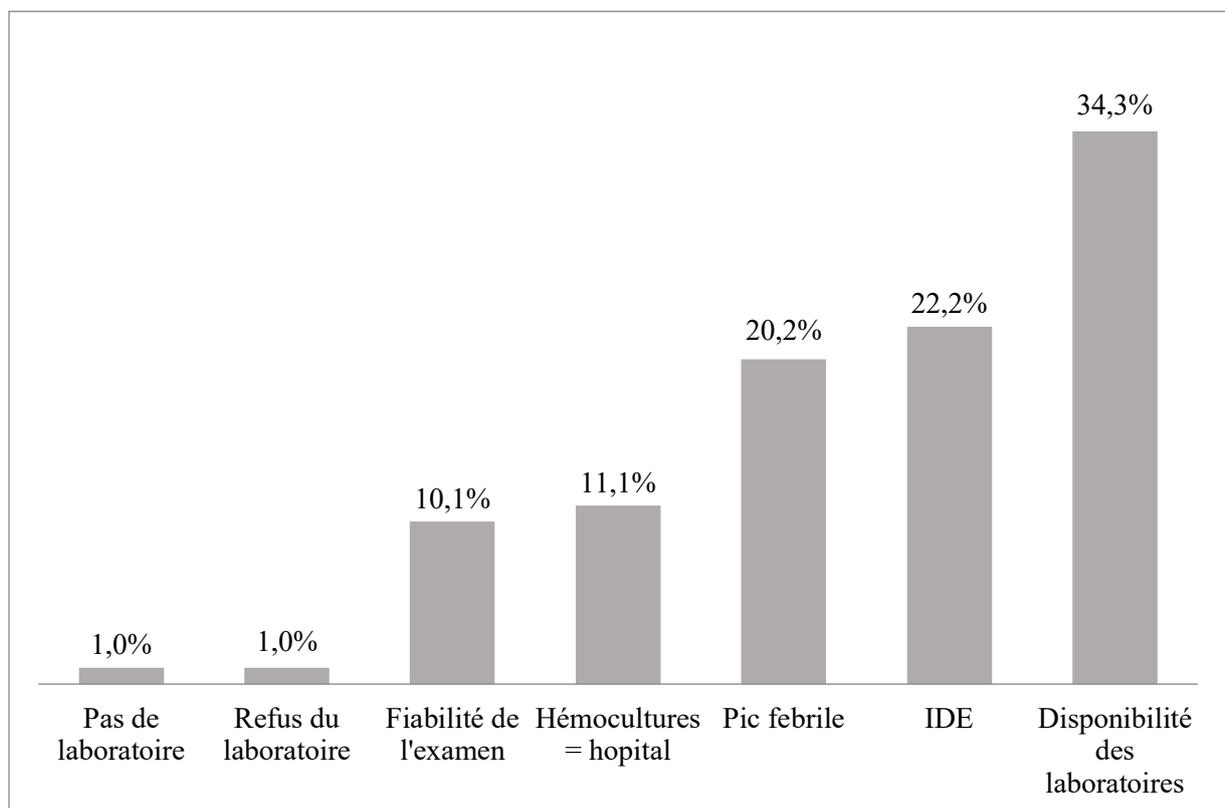


Figure 31: limites évoquées par les médecins généralistes pour demander des hémocultures en ambulatoire

### 3.5.3 Les recommandations sont-elles applicables ? (« Résumé »)

- Dans le « résumé », 92% des sondés considèrent que les recommandations sur la prise en charge de la neutropénie fébrile sont applicables en ambulatoire. Il n'y a pas de différence significative lorsqu'on compare les sous-groupes (p-value=0,14)

### 3.6 Les attentes des médecins généralistes sur ces recommandations

➤ Pour conclure :

- 81,8% (N=139) des médecins pensent qu'il faut développer la relation Ville/Hôpital sur cette question de la prise en charge de la neutropénie fébrile ambulatoire.
- 11,8% (N=20) estiment que les recommandations actuelles sont suffisantes.
- 2,9% (N=5) considèrent que cette prise en charge est trop complexe pour être extra hospitalière
- 3,5 % (N=6) n'ont pas répondu à cette question (figure 32).

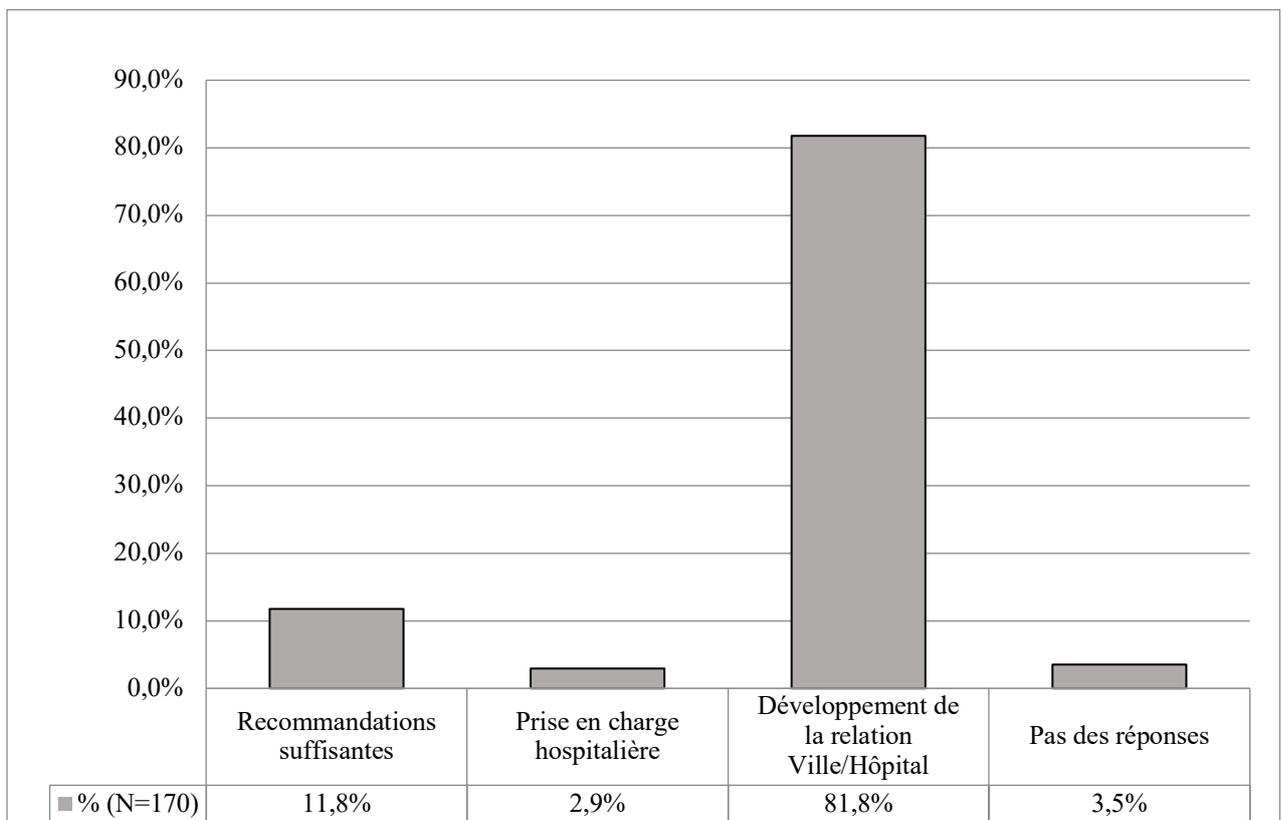


Figure 32: répartition des réponses à la question: "selon vous, la prise en charge de la neutropénie fébrile nécessite..."

- Parmi les médecins ruraux et semi ruraux, on retrouve des résultats semblables avec respectivement 86,2% (N=25) et 86,6 % (N=65) qui souhaitent un développement des relations Ville/ Hôpital. Pour les médecins de ville, on retrouve cet argument dans 74,2% des réponses. Le test Fisher retrouve une p-value à 0,21.

