



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
Ecole doctorale Biologie-Santé

DOCTORAT

Spécialité : Epidémiologie Clinique

Présentée par

Mathilde DELEBARRE

**Prédire l'infection sévère lors des épisodes de neutropénie fébrile
post-chimiothérapie de l'enfant :
développement d'une règle de décision clinique**

Dirigé par : Monsieur le Professeur François Dubos

Soutenue le 23 septembre 2016

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :	Madame le Professeur Corinne Alberti Monsieur le Professeur François Doz
Examineurs :	Monsieur le Professeur Alain Duhamel Monsieur le Professeur Vincent Gajdos Monsieur le Professeur Jean-Hugues Dalle
Directeur de thèse :	Monsieur le Professeur François Dubos

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Corinne Alberti : je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'être rapporteur de cette thèse, sans me connaître. J'espère que ce travail sera à la hauteur de votre exigence. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François Doz : je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, d'être rapporteur de cette thèse et d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse. Vos conseils ont sans aucun doute bien aidé à améliorer son contenu scientifique. Veuillez recevoir toute ma gratitude et tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Alain Duhamel : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de toute l'aide que vous nous avez apporté dans le développement de ce projet de recherche au sein de l'équipe d'accueil 2694. Votre rigueur et votre bienveillance m'ont beaucoup aidé au cours de mon parcours en Master et en Thèse. Soyez assuré de mon infinie gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Gajdos : je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse. Vos projets de recherche clinique sont un exemple, et j'espère pouvoir participer à l'avenir au développement de la recherche clinique aux urgences. Veuillez recevoir toute ma gratitude et tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Hugues Dalle : je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. J'ai eu la chance d'apprendre auprès de toi au début de mon internat et même après ton départ sur Paris. Je me rappelle les RCP à l'hôpital Robert Debré au début de mon clinicat où tu m'as toujours chaleureusement accueillie. Je te remercie de ton soutien. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de toute mon estime.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur François Dubos : pour la deuxième fois tu m'encadres pour une thèse, et comme pour la première fois (thèse d'exercice) je te remercie infiniment de ta rigueur, de ta disponibilité, de tout le temps que tu as pu accorder à ce long projet de recherche depuis ces dernières années. J'espère avoir été à la hauteur de ce projet qui te tient à cœur. Je te remercie également de m'avoir soutenue et permis de travailler aux Urgences pédiatrique de Lille.

A Monsieur le Professeur Alain Martinot : je vous remercie de toute votre aide et votre soutien depuis des années aussi bien dans mes projets de recherche que dans ma carrière hospitalière. Vous aviez évoqué il y a plus de 6 ans la possibilité de ce travail lors de ma thèse d'exercice, et vous avez su me soutenir dans l'initiation de ce projet. Soyez assuré de toute ma sincère reconnaissance et de toute mon estime.

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant participé à ce projet de recherche.

Tout d'abord je remercie la ligue nationale contre le cancer qui a financé le projet de validation multicentrique.

Je remercie la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) et le Réseau Ile de France d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (RIFHOP) qui nous ont aidés à proposer ce projet à ses membres.

Je remercie les médecins et assistants de recherche clinique des 31 centres ayant participé aux recueils de données, et notamment les Dr Mazingue, Dr Nelken, Dr De Berranger, Dr Lambilliotte, Dr Bruno du service d'hématologie pédiatrique du CHRU de Lille et les Dr Thebaud, Dr Leblond, Dr Sudour, Dr Desfachelles d'oncologie pédiatrique du Centre Oscar Lambret et tous les internes qui recensent tous les épisodes de neutropénie fébrile depuis maintenant bientôt 10 ans dans ces 2 centres.

Je tiens à remercier tout particulièrement Emilie Berger, sans qui je n'aurais jamais pu réaliser ce travail. Je te remercie pour la qualité de ton travail, ton sérieux, ta rigueur. Je te remercie pour l'intérêt particulier que tu as porté à ce travail mais aussi pour ton soutien et ta gentillesse. Sois assurée de toute mon amitié.

Je tiens également à remercier l'équipe de promotion du projet de la fédération de la recherche clinique du CHRU de Lille et en particulier Sara Frade qui a permis d'initier ce projet et l'a fait progresser au mieux dans les méandres de la réglementation ainsi que Justine Lerooy. Je remercie particulièrement Sarah Tollot qui, avec sa bonne humeur et sa gentillesse, a permis de réaliser un monitoring des données de qualité dans tous les centres.

Je remercie également l'équipe du Professeur Alain Duhamel, notamment Sarah Pesin et Gregory Mercier pour leur aide dans la gestion des données et du CRF électronique ainsi qu'Hélène Behal pour la construction des arbres de décision.

Je remercie Stéphanie Coopman et son équipe du CIC pédiatrique (Christelle, Anne-Sophie, Lydia, Cécile et Cécile, Graziella, Laurent, Benoit ...) pour leur aide dans ce projet, pour leur soutien précieux. Merci pour toutes ces bouffées d'oxygène que j'ai pu prendre « chez vous » !