- Les attentes des médecins généralistes sur la question de la neutropénie fébrile en ambulatoire peuvent être séparées en deux propositions différentes :
- La première, et largement majoritaire, est la diffusion par les médecins hospitaliers d'un protocole clair et adapté à chaque patient qui pourrait présenter ce tableau de neutropénie fébrile (67%). Selon plusieurs avis des médecins généralistes, il faut améliorer la communication entre le spécialiste et le médecin généraliste pour réussir la bonne prise en charge de ces patients. Les échanges doivent être plus nombreux, plus réguliers et plus rapides entre les deux médecins.
  - la deuxième attente est la création ou l'amélioration des hotlines d'hématologie ou de cancérologie (29%).
  - Pour finir, 4% des médecins interrogés pensent qu'il faut d'abord améliorer les limites liées aux hémocultures en ambulatoire avant de prendre en charge un patient avec une neutropénie fébrile en ambulatoire.

## IV. Discussion

### 4.1 Limites de l'étude

#### 4.1.1 Le type d'étude

Une étude descriptive transversale comme une étude de pratique a un faible niveau de preuve. Elle ne fait qu'un état des lieux.

#### 4.1.2 Biais de sélection

La participation à l'étude était basée sur le volontariat. Les médecins généralistes intéressés par la question de la neutropénie fébrile ont très probablement répondu au questionnaire. C'est un biais de volontariat.

Pour obtenir un maximum de réponse, j'ai dû m'adresser au CUMG (Collège Universitaire de Médecine Générale) et à l'URPS d'Auvergne Rhône Alpes (Union des Régionale des Professionnels de Santé des médecins libéraux). C'était le moyen le plus simple pour diffuser le questionnaire. Ces deux organisations ont déjà envoyé par mail des questionnaires de thèse. Les médecins susceptibles de répondre au questionnaire sont plus sensibles à ce type d'enquête. Ils peuvent apprécier et être habitué à ces études. Au contraire, ils peuvent ne pas aimer et avoir des idées pré établies sur les questionnaires. De plus, les médecins généralistes qui ne sont pas sur une liste de mail sont exclus automatiquement de l'étude. C'est un biais de recrutement.

#### 4.1.3 Le questionnaire

Un questionnaire internet permet une importante diffusion auprès des médecins généralistes. Un questionnaire papier ou des entretiens individuels auraient réduit le nombre de participants. Nous souhaitons avoir la participation la plus importante possible pour que l'étude gagne en puissance.

Le questionnaire internet permet un recueil des données sur une courte durée.

Inversement, le support informatique peut réduire le taux de réponse. Le risque de ce type d'étude est le taux de non réponse. Ici, son taux est de 96,02%. Plus le taux de non réponse est élevé, plus la représentativité de la population étudiée est basse.

Le taux moyen de participation aux études par questionnaire est de 5%. Nous avons obtenu 3,8%.

Les médecins sont de plus en plus sollicités par ce type d'étude. Les questionnaires par internet se multiplient. On peut comprendre les refus de participer à une enquête de plus. L'URPS Rhône Alpes Auvergne choisit un seul questionnaire par mois pour diminuer les sollicitations mais également pour augmenter la participation des médecins dans les études sélectionnées.

Le questionnaire a été diffusé en Avril 2019. Durant cette période, il y a eu 2 semaines de vacances scolaires. Le recrutement a probablement été affecté par ces congés.

La modalité du questionnaire a pu perturber les médecins généralistes. Nous avons réalisé le questionnaire sous forme d'un « cas clinique » ; une mise en situation qui est inhabituelle dans ce type d'études. Cela demande une attention particulière. Le temps de réponse peut s'allonger. De plus, les répondants peuvent se sentir « jugés » sur leurs connaissances et leur pratique. La neutropénie fébrile en ambulatoire étant rare, il est normal que les médecins généralistes ne connaissent pas toutes les particularités de cette prise en charge.

Si la plupart des questions fermées ont un taux de réponse très satisfaisant, les questions ouvertes sont moins complètes. Ces questions ont souvent des réponses imprécises ou pas de réponse. La question 7 est un bon exemple (*Question 7 : Quels sont les 2 examens paracliniques ambulatoires indispensables chez ce patient en aplasie fébrile sans signe de gravité ?*). Cette question aurait pu être plus précise. On aurait pu proposer des réponses à choix multiple ou préciser qu'il s'agissait d'examens bactériologiques. J'ai souvent obtenu plus de deux réponses. J'ai dû interpréter les réponses en ajustant ce que l'on considérait comme une « bonne réponse ». Toutes les questions ouvertes sont donc affectées par cette interprétation.

Le questionnaire était réalisé sur le logiciel « Claroline » validé par la faculté. Nous avons eu quelques retours critiquant le logiciel, surtout sur smartphone. Le questionnaire était plus facilement réalisable sur ordinateur. Le recrutement a pu être affecté.

#### 4.1.4 Population étudiée

Les médecins généralistes ruraux étaient peu représentés. Leur effectif était deux fois moins important que ceux des médecins semi ruraux et de ville. C'est un biais d'échantillonnage.

## 4.2 Analyse des résultats

### 4.2.1 Concernant l'objectif principal de l'étude

Nous voulions faire un état des lieux sur la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Nous recherchions les freins et les points à développer pour faciliter cette prise en charge par les médecins généralistes.

Nous allons réaliser notre exposé en deux parties distinctes : les points à conserver et/ou consolider et les points à développer et/ou préciser.

#### *a) Les points à conserver et/ou à consolider*

- ✓ L'évaluation du degré d'urgence.

Toute fièvre chez un patient neutropénique est une urgence. Le cas clinique décrivait un patient avec une leucémie aiguë myéloïde, sans comorbidité, très entouré, conservant une bonne autonomie malgré une neutropénie chronique post chimiothérapie. Le patient se plaignait seulement de fièvre. Les médecins généralistes évaluent parfaitement le degré d'urgence avec 99% de bonne réponse. Ils privilégient une prise en charge ambulatoire à 95%. C'est une très bonne base pour développer la prise en charge ambulatoire.

- ✓ Particularité de l'examen clinique du patient avec une neutropénie fébrile.

L'examen clinique du patient avec une neutropénie fébrile doit s'attarder sur l'examen cutané et ORL. L'examen cutané a été bien cité avec 38% des réponses. C'est la première réponse. Les médecins généralistes ont de bons réflexes car les infections sur cathéters et périnée sont très fréquentes chez ces patients.

✓ L'orientation du patient

Malgré la méconnaissance du score de MAASC (98 %), la très grande majorité des médecins généralistes ont préféré une prise en charge ambulatoire chez ce patient neutropénique avec un examen clinique normal (94%). C'est très positif pour développer la prise en charge extrahospitalière. L'absence de signe clinique n'effraie pas les médecins généralistes pour continuer une prise en charge ambulatoire.

✓ Les conseils à développer

Les conseils à délivrer aux patients neutropéniques traités en ambulatoire sont majoritairement cités. Les médecins généralistes pensent bien aux conseils comme « la consultation si aggravation des symptômes » ou « la réévaluation de la fièvre » avec 93 et 89 % des réponses. La consultation à 72h est obligatoire dans cette prise en charge ambulatoire. Elle a été citée par 79 % des médecins. Les médecins généralistes s'assurent du bon déroulement de la prise en charge avec cette consultation de contrôle à 72h.

✓ Orientation après 72h de fièvre malgré l'antibiothérapie

Aucun des médecins interrogés n'a continué la prise en charge ambulatoire chez ce patient neutropénique qui présente de la fièvre à 72h. La situation requière un approfondissent hospitalier en urgence et les médecins l'ont compris. Pour l'orientation, la majorité des médecins préfèrent une hospitalisation en hématologie (71%). Peu de médecins ont muté le patient aux urgences sans préciser l'hospitalisation en hématologie (16 %). D'ailleurs, aucun médecin rural n'a proposé un passage aux urgences. Les médecins généralistes veulent éviter les urgences. Ils préfèrent discuter directement avec le service hospitalier et s'assurer de la suite de la prise en charge.

✓ L'infection sur voie veineuse centrale

Sur cette question, les médecins généralistes ont les bons réflexes. Plus de 95 % vont chercher à hospitaliser leurs patients s'il existe un point d'appel infectieux au niveau de leur cathéter central. D'ailleurs, 77,1% d'entre eux cherchent à hospitaliser directement leur patient dans le service approprié, sans un passage aux urgences. Il faut continuer sur cette idée d'un échange direct entre le généraliste et le spécialiste pour organiser une hospitalisation dans ce contexte.

✓ En aparté : L'infection pulmonaire

Les infections pulmonaires représentent la principale complication infectieuse chez les patients atteints d'un cancer. Ces infections sont très fréquentes mais elles ne sont pas caractéristiques de la neutropénie fébrile. A la question 2, « l'examen pulmonaire » a été cité par 32% des médecins et la radiographie pulmonaire a été mentionnée par 14% des médecins à la question 7. Ces deux réponses témoignent de la sensibilité des médecins généralistes pour ce risque infectieux. Les praticiens sont habitués à rechercher une éventuelle pneumopathie chez ce type de patients.

*b) Les points à développer et/ou préciser*

✓ L'examen ORL

L'examen ORL a été cité seulement par 14 % des médecins généralistes dans la question sur les particularités de l'examen clinique chez un patient avec une neutropénie fébrile ce qui représente un taux assez faible. Les voies aériennes supérieures et la sphère buccale sont des portes d'entrées aux infections, surtout celles à streptocoque. Le risque d'infection locale et de dissémination sanguine sont importants. L'examen de la sphère ORL est simple et rapide à réaliser. Cet examen doit être précis. Mais il n'est pas systématique chez ce type de patients. Un rappel sur son importance peut être intéressant car tout point d'appel peut se transformer rapidement en une infection bien plus grave, comme une septicémie ou une cellulite faciale.

### ✓ Les examens paracliniques

A la question 7 et les examens paracliniques à réaliser dans une situation de neutropénie fébrile, les résultats sont très variés. Les « hémocultures » et « l'ECBU » sont les deux examens obligatoires. Ce sont les deux premières réponses mais leur répartition (19% et 25%) reste assez faible.

Les nombreuses réponses du type NFP (19 %) et CRP (10%) prouvent qu'il faut améliorer l'exploration paraclinique. Ici, la NFP et la CRP ne sont pas primordiales. Ces examens peuvent orienter le médecin vers une étiologie inflammatoire et définir la profondeur de la neutropénie du patient, mais ils restent inutiles pour la prise en charge immédiate. Ils n'explorent pas l'agent infectieux qui peut être responsable de la fièvre. De plus, la CRP a peu de spécificité dans cette situation. Des hémocultures et une ECBU positives rendront la prise en charge plus simple car le praticien aura une documentation à traiter. Pour développer la prise en charge ambulatoire, il faut donc sensibiliser les médecins sur la réalisation de ces deux examens paracliniques en urgence.

### ✓ L'antibiothérapie

Il s'agit d'un des principaux points à améliorer dans la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Seulement 6% des médecins interrogés ont préconisé la bonne antibiothérapie par Amoxicilline/ Acide clavulanique et Ciprofloxacine. 30 % des médecins n'ont pas proposé d'antibiothérapie et 54 % ont introduit une monothérapie, insuffisante chez ces patients.

Cette antibiothérapie, même simple, semble peu connue ; 93 % de médecins ne connaissent pas ces recommandations.

Il faut préciser l'antibiothérapie aux médecins généralistes et pour cela, il existe plusieurs pistes :

- L'antibiothérapie pourrait être facilement recherchée sur les outils d'aide à la prescription.
- Le médecin spécialiste pourrait préciser, dans les courriers adressés au médecin généraliste qu'en cas de fièvre, telle antibiothérapie pourrait être introduite.
- Un organigramme pourrait être diffusé avec l'antibiothérapie précise.

### ✓ L'arrêt de l'antibiothérapie à 72h

Malgré des examens clinique et bactériologique normaux, plus de la moitié (54 %) des médecins généralistes continuent l'antibiothérapie après 72h. La première raison évoquée pour la poursuite de l'antibiothérapie est la durée. Il semblerait que les médecins généralistes ne soient pas à l'aise avec la durée de 72h. Les médecins considèrent ne pas traiter suffisamment. L'arrêt précoce de l'antibiothérapie pourrait laisser place à un nouvel épisode fébrile. Mais chez un patient avec une neutropénie fébrile, l'antibiothérapie n'est pas courante. Elle est probabiliste à large spectre pour couvrir une éventuelle infection en attendant les résultats des documentations bactériennes, l'arrêt de la fièvre et la sortie de neutropénie. Beaucoup de médecins ne veulent pas arrêter l'antibiothérapie sans connaître l'origine de la fièvre. Ils souhaitent renouveler les examens. Mais dans 60 % des cas de neutropénie fébrile, on ne retrouve ni le germe ni le foyer infectieux (36)

Dans une future diffusion des recommandations , il semble essentiel de préciser la durée de l'antibiothérapie. Il faut rassurer les médecins généralistes sur l'arrêt de l'antibiothérapie. Une simple phrase pour expliquer le faible risque de complication pourrait aider les médecins dans la prise en charge : « Si le patient n'est plus fébrile, asymptomatique et si son taux de PNN est supérieur à 0,5G/L après 48/72h, l'antibiothérapie peut être arrêtée. »

#### ✓ Les antalgiques

94,7 % des médecins prescrivent du paracétamol si le patient présente des céphalées. Malheureusement, de par ses propriétés antipyrétiques, le paracétamol dissimule la fièvre qui est souvent le seul symptôme à surveiller durant la prise en charge. Il faut préciser à la fois au patient et à son médecin généraliste qu'il faut privilégier le tramadol en cas de douleurs. Cela devra être précisé à l'avenir.

#### ✓ Les conseils

Les conseils d'hygiène ont été rappelés dans 44% des cas. Il faut plus sensibiliser les médecins généralistes du risque d'infection accru par contagiosité et par manque d'hygiène chez les patients neutropéniques.

➤ Résumé

L'objectif principal était de faire l'état des lieux de la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Elle est actuellement **incomplète**.

Plusieurs points sont à conserver :

- **L'orientation des patients** : les médecins généralistes privilégient une prise en charge ambulatoire. Même s'ils ne connaissent pas les recommandations et le score de MAASC, ils évitent les urgences.
- **Le degré d'urgence est respecté**. Au début des symptômes ou à la réévaluation à 72h et sur l'**infection du cathéter**, les médecins généralistes sont très alertes.

D'autres points sont à améliorer :

- **L'examen clinique** doit être plus **systématique**. L'examen ORL doit être réalisé en plus de l'examen cutané et pulmonaire.
- Il faut parler d'examens **paracliniques bactériologiques** pour qu'ils deviennent plus automatiques. Les hémocultures et l'ECBU sont, si possible, systématiques.
- **Les conseils** à délivrer doivent être **renforcés**, surtout ceux sur l'hygiène.
- **L'antibiothérapie** doit être **écourcée**. Il faut rassurer le médecin généraliste à propos de cette courte durée d'antibiothérapie.

Deux points sont à revoir :

- **L'antibiothérapie par Amoxicilline/ Acide clavulanique et Ciprofloxacine** doit être **généralisée**. En cas de doute, les médecins doivent avoir accès facilement à cette donnée.
- **Les antalgiques antipyrétiques** doivent être évités. Le tramadol doit être mis en avant.

#### 4.2.2 Concernant les connaissances des recommandations, leur application et les limites

##### *a) Des recommandations méconnues*

Ces recommandations sont méconnues par les médecins généralistes. Le score de MASCC est connu par seulement 2 % des médecins de notre échantillon. Lorsque nous avons résumé les recommandations, seulement 7 % connaissaient cette prise en charge de la neutropénie fébrile. Pour finir, seulement 14 % des médecins interrogés ont précisé que le risque d'infection fongique était important après 72h d'antibiothérapie.

Il faut donc améliorer la diffusion de ces recommandations. Cette patientèle est assez rare mais cette prise en charge ambulatoire représente une alternative intéressante à la prise en charge hospitalière. Les médecins généralistes doivent prendre connaissance de cette pratique, d'autant plus qu'ils risquent d'être confrontés de plus en plus à cette situation

##### *b) Une application en médecine générale validée*

C'est le gros point positif de cette étude. La grande majorité des médecins généralistes approuvent ces recommandations et ceci dans tous les modes d'exercices. 92 % des sondés considèrent les recommandations sur la prise en charge de la neutropénie fébrile applicables en ambulatoire. Le score de MASCC est applicable pour 86 % des médecins.