Je remercie Laurent Happiette pour son aide précieuse avec « nos chers ordinateurs ».

Je remercie Christelle et Mathieu pour leur relecture.

Je remercie toute l'équipe des urgences pédiatriques, qui est comme une famille pour moi.

Je remercie mes amis d'être présents, patients, soutenant quelques soit les circonstances :

Christelle et Mathieu et évidemment Pauline et Capucine, merci pour ces beaux moments partagés et j'espère encore beaucoup d'autres.

Emilie M, merci de ta disponibilité, même à distance, tes choix sont un exemple !

François D, Elise M, Claire M, Corentin et Céline D, Emilie L, merci à vous d'être toujours là après tant d'années.

Merci à mes amis et collègues qui égayent mon quotidien à l'hôpital, Marion L, Eva D, Audrey H, Laurent H, et tous les autres

Un grand merci à toute ma Famille, toujours présente même si je ne le suis pas très souvent :

Au cher petit Arsène, à ma sœur Agathe et Mathieu

A ma grand-mère,

A ma mère et Olivier, à mon père

A ma marraine Christine,

A ma filleule Charlotte,

A ma tante Marie-Noëlle,

A Mélanie et ses filles, Pierrot et Yolande, Paul et Gabriel et tous les autres que je n'ai pas la place de citer !

SOMMAIRE

RESUME.....	5
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LE SUJET.....	7
GLOSSAIRE	9
ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
Références	18
CHAPITRE PRELIMINAIRE : VALIDATION RETROSPECTIVE BI-CENTRIQUE DES REGLES DE DECISION CLINIQUE DEJA PUBLIEES PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT.....	21
Références	25
CHAPITRE I : METHODOLOGIE DE CONSTRUCTION DES REGLES DE DECISION CLINIQUE DEJA PUBLIEES, PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT	26
Références	29
CHAPITRE II : VARIABLES PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT : ANALYSE BI-CENTRIQUE RETROSPECTIVE	30
Références	32
CHAPITRE III : DIFFERENCES D'INFECTIONS CHEZ LES ENFANTS SUIVIS POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNE.....	34
I-Introduction.....	34
II- Méthodes	34
III- Résultats	36
IV- Discussion.....	39
Références	41
CHAPITRE IV : CONSTRUCTION D'UNE NOUVELLE REGLE DE DECISION CLINIQUE PREDICTIVE DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT	42
I-Introduction.....	42
II-Méthodes	45
III-Résultats	48
III Discussion.....	55
références.....	58
CHAPITRE V : VALIDATION D'UNE NOUVELLE REGLE DE DECISION CLINIQUE PREDICTIVE DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT	60
I Introduction.....	60
II Méthodes.....	61
III Résultats	64
IV Discussion	74
Références	78
CHAPITRE VI PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT – ENQUETE NATIONALE.....	81
Références	85
CHAPITRE VII : PERSPECTIVE : MISE EN PLACE D'UNE ETUDE D'IMPACT	86
Références	89
CONCLUSION	91
ANNEXES	92
Annexe 1 : Protocole de validation multicentrique	92
Annexe 2 : Autorisation règlementaire : projet multicentrique de validation	122

RESUME

Contexte : Le pronostic des neutropénies fébriles (NF) post-chimiothérapie de l'enfant a été amélioré par une antibiothérapie à large spectre systématique. Cependant des infections sévères (IS) ne surviennent que dans 15-25% des cas. Il a été recommandé en 2012 de faire évoluer la prise en charge en tenant compte du risque infectieux, à l'aide de règles de décision clinique (RDC). Nous avons montré que les outils publiés pour distinguer ce risque étaient peu performants, non validés ou non reproductibles sur notre population. Une nouvelle RDC (score) permettant de distinguer les épisodes de NF à bas risque d'IS a été construite. Compte tenu des différences mises en évidence dans les populations de tumeurs solides et d'hémopathies, il pourrait être pertinent d'utiliser un arbre de décision clinique pour classer le risque infectieux dont la première division serait le type de cancer. L'objectif de ce travail était de calibrer cette RDC sous forme d'arbre et de la valider sur un échantillon multicentrique pour distinguer les enfants avec NF à bas risque d'IS.

Méthodes : La première étape a été d'évaluer la méthodologie de développement des RDC déjà publiées pour identifier d'éventuelles limites méthodologiques. Ensuite, nous avons décrit les différences entre les hémopathies ou avec les tumeurs solides. Puis, la nouvelle RDC a été calibrée sous forme d'un arbre de décision à l'aide du logiciel Sipina. Sa performance a été évaluée en termes de sensibilité (Se), spécificité (Sp) et rapport de vraisemblance négatif (RVN) et comparée au score construit précédemment. En parallèle, un protocole de validation multicentrique prospectif a été monté, avec pour objectif une Se proche de 100% et un RVN inférieur à 0,1. Il a été financé par la Ligue Contre le Cancer (72 000 euros). Trente et un centres ont été recrutés. La RDC n'a été appliquée qu'*a posteriori* ; la prise en charge de cette population n'a donc pas été modifiée. La performance de la RDC entre la population de validation et construction a été analysée en termes de Se, Sp, RVN. L'évaluation des pratiques de prise en charge des NF post-chimiothérapie de l'enfant a été faite en parallèle sous la forme d'une enquête nationale, dans la perspective d'une étude d'impact ultérieure.

Résultats : L'étude de la méthodologie des RDC déjà publiées a montré que les critères de développement d'une RDC étaient respectés dans 71% des cas (médiane). Une RDC avait atteint le plus haut niveau d'évidence, mais n'était pas reproductible sur notre population (caractéristiques des patients différentes). Il existait 2 à 3 fois plus d'infection sévère chez les patients atteints d'une hémopathie maligne. L'arbre de décision a donc été construit pour différencier le risque d'infection sévère, avec une première division sur le type de tumeur. Sur la population de construction (n=539 ; 111 IS) la RDC (arbre) avait une Se de 98% (93-100), une Sp de 53% (48-58) et un RVN à 0,04 (0,01-0,15). L'arbre était significativement plus performant que les scores. Sur la population de validation multicentrique (n=1806 ; 332 IS) recrutée de janvier 2012 à mai 2016, la RDC (arbre) avait une Se de 95% (91-97), une Sp de 38% (36-41) et un RVN à 0,13 (0,08-0,21). L'enquête nationale menée en parallèle sur la prise en charge faite en pratique dans les centres français a montré une grande variabilité de prise en charge notamment dans les définitions de la neutropénie et de la fièvre. Un travail doit être initié avec la Société Française des Cancers de l'Enfant pour uniformiser la prise en charge des NF et déterminer le type d'allègement thérapeutique à proposer en vue de l'étude d'impact, en utilisant cette RDC.

Conclusion : Les étapes de construction et de validation de cette nouvelle RDC ont été réalisées en respectant les standards méthodologiques. Une étude d'évaluation de l'impact de la RDC devra être mise en place pour atteindre le plus haut niveau d'évidence.

Prediction of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: development of clinical decision rule

Purpose: Chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) is known to be a risk for severe infection (SI) and death in the absence of prompt and appropriate antibiotic therapy. Immediate hospitalization for rapid institution of empirical broad-spectrum intravenous antibiotic therapy has led to reduce the mortality. However, documented or SI occur in only 15-25% of cases. In 2012 paediatric guidelines suggested to adapt the management of FN episodes to the infectious risk. In a previous work, none of the published clinical decision rules (CDRs) to rule out SI have been validated and have only rarely been tested in an external set of children. The methodological standards used to derive and validate these CDRs were a real concern. A new CDR was previously derived as a scoring system in Lille to classify the patients at high or low risk of SI, with a dataset collected in 2 centers in Lille, in following methodological standards. Differences between solid tumours and blood cancers were observed in children with FN for numbers and types of infections. As a result, we considered relevant to build a decision tree model to predict the low risk for SI with a first division that could be the type of cancer. The aim of this project was to calibrate the CDR as a decision tree and validate its performance *a posteriori* in an external set of patients, using prospectively collected data from multiple centers.

Methods: the methodological standards of available CDRs were first analysed. The new CDR derived on a bicentric dataset was reused to calibrate the CDR as a decision tree, using *Sipina* software. A prospective multicentric observational protocol funded by 72000€ provided by “la Ligue Contre le Cancer” was developed for an external validation of the CDR to expect near 100% sensitivity (Se) and a negative likelihood ratio (LR) below 0.1. The ethical regulation was followed. Thirty-one centers were recruited in France (27/30 referent centers for management of children with cancer, and 4 proximity centers fit to manage children with FN). The CDR was not applied to the included patients, and remained confidential. The data were collected on an e-CRF “capture system”. The data were captured by an assistant of clinical research and controlled by a physician researcher after the monitoring of the data in all centers. The CDR was *a posteriori* applied on the dataset. The performance of the CDR between validation and derivation sets of patients was analysed in terms of Se, specificity (Sp) and negative LR.

Results: the methodological standards of development of a CDR were not always followed for the development of the published CDR predicting infection for FN in children. Only one CDR followed all criteria and reached the highest level of evidence, but was not reproducible (very different population from our). The decision tree model of the CDR was built (n=539; 111 SI) to distinguish children with FN at low risk of SI. On the derivation set the CDR (tree) had 98% Se (93-100), 53% Sp (48-58) and a negative LR at 0.04 (0.01-0.15). The decision tree CDR was significantly more performing than the CDR scores. For external validation, inclusions started in 2012 until May 2016. Of the 31 centers, 23 included 1806 cases (332 SI). The CDR (tree) had 95% Se (91-97), 38% Sp (36-41) and 0.13 negative LR (0.08-0.21). A national survey conducted at the same time to analyse the real management of children with FN in France showed a great variability in the management of FN and in the definitions used.