Les médecins généralistes sont réceptifs à cette prise en charge. Elles ne semblent pas les réfréner. La méconnaissance de ces recommandations apparaît comme la principale limite. Si ces recommandations étaient plus diffusées, les médecins généralistes pourraient plus facilement les appliquer. C'est une bonne base pour diffuser, développer et appliquer cette prise en charge.

Les médecins généralistes se plaignent souvent des heures d'ouvertures et des distances entre leurs cabinets et les laboratoires, surtout en zone rurale. La disponibilité des laboratoires est très variable. Sur ce point, on ne trouvera pas de solution pour réaliser les hémocultures plus facilement.

Les médecins généralistes ont avancé le problème de l'infirmière libérale. Si l'examen est réalisé au domicile ou au cabinet, l'infirmière doit faire plusieurs allers/retours dans la journée.

Si l'infirmière est disponible, elle doit aller chercher les tubes au laboratoire, contrôler la fièvre du patient, réaliser la prise de sang, et revenir au laboratoire. C'est long. La durée peut s'allonger si l'infirmière fait d'autres visites à domicile durant cette période.

J'ai contacté le docteur Frezet, biologiste chez Dyomedeia. Dans son laboratoire, les hémocultures sont possibles. La majorité des hémocultures sont réalisées dans les établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), au cours d'une hospitalisation à domicile (HAD) et dans le cadre d'un suivi d'un patient oncologique qui sort d'hospitalisation. Les médecins généralistes demandent très rarement une hémoculture à visée diagnostic. De plus, les résultats sont contaminés le plus souvent. Les médecins généralistes ne savent pas exploiter les résultats et finissent par envoyer le patient aux urgences.

Selon lui, pour obtenir des résultats fiables, il faut convoquer le patient au laboratoire ou réaliser l'examen au cabinet directement par une infirmière. Dans ces conditions, il n'y a aucun problème pour réaliser les hémocultures sur le cathéter central et en périphérie. Mais si le médecin passe par l'infirmière à domicile, les résultats seront rarement exploitables.

Le plus simple est donc d'envoyer directement le patient au laboratoire. La solution peut être de créer un réseau de soin privilégié. Le médecin généraliste pourrait connaître quels sont les laboratoires qui réalisent les hémocultures. Il préviendrait le laboratoire en cas de besoin et enverrait directement le patient fébrile au laboratoire. Si le patient n'a plus de fièvre, il conseillera qu'au prochain pic fébrile, le patient aille au directement au laboratoire.

Un autre frein à la prise en charge ambulatoire de la neutropénie fébrile est la relation ville/hôpital. 81,3 % des médecins considèrent qu'il faut l'améliorer. Il s'agit d'une prise en charge complexe avec ses particularités. La relation directe entre le médecin spécialiste et le médecin généraliste est à travailler au quotidien.

➤ Résumé

Les médecins généralistes sont prêts à appliquer les recommandations, mais leur manque de connaissances à ce sujet est un frein. Ils sont **prêts** pour débiter ce type de prise en charge. Mais cela nécessite une **amélioration de la relation ville/hôpital**. Il faut peut-être **améliorer la diffusion** de ces recommandations via les médecins spécialistes. Mais pour cela, **les hémocultures en ambulatoire doivent être moins difficile à réaliser**.

#### 4.2.3 Concernant le bon usage des antibiotiques

Sur ce thème, les résultats sont mitigés. Le tableau de la neutropénie fébrile sans point d'appel clinique met les médecins en difficulté.

##### *a) L'antibiothérapie sans point d'appel infectieux*

La question 9 demandait quelle était l'antibiothérapie à introduire chez un patient avec une neutropénie fébrile en ambulatoire. Seulement 6% des médecins connaissait la bonne réponse (Amoxicilline/ Acide clavulanique et Ciprofloxacine). 15% ont proposé une bi-antibiothérapie par bêta lactamine et fluoroquinolone et 54 % ont proposé une monothérapie.

La très grande majorité des médecins proposent un traitement *per os*. La neutropénie fébrile sans point d'appel infectieux n'est pas un motif pour une antibiothérapie injectable. C'est une bonne base pour développer ce mode d'administration en ambulatoire.

Ensuite, un rappel du spectre bactérien responsable des infections chez ces patients neutropéniques peut être utile. Il faut mentionner les risques d'infections à BGN, le développement des infections à BGP et l'importance d'avoir une activité anti *Pseudomonas aeruginosa*. L'antibiothérapie *per os* doit être la plus large et la plus rapide possible. Il faudra préciser pourquoi on choisit cette antibiothérapie dans les futures diffusions pour améliorer sa connaissance.

La question 12 proposait un arrêt de l'antibiothérapie si le patient n'a plus de fièvre, pas de documentation bactérienne positive et si son taux de PNN est supérieur à 0,5 G/L. Plus de la moitié des médecins (54 %) ne souhaitaient pas stopper le traitement.

Selon eux, l'antibiothérapie était trop courte. Elle risquait d'accroître les antibiorésistances si elle s'arrêtait précocement. Il faut plus sensibiliser les médecins sur l'intérêt de l'antibiothérapie et plus précisément chez ces patients neutropéniques. Le patient est immunodéprimé. Il nécessite une antibiothérapie probabiliste en urgence. Cette antibiothérapie protège d'une possible infection. C'est le risque le plus important chez ces patients oncologiques. Mais la fièvre peut avoir une autre étiologie.

Si les examens bactériologiques ne retrouvent pas des documentations positives, pourquoi garder l'antibiothérapie ? On ne sait pas ce que l'on traite. Il semble plus judicieux de reprendre une antibiothérapie si le patient, sorti de neutropénie, présente une nouvelle fièvre et un examen clinique plus bruyant. De plus, contrairement aux idées reçues, plus l'arrêt de l'antibiothérapie est précoce, plus le risque de développer une antibiorésistance est bas. Aujourd'hui, l'antibiorésistance est croissante. Le risque de développer une bactérie à BétaLactamases à spectre Élargi (BLSE ) ou une résistance aux quinolones pourrait être grave chez ces patients. On peut comprendre la méfiance des médecins généralistes pour arrêter l'antibiothérapie chez ces patients à risque, mais lorsqu'on évalue la balance bénéfice/ risque, il est plus raisonnable de stopper rapidement toute antibiothérapie.

*b) L'antibiothérapie s'il y a une documentation bactérienne positive*

La durée de l'antibiothérapie pose également problème à la question 13. 68,2% des médecins généralistes ont respecté une antibiothérapie d'une durée classique si on obtenait une ECBU positive chez ce patient neutropénique. Mais 25,3% préfèrent une durée d'antibiothérapie plus longue que celle recommandée. La prise en charge d'une infection documentée chez un patient neutropénique doit être la même que chez tout autre patient. Il n'y a pas de différence. Une documentation positive diminue le risque de complication. Il n'y a aucune raison de « sur traiter » car il s'agit d'une antibiothérapie efficace. On connaît la cause de la fièvre. Il faut continuer à sensibiliser les médecins généralistes sur le bon usage des antibiotiques et réduire leurs prescriptions et leur durée.

➤ Résumé

**La durée de la bi antibiothérapie doit être détaillée.** Il faut expliquer les raisons de l'arrêt de l'antibiothérapie pour **rassurer** les médecins généralistes.

Elle doit peut être préciser brièvement les germes à couvrir.

En cas de documentation positive, il faut renforcer l'idée **qu'une antibiothérapie classique est suffisante** chez ces patients neutropéniques.

### 4.3 Proposition pour développer la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire

#### 4.3.1 Améliorer les relations entre la médecine libérale et la médecine hospitalière et la diffusion des recommandations

81,3 % des médecins interrogés pensent que la prise en charge de la neutropénie fébrile nécessite une amélioration de la relation ville/ hôpital. Il faut améliorer la connaissance de ces recommandations en médecine libérale. Cette prise en charge doit être généralisée puis diffusée par les médecins hospitaliers.