Conclusion: the different steps for the construction and validation of the new CDR were conducted following standards. This performing CDR is in progress to reach the highest level of evidence.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS EN RAPPORT AVEC LE SUJET

Publications issues du travail doctoral

- Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos D, Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 2016 accepted
- Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Duhamel A, Martinot A, Dubos F. Which variables are useful for predicting severe infection in children with febrile neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e468-74.
- Delebarre M, Macher E, Martinot A, Dubos F. Which decision rules follow methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic methodological review and analysis, *Pediatric Blood and Cancer* 2014;61:1786-91.
- Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children. *Current Opinion in hematology*, 2012;19:39-43
- Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662-7

Publications associées au sujet

- Dubos F, Delebarre M, Lagrée M. Prophylaxie par les fluoroquinolones dans la neutropénie post-chimiothérapie de l'enfant : est-ce bien raisonnable?. *Arch Pediatr*. 2013 ;20: 90-3.
- Delvallée M, Mazingue F, Abouchahla W, Delebarre M, Wallet F, Courcol R, Kipnis E, Dessein R. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr 26.

Communications

- Delebarre M, Dubos F Clinical decision rule for predicting infection in children with febrile neutropenia, EORTC-Children leukemia group meeting, Lille novembre 2013 (oral)
- Delebarre M, Mazingue F, Soudour H, Martinot A, Dubos F. Neutropénies fébriles et infection : développement d'une règle de décision. *Congrès SFP, Clermont-Ferrant, Mai 2013 (Oral)*
- Delebarre M. Prise en charge des aplasies fébriles : faut-il encore une attitude commune entre hématologie et tumeurs solides, communication en qualité d'orateur *journée ESOPE janvier 2013*
- Delebarre M, Dubos F, Leblond P, Mazingue F. Distinction des neutropénies fébriles post-chimiothérapie à risque d'infection sévère: projet d'étude prospective multicentrique. *Congrès SFCE, séance plénière, juin 2011 Lille*
- Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP, Boston 2010 (Oral)*
- Garnier N, Dubos F, Macher E, Delebarre M, de Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Neutropénies fébriles post-chimiothérapies : identification des variables prédictives d'infection sévère. *Congrès SFP, Paris, juin 2010 (Oral)*

- Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès ICAAC, San Francisco, septembre 2009 (Poster)*

- Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Risque d'infection bactérienne sévère en cas de neutropénie fébrile post-chimiothérapie : évaluation des règles de décision. *Congrès SFP, Toulouse, juin 2009 (Poster)*

TRAVAUX CONNEXES AU SUJET

Thèse de docteur en médecine, 25 mai 2009

« Distinction des enfants à haut risque d'infection sévère en cas de neutropénie fébrile post-chimiothérapie ; construction d'une nouvelle règle de décision clinique », *mention très honorable*

Master 1^{ère} année de biostatistiques, Faculté de médecine de Lille-2, 2010-2011

Mémoire de recherche du Master 1 « construction d'une nouvelle règle de décision clinique pour distinguer les enfants à haut risque d'infection sévère en cas de neutropénie fébrile : utilisation des variables à 24 heures de l'admission »

Master-2 biologie-santé, parcours épidémiologie, statistique, santé publique et traitement de l'information, Faculté de médecine de Lille-2, 2011-2012, lauréate de la faculté de médecine de Lille

Projet de recherche du Master 2 : Distinction du risque d'infection sévère lors des épisodes de neutropénies fébriles post- chimiothérapie, validation interne d'une nouvelle règle de décision clinique. *Financement par l'obtention d'un prix des archives de pédiatrie*

Encadrement de thèses de docteur en médecine

D. Mayran : « Risque d'infection sévère dans les neutropénies fébriles de l'enfant : construction de règles de décisions en séparant les populations de cancers hématologiques et de tumeurs solides » *soutenue le 20 septembre 2012*

A. Tiphaine : « Prise en charge française des épisodes de neutropénie fébrile post chimiothérapie de l'enfant : résultats d'une enquête nationale » *soutenue le 25 septembre 2013*

Encadrement de mémoires de DES de pédiatrie

A. Tiphaine : « Revue de la littérature des différents allègements thérapeutiques proposés pour la prise en charge des épisodes de neutropénie fébrile post-chimiothérapie en pédiatrie » *soutenue le 28 septembre 2012*

G. Levy : « risque infectieux en période d'aplasie post allogreffe de cellules souches hématopoïétique, description d'une cohorte Lilloise bi-centrique de 2007 à 2013 » *soutenue le 25 septembre 2014*

Reviewing de manuscrits soumis à publication

Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:e390-6. Review.

Manuscript No: JSCC-D-15-00705 "The burden of febrile neutropenia in Switzerland: Analysis of a nationwide comprehensive inpatient hospital registry" Pour *Supportive Care in Cancer*: fin 2015

Manuscript ID archdischild-2015-309841 "Experiences of early discharge focusing on paediatric febrile neutropenia: meta-ethnography" Pour *Archives of Disease in Childhood*: fin 2015

GLOSSAIRE

Epidémiologie :

Tableau de contingence

Le tableau de contingence présente la répartition simultanément de deux caractères observés chez les individus d'une même population. Par exemple il permet de présenter la répartition des individus d'une population en fonction de la positivité ou non d'un test diagnostique (T+ ou T-) pour une maladie et la présence ou non de cette maladie (M+ ou M-).