Pour améliorer la diffusion, les courriers peuvent être utilisés. Pour les patients qui subissent une chimiothérapie neutropénisante et dont la fièvre peut être prise en charge en ambulatoire, les courriers pourraient détailler cette pratique. Une fiche explicative pourrait accompagner les comptes rendus de sortie ou les courriers de suivi.

Une partie des courriers pourrait être dédiée à cette problématique. Comme il est de coutume, en fin de compte rendu, il sera précisé si le patient a eu une allergie ou une antibiothérapie au cours de l'hospitalisation. Dans les comptes rendus d'hématologie ou d'oncologie, il serait intéressant de rajouter si le patient peut être pris en charge en ambulatoire en cas de fièvre. Cela pourrait rassurer le médecin généraliste mais également le patient. Néanmoins, il faudra toujours stipuler que le spécialiste doit être tenu au courant de l'évolution du patient. Cela améliorera facilement la qualité de vie du patient et évitera un passage aux urgences. En cas de fièvre, le patient sera moins inquiet même si l'évaluation médicale est obligatoire

Il faut améliorer la relation directe entre les médecins spécialistes et les médecins généralistes. Les courriers sont parfois longs à recevoir. Certains médecins généralistes se plaignent d'avoir plusieurs semaines de retard sur le suivi de leur patient. Les comptes rendus électroniques pourraient améliorer ces délais mais il faut d'abord les développer.

Il existe des hotlines téléphoniques. Elles permettent de joindre rapidement un spécialiste. Les médecins généralistes encouragent ce moyen de communication. Ils reconnaissent la rapidité de prise en charge qui suit la découverte d'une lésion tumorale ou une anomalie sur l'hémogramme. Mais ces hotlines ne sont pas égales dans toute la région.

De plus, aux Hospices Civils de Lyon (HCL), la hotline d'hématologie est disponible pour les nouveaux patients uniquement et n'est pas pensée pour suivre les patients. Il faut contacter directement l'hématologue référent. Il serait intéressant de réfléchir sur une deuxième hotline pour suivre les patients qui pourraient être prise en charge en ambulatoire. Elle serait précisée sur les fiches explicatives ou les courriers des patients concernés. Un médecin spécialiste hospitalier pourrait discuter directement de la prise en charge avec le médecin généraliste. Il est parfois difficile de joindre directement le médecin référent de chaque patient.

#### 4.3.2 Mobiliser les médecins généralistes

Chez les patients oncologiques, le suivi se fait par un oncologue ou un hématologue référent. Les patients se dirigent préférentiellement vers leur spécialiste en cas de complication. D'ailleurs, plusieurs services conseillent à leurs patients de les joindre directement en cas de complication. Ils délivrent des consignes, souvent orales, qui peuvent être mal comprises par les patients. En effet, les patients peuvent parfois mal évaluer le degré d'urgence d'une complication comme la neutropénie fébrile.

Il faut donc pleinement mobiliser les médecins généralistes dans le projet de soin de ces patients.

- Ils peuvent orienter les patients vers le spécialiste ou préférer une prise en charge ambulatoire.
- Les échanges par courrier/mail peuvent se multiplier.
- L'hôpital peut organiser des formations médicales continues.
- Les médecins généralistes pourraient participer plus régulièrement aux réunions de concertation pluridisciplinaire.

L'étude nous a prouvé que les médecins généralistes sont prêts pour réaliser cette prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire.

#### 4.3.3 Développer les formations médicales continues

Pour mobiliser les médecins généralistes sur cette question, il faut d'abord les former. Cette prise en charge est complexe et comporte de nombreuses particularités. Il existe des points à améliorer et des points à renforcer. Mais tout cela pourrait être expliqué au cours d'une formation médicale continue organisée par les services d'hématologie ou d'oncologie. Ces recommandations pourraient faire partie d'une formation sur les complications les plus fréquentes en ambulatoire : les risques thromboemboliques, les nausées et les vomissements, la confusion et la neutropénie fébrile.

Il s'agirait de présenter dans quelle condition peut se réaliser une prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Sur quels critères elle est réalisable : faire connaître le score de MASCC, l'antibiothérapie à introduire et les examens à réaliser. Il serait également intéressant de faire un rappel sur le bon usage des antibiotiques.

#### 4.3.4 Développer des outils d'aides à la prise en charge

##### ➤ Les aides sur internet et sur le logiciel

Le site internet antibioclics® est très utilisé par les médecins généralistes, C'est un outil d'aide à la prescription d'antibiotiques. Ce site ne mentionne pas la neutropénie fébrile. Si elle était visible sur le site, cela permettrait d'améliorer la prise en charge. Cette proposition pourrait être demandée auprès des développeurs du site internet.

On peut également effectuer le score de MASCC facilement via le site internet : <http://medicalcul.free.fr/mascc.html>. Ce site peut être plus diffusé.

Au cabinet, les dossiers médicaux sont très majoritairement informatisés. Il est possible de mettre des rappels comme la date du dernier frottis ou de la dernière coloscopie. Il serait pratique de spécifier si le patient est à risque d'immunodépression. Le médecin généraliste pourrait adapter son traitement et surtout son antibiothérapie.

### ➤ L'organigramme

C'est un moyen simple et rapide pour diffuser les recommandations. Un organigramme peut résumer et simplifier une prise en charge complexe. Il serait remis aux médecins généralistes au cours d'une formation médicale continue. Un organigramme papier pourrait aussi accompagner les courriers de suivi ou être accessible sur internet.

L'organigramme pourrait se baser sur les données de cette étude. Il devra prendre en compte les craintes et les limites de la médecine ambulatoire. Les médecins généralistes doivent obtenir les consignes les plus précises possibles. Ils pourront réaliser une prise en charge extrahospitalière de la neutropénie fébrile en étroite collaboration ville/ hôpital.

Un exemple d'organigramme a été réalisé (Annexe 3). C'est une ébauche qui pourra être discutée avec les services d'hématologie et d'oncologie pour trouver la forme idéale

## V. Conclusion

La prise en charge de la neutropénies fébrile en ambulatoire est possible. Les médecins généralistes sont réceptifs à ces recommandations et semblent prêts pour les appliquer au cabinet. Seule la méconnaissance des recommandations a limité le développement de cette pratique. Beaucoup de médecins généralistes ont découvert les recommandations au cours de l'étude. Mais malgré cette découverte, la prise en charge de la neutropénie fébrile peut déjà se baser sur certaines pratiques actuelles. Il faudra néanmoins développer les particularités de cette prise en charge dans une future diffusion de ces recommandations.

Les pratiques actuelles sont incomplètes. Dans l'étude, il est intéressant de constater que les médecins généralistes privilégient déjà une prise en charge ambulatoire chez un patient neutropénique à faible risque de complications. Ils n'ont pas de difficulté pour orienter ce type de patients en cas de signe de gravité ou de risque de complications. Cette étude a également permis de mettre en relief les points à développer : l'examen clinique, le score prédictif de MASCC, l'antibiothérapie et sa durée, les conseils à délivrer, les examens paracliniques à réaliser et leurs limites.

L'idée est alors de créer un moyen simple et facilement diffusable pour développer la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Mais elle doit être effectuée en étroite coordination ville/hôpital pour éviter tous les risques. Cette relation doit s'améliorer par des échanges plus nombreux et des formations plus fréquentes. Un organigramme peut être un outil fiable pour organiser cette prise en charge dans les meilleures conditions.

Nous avons développé un prototype pour faciliter la prise en charge ambulatoire. Il pourra être modifié, adapté et validé par les services d'hématologie puis diffusé auprès des médecins généralistes. Ultérieurement, il pourra être développé avec les services d'oncologie.

Ainsi, il serait possible d'améliorer la qualité de vie des patients oncologiques. En se basant sur l'organigramme, lors d'un épisode de neutropénie fébrile, une prise en charge ambulatoire pourra être proposée par le médecin généraliste, en toute sécurité.