	M+	M-
T+	a	b
T-	c	d

Caractéristiques discriminantes d'un test

La sensibilité (Se) est la proportion de sujets classés avec le test « malades » (a) parmi les sujets réellement malades (a+c). $Se = a/(a+c)$

La spécificité est la proportion de sujets classés avec le test « non malades » (d) parmi les sujets réellement non malades (b+d). $Sp = b/(b+d)$

La sensibilité et la spécificité représentent les caractéristiques intrinsèques d'un test et sont indépendantes de la prévalence de la maladie dans la population.

Caractéristiques prédictives d'un test

La valeur prédictive positive (VVP) est la proportion de sujets réellement malades (a) parmi tous les sujets ayant un test positif (a+b). $VVP = a/(a+b)$

La valeur prédictive négative (VVN) est la proportion de sujets non malades (d) parmi tous les sujets ayant un test négatif (c+d). $VVN = d/(c+d)$

Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la maladie dans la population. Avant de pouvoir les appliquer à une autre population que celles ayant servis pour être calculées, il faut donc s'assurer que la prévalence de la maladie est comparable dans les deux populations.

Rapport de vraisemblance

Les rapports de vraisemblance permettent de mesurer l'apport diagnostique (utilité) du test de façon globale tout en étant indépendant de la prévalence.

Le rapport de vraisemblance positif (RVP) est le rapport du pourcentage des « vrais positifs » chez les malades ($a/(a+c)$) à celui du pourcentage des « faux positifs » chez les sujets non malades ($b/(b+d)$). Un rapport de vraisemblance positif à 2 signifie que le test est deux fois plus souvent positif chez les malades que chez les non malades. $RVP = (a/(a+c)) / (b/(b+d))$.

Le rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le rapport du pourcentage des « faux négatifs » chez les malades ($c/(a+c)$) à celui du pourcentage des « vrais négatifs » chez les sujets non malades ($d/(b+d)$). Un rapport de vraisemblance négatif à 0,5 signifie que le test est deux fois plus souvent négatif chez les non malades que chez les malades. $RVN = (c/(a+c)) / (d/(b+d))$.

La détermination de ces rapports englobe en un seul chiffre la qualité de la sensibilité et de la spécificité. $RVP = Se / (1-Sp)$ et $RVN = (1-Se) / Sp$.

Intervalle de confiance

Limites entre lesquelles la vraie valeur (qui restera inconnue) d'un paramètre estimée à partir d'un échantillon se situe avec un degré de probabilité défini.

Régression

Technique statistique consistant à analyser la relation entre une variable Y et une ou plusieurs variables X à partir du modèle mathématique le plus adéquat.

Modèle logistique

Modèle de régression statistique qui permet d'exprimer sous forme de risque la relation entre une variable binaire Y et d'autres variables X binaires (ou non) indépendantes. Ce modèle donne une estimation d'un OR ajusté c'est-à-dire de la force d'association entre une variable et la variable expliquée indépendamment des autres co-variables.

Courbe ROC

Représentation graphique évaluant la capacité d'un test à établir une discrimination entre deux populations. La courbe ROC reporte les variations de sensibilité et de spécificité pour toutes les valeurs seuils possibles. Une valeur d'aire sous la courbe à 0,5 traduit un test sans pouvoir discriminant. Une valeur d'aire sous la courbe à

Il traduit un test parfaitement discriminant pour lequel il n'existe aucun chevauchement entre les valeurs des malades et des non malades. Le point d'inflexion correspond au meilleur couple sensibilité spécificité.

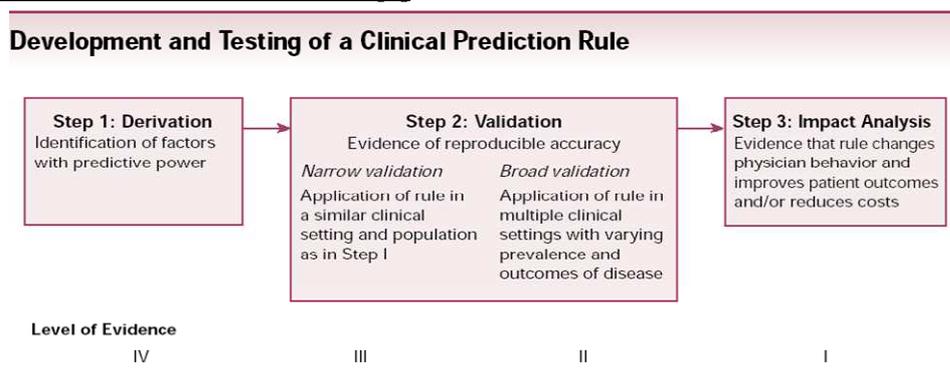
Règle de décision clinique

Il s'agit d'une combinaison de différents critères (au moins 3 pour certains auteurs), issus de l'histoire médicale, de l'examen clinique, ou d'examen paraclinique, qui contribue à établir un diagnostic, à évaluer le pronostic ou la réponse thérapeutique pour un patient donné. Cet outil est une aide pour le clinicien dans la prise de décision médicale et permet de réduire l'hétérogénéité des pratiques.