Nom, prénom du candidat : VALERO Juris

## CONCLUSIONS

La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire est possible. Les médecins généralistes sont réceptifs à ces recommandations et semblent prêts pour les appliquer au cabinet. Seule la méconnaissance des recommandations n'a pas pu développer cette pratique. Beaucoup de médecins généralistes ont découvert les recommandations au cours de l'étude. Mais malgré cette découverte, la prise en charge de la neutropénie fébrile peut déjà se baser sur certaines pratiques actuelles. Il faudra néanmoins développer les particularités de cette prise en charge dans une future diffusion de ces recommandations.

Les pratiques actuelles sont incomplètes. Dans l'étude, il est intéressant de constater que les médecins généralistes privilégient déjà une prise en charge ambulatoire chez un patient neutropénique à faible risque de complications. Ils n'ont pas de difficulté pour orienter ce type de patient en cas de signe de gravité ou de risque de complications. Cette étude a également permis de mettre en relief les points à développer : l'examen clinique, le score prédictif de MASCC, l'antibiothérapie et sa durée, les conseils à délivrer, les examens paracliniques à réaliser et leurs limites.

L'idée est alors de créer un moyen simple et facilement diffusible pour développer la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Mais elle doit être effectuée en étroite coordination ville/hôpital pour éviter tous les risques. Cette relation doit s'améliorer par des échanges plus nombreux et des formations plus fréquentes. Un organigramme peut être un outil fiable pour organiser cette prise en charge dans les meilleures conditions.

Nous avons développé cet outil pour faciliter la prise en charge ambulatoire. Il pourra être modifié, adapté et validé par les services d'hématologie puis diffusés auprès des médecins généralistes. Ulérieurement, il pourra être développé avec les services d'oncologie.

Ainsi, il serait possible d'améliorer la qualité de vie des patients oncologiques. En se basant sur l'organigramme, lors d'un épisode de neutropénie fébrile, une prise en charge ambulatoire pourra être proposée par le médecin généraliste, en toute sécurité.

**Le Président de la thèse,**  
Pr Ader Florence

Professeur Florence ADER  
MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES  
HOSPICES CIVILS DE LYON  
GHN - Hôpital de la Croix Rousse  
69317 LYON cedex 04  
RPPS 10001692277

**Vu :**  
Pour le Président de l'Université,



  
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est  
Professeur Gilles RODE  
Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 03 JUN 2019



## VI. Bibliographie

1. Vignot S, Varin D, Romand-Monnier P, Vignot M, Solub D. Suivi des patients atteints de cancer : interactions ville-hôpital et implication du médecin traitant. 2019;9.
2. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 21 août 2014;124(8):1251-8.
3. Société française d'hématologie. *Hématologie*. Elsevier Masson; 2018. 400 p.
4. [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/143\\_neutropenies\\_agranulocytoses.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/143_neutropenies_agranulocytoses.pdf).
5. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3199-212.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mars 2002;34(6):730-51.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. févr 1966;64(2):328-40.
8. Ledoux M-P, Herbrecht R. Infections en hématologie. Neutropénies fébriles et infections bactériennes. <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/data/traites/sa/13-51300/>. 21 avr 2017;
9. Merad-Taoufik M. Neutropénie fébrile aux urgences. *Journal Européen des Urgences*. mars 2007;20(1):37-42.
10. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. mai 1975;135(5):715-9.
11. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004;39:S32-37.
12. Bodey GP. Infections in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*. juin 1975;2(2):89-128.
13. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. sept 1999;29(3):490-4.
14. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Étiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles. *La Presse Médicale*. avr 2004;33(7):460-6.

15. Sund-Levander M, Grodzinsky E. Assessment of body temperature measurement options. *Br J Nurs*. 12 sept 2013;22(16):942, 944-50.
16. Wu C-W, Wu J-Y, Chen C-K, Huang S-L, Hsu S-C, Lee MG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. oct 2015;23(10):2863-72.
17. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson L-O, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol*. avr 2005;74(4):297-303.
18. Talcott JA. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Archives of Internal Medicine*. 1 déc 1988;148(12):2561-8.
19. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer*. juill 2006;14(7):763-9.
20. 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*. août 2000;18(16):3038-51.
21. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. août 2004;12(8):555-60.
22. Ahn S, Lee Y-S, Chun Y-H, Kwon I-H, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. août 2011;19(8):1151-8.
23. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer* ,mai 2013 ;21(5):1487-95.
24. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 1 sept 2016;27.
25. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 10 févr 2015;33(5):465-71.
26. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol*. mars 2017;19(3):386-95.

27. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. janv 2019;21(1):75-86.
28. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
29. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy Th, Ghandour Ch, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Annals of Oncology*. juill 1991;2(7):485-7.
30. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 20 févr 2013;31(6):794-810.
31. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Zanetti G, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 29 juill 1999;341(5):312-8.
32. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales: préparation ECN : tous les items d'infectiologie*. Paris : Alinéa plus; 2017.
33. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect*. avr 2009;58(4):299-307.
34. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2014;58(7):3799-803.
35. neutropenies-febriles-ader-duciv-lyon-2017.
36. Lafaurie M. Neutropénie fébrile : le traitement ambulatoire est-il possible ? *Revue du praticien*. févr 2017;67(2):197-204.
37. Freyer G, Scotte F, Borget I, Bruyas A, Vainchtock A, Chouaid C. Hospitalisations pour neutropénie fébrile chimio-induite en France en 2010–2011 : impact clinique et caractéristiques des patients à partir des données de la base PMSI. *Bulletin du Cancer*. juin 2016;103(6):552-60.
38. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 21 juin 2005;142(12 Pt 1):979-95.

- 39 Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal With Meta-Analysis of the Addition of Gram-Positive Prophylaxis to Fluoroquinolone in Neutropenic Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 15 nov 2003;21(22):4127-37.
40. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med*. 8 sept 2005;353(10):1052-4.

## VII. Annexes

### Annexe 1 : Mail envoyé aux médecins généralistes

Bonjour,

L'URPS Médecins Auvergne Rhône-Alpes a mis en place une [aide logistique](#) auprès des internes en médecine générale d'Auvergne Rhône-Alpes pour réaliser leur travail de thèse.

Dans ce cadre, nous vous adressons ci-dessous la demande de Joris VALERO pour répondre à leur questionnaire relatif :  
« **Prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire** ».

Nous vous incitons à y répondre.

L'URPS Médecins AuRA soutient cette action des départements de médecine générale des différentes facultés de la région mais qui sont seuls garants de la qualité des travaux menés.

Cordialement,

Vous bénéficiez, en vertu de la Loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, modifiée par la loi du 6 août 2004, d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition sur les données personnelles collectées qui vous concernent. Vous pouvez exercer ces droits directement par mail : [urps@urps-med-aura.fr](mailto:urps@urps-med-aura.fr) ou par courrier adressé à : URPS Med AuRA 20 Rue Barrier 69006 LYON. Vous pouvez également vous opposer au traitement des données vous concernant.



Martine RANC  
[martine.ranc@urps-med-aura.fr](mailto:martine.ranc@urps-med-aura.fr)

URPS Médecins AuRA  
20, rue Barrier 69006 LYON - 04 72 74 02 75  
[urps@urps-med-aura.fr](mailto:urps@urps-med-aura.fr) / Site : [www.urps-med-aura.fr](http://www.urps-med-aura.fr)

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse en médecine générale je réalise une enquête sur **la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire**. Pour cela, j'ai réalisé un questionnaire sur internet.

L'objectif est de faire un état des lieux sur cette question. Il existe des recommandations méconnues. Leur application ont certaines limites en médecine générale. Il vous sera demandé votre avis et d'effectuer un cas clinique.

Ce questionnaire dure entre 5 et 7 minutes. Si vous pouviez prendre ce temps, cela m'aiderait grandement dans la réalisation de mon travail.

Vous trouverez ci-joint le lien : [https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/ujm\\_exercice/2496483#/overview](https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/ujm_exercice/2496483#/overview)

Je vous remercie par avance pour vos réponses.

Joris VALERO  
[jorisvalero.med@gmail.com](mailto:jorisvalero.med@gmail.com)  
06 85 29 41 61

## Annexe 2 : Questionnaire internet

The screenshot shows a web interface for 'Claroline Connect - Université Lyon1'. The main content area displays a questionnaire titled 'La neutropénie fébrile: la prise en charge ambulatoire est elle possible?'. The questionnaire text is as follows:

**La neutropénie fébrile: le traitement ambulatoire est-il possible?**

Thèse de médecine générale: Joris VALERO & Dr Marie BALSAT (Directrice de Thèse)

Nous réalisons une enquête de pratique. Il existe des recommandations pour traiter un patient qui présente une neutropénie fébrile à faible risque de complication en ambulatoire. Mais ces recommandations sont parfois méconnues. Il s'agit d'une situation complexe que les médecins généralistes risquent d'affronter de plus en plus.

Nous vous proposons un rapide QCM, basé sur les données actuelles. De cette étude pourra découler le développement d'un organigramme facilitant la prise en charge de ces patients.

A green 'Commencer' button is located below the text.

The footer of the interface includes: Service ICAP Lyon 1 / Projet Claroline Connect réalisé avec le soutien financier de La Région Auvergne-Rhône-Alpes, Développé par (10.10.32) FR.

### Accord pour le recueil des données

**Voici la lettre d'information sur le recueil de données:**

[lettre-Information.docx](#)

En cochant la case "oui", j'atteste :

- Avoir été informé au préalable que l'étude à laquelle j'accepte de participer et dans le cadre de laquelle s'inscrit ce questionnaire nécessite le recueil de certaines données susceptibles de permettre mon identification et de constituer ainsi des données à caractère personnel au sens de la réglementation en vigueur.
- Avoir pris connaissance des finalités, des modalités de traitement et de mes droits vis-à-vis des données personnelles me concernant que je serai amené à fournir dans le cadre de cette étude.
- Donner mon consentement en vue du traitement des données à caractère personnel me concernant que je serai amené à fournir dans le cadre de cette étude.

Les données ne seront pas transmises et traitées en cas d'interruption de votre participation en cours de questionnaire, avant validation de l'envoi desdites données

Oui

Non

## Introduction

Quel est votre mode d'exercice?

Rural

Semi rural

Ville

Quels sont votre département et votre commune d'exercice?

## Question 1/15

Ce matin, Mr Durand, 62 ans, vous contacte par téléphone car il a de la fièvre. Vous suivez ce patient depuis 15 ans. Il s'agit d'un ancien instituteur, très entouré par sa famille qui n' a pas de comorbidité. Le patient est sous chimiothérapie depuis 6 mois pour une leucémie aiguë myéloïde. Actuellement sous VIDAZA sous cutanée, il est traité une semaine tous les 28 jours. Il est donc neutropénique chronique. Malgré son hémopathie, le patient conserve une bonne autonomie. Mr Durand ne se plaint pas de symptôme particulier mais il vous explique son inquiétude devant cette fièvre. Que proposez-vous à ce patient (une seule réponse)?

Une consultation aux urgences

Une consultation le jour même selon vos disponibilités

Une visite à domicile en urgence

Un rendez-vous rapide dans la semaine

### Question 2/15

Le patient vient au cabinet accompagné de sa femme. Il a 38,8 °C et n' a aucun signe de gravité. Vous réalisez un examen clinique minutieux à la recherche d'une porte d'entrée infectieuse en vous attardant plus particulièrement sur (une seule réponse possible):

- L' examen ORL
- L' examen cutané (périnée, cathéter)
- L' examen cardiaque
- L'examen pulmonaire
- L' examen urinaire

### Question 3/15

Avant de prendre une décision pour la suite de la prise en charge, vous calculez le score de MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Connaissez-vous ce score?

Oui

Non

### Question 4/15

L' examen clinique est normal. Le patient est asymptomatique. Le score de MASCC est à 24. La patient a donc un bas risque de complication. Envoyez-vous le patient aux urgences?

Oui

Non

Question 5/15

Voici le score de MASCC. Selon vous, peut on l'utiliser facilement en ambulatoire?

SCORE DE MASCC POUR IDENTIFIER LES PATIENTS NEUTROPÉNIQUES FÉBRILES À BAS RISQUE DE COMPLICATIONS MÉDICALES	
Paramètres	Valeur
Neutropénie sans ou avec très peu de symptômes*	5
Neutropénie avec symptômes modérés*	3
Pas d'hypotension artérielle (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire obstructive chronique**	4
Tumeur solide ou hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Patient venant consulter (non hospitalisé, infection communautaire)	3
Âge < 60 ans	2
Score maximal	26

**Tableau 1.** Un score  $\geq$  21 détermine que les patients sont à risque faible de complications.

\* Peu ou pas de symptômes : score de 5.

Symptômes modérés : score de 3.

Symptômes sévères : score de 0.

Les scores de 3 et 5 ne sont pas cumulatifs.

\*\* Bronchite chronique, emphysème, ou nécessité oxygénothérapie et/ou corticoïdes et/ou bronchodilatateurs au moment de l'épisode de neutropénie fébrile.

Oui

Non

Question 6/15

Si l'examen clinique avait trouvé un signe d'inflammation au niveau du cathéter central, qu'auriez-vous fait?

- Une mutation aux urgences.
- Une surveillance ambulatoire sous antibiothérapie
- Vous contactez son hématologue pour organiser une hospitalisation

Question 7/15

Quels sont les 2 examens paracliniques ambulatoires indispensables chez ce patient en aplasie fébrile sans signe de gravité ?



Question 8/15

Les hémocultures sont obligatoires chez ce patient. Mais avez vous déjà prescrit des hémocultures en ambulatoire?

Non

Oui

Avez-vous des difficultés pour demander des hémocultures en ambulatoire?

Non

Oui

Quelles difficultés rencontrez vous pour demander des hémocultures en ambulatoire?

Question 9/15

Quelle antibiothérapie introduisez-vous en urgence?

Question 10/15

Votre patient vous demande des antalgiques dans le cadre de céphalées en lien avec la fièvre. Quel traitement introduisez-vous dans ce contexte (Une seule réponse)?

- Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
- Paracétamol
- Corticoïdes
- Tramadol
- Aucun, il faut limiter une polymédication

Question 11/15

**Vous prévenez son hématologue et vous vous mettez d'accord pour une prise en charge extra-hospitalière ; quels sont vos conseils au patient dans les prochains jours (plusieurs réponses justes) ?**

- Réévaluation régulière de la fièvre
- Si aggravation clinique ou présence d'un nouveau symptôme, nouvelle consultation
- Nouvelle consultation obligatoire dans 72h
- Vous informez sur les soins quotidiens d'hygiène

Question 12/15

**Vous recevez le patient 72h après. Son examen clinique est normal. Il n'a plus de fièvre et son examen biologique ne retrouve plus de neutropénie ni de documentation bactérienne. Stoppez vous l'antibiothérapie?**

Oui

Non

**Pourquoi voudriez-vous continuer l'antibiothérapie ?**



### Question 13/15

Selon vous, si l'ECBU était revenu positif à 72h chez ce patient, un traitement ambulatoire aurait-il été possible?

Oui

Non

Quel aurait été votre antibiothérapie selon l'antibiogramme?

Une antibiothérapie d'une durée classique

Une antibiothérapie d'une durée plus longue

Une antibiothérapie à spectre large malgré une sensibilité précisée sur l'antibiogramme

### Question 14/15

D'après vous, si votre patient reste neutropénique avec une fièvre à 39°C après 72h d'antibiothérapie, quelle doit être la prise en charge?

Il doit être muté aux urgences

Une hospitalisation en hématologie est recommandée

La prise en charge ambulatoire est possible avec une nouvelle antibiothérapie

### Question 15/15

Chez les patients neutropéniques chroniques, à quel risque infectieux sont-ils exposés, surtout si les antibiotiques sont inefficaces après 72h ?



## Résumé

Pour finir, voici un résumé de la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire. Selon vous, sont elles facilement applicables?

Première étape : Évaluation des risques : Absence de signe de gravité, score de MASCC supérieur ou égal à 21, pas ou peu de comorbidité, durée de la neutropénie inférieure à 7 jours, cancer solide ou hémopathie à faible risque, bonne compréhension des consignes.