Arbre de décision clinique

Un arbre de décision est un outil d'aide à la décision représentant un ensemble de choix sous la forme graphique d'un arbre. Il s'agit d'une succession, le plus souvent chronologique, des décisions ou d'événements. Les différentes décisions possibles sont situées aux extrémités des branches (les « feuilles » de l'arbre) et sont atteintes en fonction de décisions prises à chaque étape. Tous les événements et les décisions doivent être déterminés y compris celle de ne rien faire. L'arbre de décision a l'avantage d'être lisible et rapide à exécuter.

Niveau de validation d'une RDC [1]



*McGuinn et al, JAMA 2000

Oncologie et infectieux

Neutropénie fébrile post-chimiothérapie

La neutropénie fébrile post-chimiothérapie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 500/mm³ ou des PNN <1000/mm³ en cours de diminution et une température axillaire corrigée ≥38,5°C sur une mesure ou deux mesures ≥38°C sur un intervalle de 12h [2].

Infection sévère

L'infection sévère a été définie ici par la survenue dans un contexte de neutropénie : soit d'une bactériémie, soit d'une culture bactérienne positive issue d'un site habituellement stérile, soit d'une infection focalisée à haut potentiel d'extension, soit d'une infection fongique invasive.

La bactériémie : elle est définie par une hémoculture positive sauf en cas de staphylocoque coagulase négative ou tout autre contaminant, où deux hémocultures positives sont nécessaires [3].

L'infection focalisée à haut potentiel d'extension : Il s'agit de toute infection à point de départ localisé, sans documentation à partir d'un milieu habituellement stérile, mais présentant un risque important de dissémination loco-régionale ou générale. Exemples : cellulite pelvienne, cellulite rapidement progressive, appendicite, pneumopathie.

L'infection fongique invasive : il s'agit d'une infection fongique prouvée, probable ou possible telle que définie par l'IFICF (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [4].

Chimiothérapie à haut risque de neutropénie profonde et prolongé

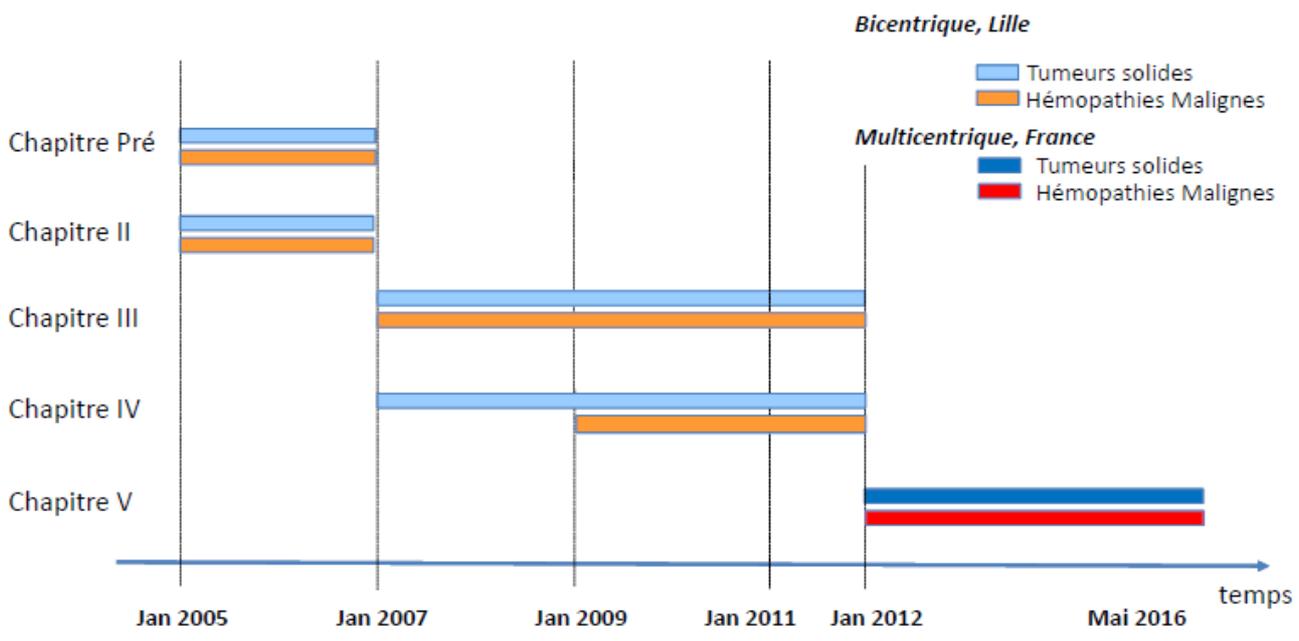
La chimiothérapie à haut risque de neutropénie profonde et prolongé est définie dans le tableau suivant [5-6] :

En hématologie pédiatrique	En oncologie pédiatrique
<ul style="list-style-type: none"> - LAL groupe Haut risque, - LAM, - L Burkitt, - Sd myéloprolifératifs, - Lymphome T - Rechute 	<ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastome stade IV, - Rhabdomyosarcome, - Tumeur cérébrale de haut grade, - Tumeur d'Ewing - Rechute

*Werba BE, *Pediatr Blood Cancer* 2007
Castagnola E, *Clin Infect Dis* 2007

Population

Période d'inclusion :



Références

- 1 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.
- 2 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13.
- 3-Pene F, Rieux C, Pantas C, Horchani R, Rafi H, Jabot-Lestang L, Cordonnier C. Prise en charge des neutropénies fébriles à haut risque en hématologie: Infections en Hématologie. In: Cordonnier C, Coll FMC editors. *Revue en Hématologie. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. pp9–34.*
- 4 -De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- 5 -Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1296-304.
- 6 -Werba BE, Hobbie W, Kazak AE, Ittenbach RF, Reilly AF, Meadows AT. Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48, 673-67.

ABREVIATIONS

CRP : C réactive protéine

EORTC

IGICF

IS : infection sévère

NF : neutropénie fébrile

PCT : procalcitonine

RDC : règle de décision clinique

RVP : rapport de vraisemblance positif

RVN : rapport de vraisemblance négatif

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

PNN : polynucléaires neutrophiles

INTRODUCTION

En France, près de 1500 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez l'enfant de 0-14 ans chaque année [1]. Parmi ces cancers, 30% sont des leucémies (dont 78 % de leucémie aigue lymphoblastique), 22% sont des tumeurs cérébrales, 12% des lymphomes, 9% des neuroblastomes, 6% des nephroblastomes et 6% des tumeurs osseuses [1]. Une meilleure connaissance des cancers de l'enfant, des traitements et de leurs effets secondaires a permis d'en améliorer la prise en charge. Le pronostic des cancers de l'enfant a été amélioré ces dernières années, avec un taux de survie de plus de 75% dans notre pays et en Europe, toutes tumeurs confondues [2-4]. Les protocoles de traitements ont évolué ces dernières années vers une intensification thérapeutique pour les tumeurs des plus agressives ; ces modifications sont à l'origine d'une augmentation de la fréquence et de la durée des épisodes de neutropénie fébrile (NF) post chimiothérapie qui constitue l'un des principaux facteurs de risque de complications infectieuses [5,6]. L'amélioration des soins de support et notamment de la prise en charge des complications infectieuses a permis de diminuer la mortalité de cette population. La NF est ainsi l'une des complications des plus fréquentes chez l'enfant traité pour un cancer. Il s'agit de la deuxième cause d'hospitalisation dans les services d'oncologie et d'hématologie pédiatrique. Elle est également l'un des principaux facteur de risque d'infection sévère chez l'enfant suivi pour un cancer et l'une des principales causes de décès secondaire aux traitement en l'absence de prise en charge précoce, compte tenu de l'importante immunodépression liée à la neutropénie [5]. Chez l'enfant, cette situation a conduit à recommander initialement l'hospitalisation immédiate et systématique du patient en milieu protégé et l'administration d'une antibiothérapie parentérale à large spectre le plus souvent jusqu'à la sortie d'aplasie [6]. Ces recommandations [6] ont été à l'origine d'une réduction de la mortalité liée à la NF de l'ordre de 0,4 à 1%, qui est actuellement de l'ordre de 0.25 à 0.7% dans les dernières études [7-9]. Une mortalité plus élevée avait été mesuré aux chili à 1,5% [10] et en Iran 7.5% [11].

Mais l'infection n'est documentée ou sévère que dans 10 à 29% des cas [6,7,9,11,12]. La plupart des épisodes de NF sont cliniquement bien tolérés, sans identification de microorganismes. En outre les infections virales sont fréquentes chez l'enfant, à l'origine d'épisodes fébriles sans signes de gravité [5]. Or, les conséquences d'un traitement antibiotique prolongé, parentéral, systématique des épisodes de NF sont : un nombre élevé d'hospitalisations et de prescriptions antibiotiques pouvant induire des sélections microbiennes

[5], des effets indésirables des traitements antibiotiques [13,14], une sélection de résistances bactériennes [15], un coût élevé [16,17] ainsi que des conséquences psychologiques secondaires aux hospitalisations prolongées et répétées [18,19].