Deuxième étape : Examen clinique : S'il existe un point d'appel infectieux, on réalise une prise en charge standard. Il est souvent peu contributif, donc on introduit une antibiothérapie probabiliste.

Troisième étape : prise en charge en urgences : **Amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine + réalisation des hémocultures et de l'ECBU** +/- examens bactériologiques selon le point d'appel.

Quatrième étape : la réévaluation à 48h/72h. Si la fièvre est toujours présente et le patient est toujours en aplasie, une hospitalisation est recommandée. Si le patient n'est plus fébrile et sorti d'aplasie, on peut arrêter l'antibiothérapie.

Non

Oui

Connaissez vous ces recommandations?

Oui

Non

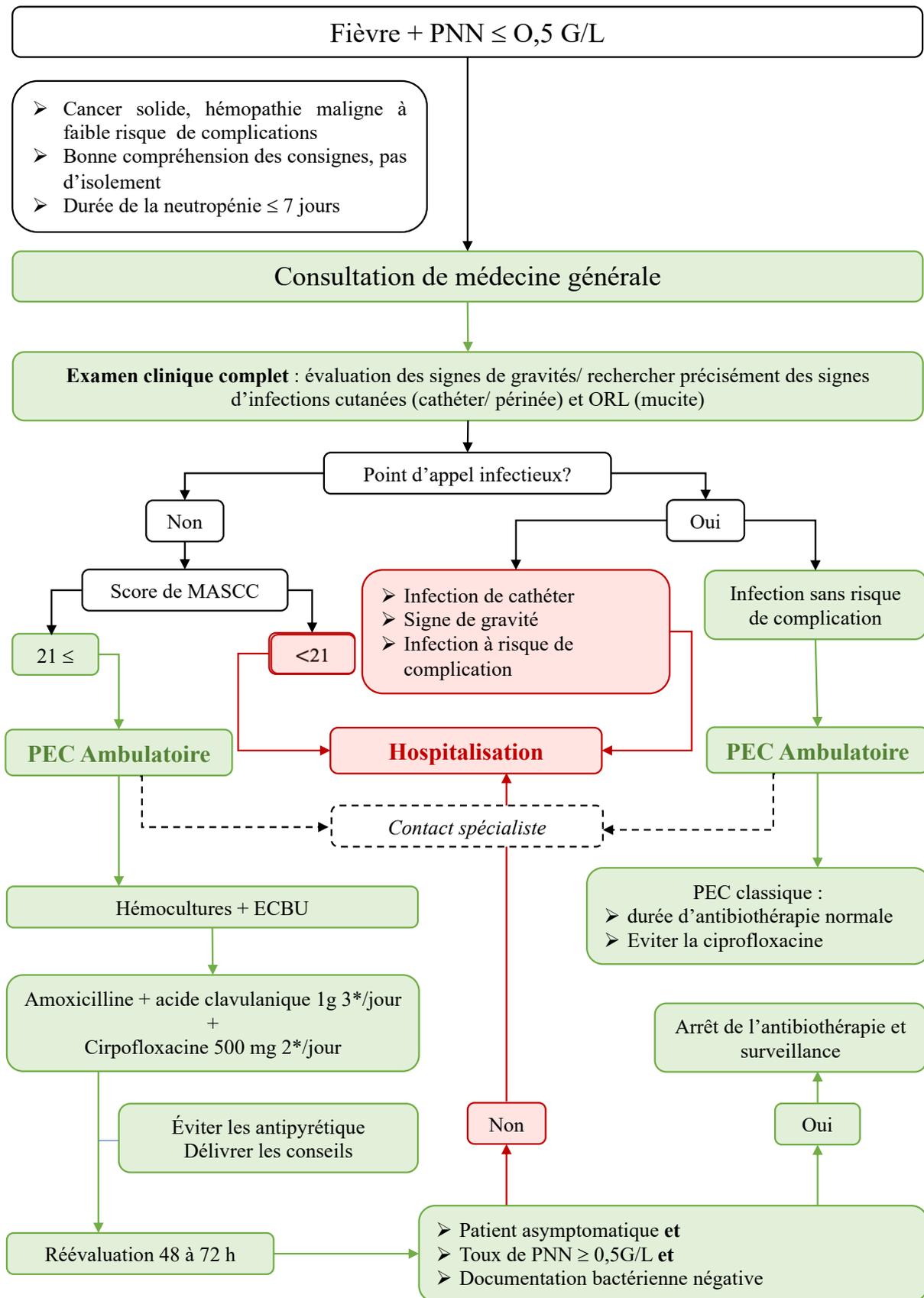
Pour vous, la prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire:

- est trop complexe pour être extra hospitalière
- nécessite un développement de la relation Ville/Hôpital
- est suffisante actuellement

Quelles sont vos attentes sur la question de la neutropénie febrile en ambulatoire?



### Annexe 3 : Organigramme



Score de MASCC : [http://www.oncorea.com/SyllUrgences/Score\\_Mascc.htm](http://www.oncorea.com/SyllUrgences/Score_Mascc.htm)

---

**Joris Valero**

La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire est-elle possible ? Étude de pratique auprès des médecins généralistes de la région Rhône Alpes Auvergne.

---

**RESUME**

**Introduction** - La neutropénie fébrile se définit par un de taux PNN inférieur à 1,5 G/L associée à une fièvre. Elle est souvent présente chez des patients en post-chimiothérapie. C'est une urgence. Elles sont souvent un motif d'hospitalisation ou d'un passage aux urgences. Selon des recommandations précises utilisant le score de MASCC, certains patients peuvent être soignés en ambulatoire par leurs médecins généralistes. Mais quelles sont leurs pratiques actuelles face à ces patients? Connaissent-ils ces recommandations et selon eux, sont-elles applicables en médecine générale?

**Matériel et méthode** - Il s'agit d'une étude de pratique réalisée auprès des médecins généralistes de la région Rhône Alpes Auvergne durant le mois d'Avril 2019. Un questionnaire internet mixte (cas clinique et avis sur les recommandations) a été diffusé par mail. Il décrivait un patient dont la neutropénie fébrile, sans risque de complication, pouvait être prise en charge en ambulatoire?

**Résultats**- 170 médecins ont répondu au questionnaire. Face à un patient avec une neutropénie fébrile, 95% des médecins ont proposé une consultation le jour même; 94% ont privilégié la prise en charge ambulatoire devant le faible risque de complications. Dans cette situation, les hémocultures sont systématiques et ont été citées par 19% des médecins. 53% d'entre eux ont des difficultés pour les demander en ambulatoire. Six pour cents des généralistes ont donné la bonne antibiothérapie par Amoxicilline/Acide clavulanique + Ciprofloxacine. Ces recommandations étaient inconnues pour 93% des médecins. Néanmoins, 92% pensent qu'elles sont facilement applicables en médecine générale. Mais pour appliquer ces recommandations, 81,8% réclament un développement de la relation Ville/Hôpital.

**Conclusion**- La prise en charge de la neutropénie fébrile en ambulatoire est possible. Les médecins généralistes sont réceptifs à ces recommandations et seule leur méconnaissance a limité le développement de cette pratique. Leurs pratiques actuelles, certes incomplètes, ont permis de constater qu'ils privilégiaient déjà une prise en charge ambulatoire. Cela nécessite une étroite coordination Ville/Hôpital dont les relations doivent s'améliorer. Des formations médicales continues ou un organigramme pourront être proposés pour faciliter cette prise en charge. Il serait possible d'améliorer la qualité de vie des patients oncologiques, en toute sécurité.

---

**MOTS CLES** Neutropénie fébrile – oncologie - hématologie- ambulatoire- médecine générale - score de MASCC - bon usage des antibiotiques

---

**JURY**

Président : Madame le Professeur F. Ader  
Membres : Monsieur le Professeur H. Ghesquières  
Monsieur le Professeur JP. Dubois  
Madame le Docteur N. Bonnin  
Madame le Docteur M. Balsat

---

**DATE DE SOUTENANCE:** 14/06/2019

---

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR:** 35 rue Jules Brunard 69007 Lyon

**EMAIL:** joris.valero@etu.univ-lyon1.fr