Plusieurs équipes ont cherché à identifier précocement un groupe d'enfants ayant une NF à faible risque d'infection sévère, à l'aide de règles de décision clinique (RDC) combinant des paramètres cliniques et biologiques à l'admission du patient, dans l'objectif d'alléger leur prise en charge [7,9-11]. Pour pouvoir alléger la prise en charge des patients pédiatriques classés à bas risque infectieux, il est nécessaire que la distinction de ce risque infectieux soit fiable au vu du risque de décès chez les enfants à haut risque dans ces conditions de NF post chimiothérapie. L'objectif est donc d'avoir une sensibilité proche de 100% pour ne pas sous-traiter ceux avec une infection sévère et une spécificité suffisante pour alléger la prise en charge d'un nombre suffisamment important de patient classés à bas risque. La performance d'une RDC peut alors influencer sur la prise en charge proposé : plus la sensibilité de la RDC est proche de 100% et plus il sera facile d'alléger la prise ne charge. Dans la littérature, plusieurs équipes proposent déjà des allègements thérapeutiques en fonction du risque infectieux : certaines équipes utilisent des RDC avec une sensibilité très proche de 100%. La prise en charge dans leur centre est un allègement important avec sortie très précoce (moins de 24 heures après l'admission) et sans antibiothérapie, mais peu de patient sont éligible pour cette prise en charge (Se 100%, Sp 21%, VPP 13% VPN 100%) [20]. D'autre au contraire, en utilisant des RDC avec une sensibilité élevée moins proche du 100% propose un allègement moins marqué (sortie après 48 ou 72 heures de surveillance et avec poursuite de l'antibiothérapie) mais pour plus de patients (Se 92%, Sp 72%, VPP 82%, VPN 90%) [17].

Ces nouvelles approches ont conduit à la publication fin 2012 de nouvelles recommandations spécifiques à la population pédiatrique [21]. Il est proposé une prise en charge adaptée aux risques infectieux en utilisant des RDC pour distinguer ce risque. Ces recommandations proposent aux lecteurs de tester ces règles dans leur population pour en choisir la plus performante [21]. Cependant la majorité de ces règles n'ont jamais été validées ou seulement partiellement et ont exceptionnellement été testées sur une population externe d'enfants [22,23] avec une reproductibilité et une performance insuffisante pour leur utilisation en pratique

courante, notamment dans le cadre d'un travail préliminaire que nous avons mené sur deux centres en France [22].

L'objectif de ce travail de thèse était donc de développer un outil performant, reproductible et valide dans notre population qui distingue le haut risque du bas risque d'infection sévère lors des épisodes de NF post chimiothérapie de l'enfant.

Comme les RDC déjà proposées n'étaient pas reproductibles et étaient insuffisamment performantes dans notre population il nous a semblé nécessaire, dans une première partie, d'étudier la méthodologie de construction de ces règles, selon les standards recommandés pour construire et valider une RDC [24-26]

En second, une nouvelle analyse, sur une base rétrospective de données, a cherché à identifier les variables potentiellement prédictives du risque d'infection sévère disponibles à l'admission. Il a été montré que certaines variables avaient un pouvoir discriminant, mais que leur association au sein d'une RDC ne permettait pas d'avoir une meilleure performance que les RDC déjà disponibles [27]. Une évaluation sur un recueil prospectif de données a confirmé ces résultats.

Dans une troisième partie, nous avons étudié les différences d'infections sévères entre les patients avec une tumeur solide et ceux avec une hémopathie maligne. La présence de différences importantes pourrait nécessiter de considérer le risque infectieux différemment entre ces deux populations.

Dans une quatrième partie, nous avons réalisé une analyse des données entre H24 et H48 d'admission qui nous a semblé fournir un pouvoir plus discriminant pour certaines variables (marqueurs de l'inflammation telle que la CRP et la procalcitonine) pour nous permettre de proposer un outil prédictif plus performant en associant ces variables. Une telle RDC a été construite sur un recueil prospectif bi-centrique de données en hématologie au CHRU de Lille et au centre de cancérologie de Lille [28]. Elle utilisait l'association de marqueurs simples anamnestiques, cliniques et biologiques à l'admission et entre H24 et H48 de l'admission, en les pondérant. Au vu des différences en termes infections sévères entre les patients avec une tumeur solide et ceux avec une hémopathie maligne, nous avons étudié la possibilité d'exprimer cette RDC sous forme d'un arbre de décision clinique, qui pourrait être encore plus performant car plus précis qu'une liste d'items. Cette

calibration de la règle sous forme d'un arbre de décision a été faite à partir de la base de données bi-centrique lilloise et en utilisant le logiciel Sipina.

La cinquième étape de ce travail doctoral a consisté à valider la performance de cette RDC *a posteriori*, sur des données multicentriques nationales collectées prospectivement, à partir donc d'une population externe de patients. Le calcul d'effectifs s'est fait sur un objectif de sensibilité proche de 100% avec un rapport de vraisemblance négatif ayant une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% ne dépassant pas 0,1.

La sixième étape a consisté à évaluer la prise en charge actuelle des NF post-chimiothérapie de l'enfant en France et la fréquence des allègements thérapeutiques déjà proposés, dans la perspective d'une évaluation pratique de notre nouvelle RDC.

L'étape suivante doit nous mener à l'élaboration et la mise en place d'une étude d'impact avec un processus d'allègement thérapeutique, pour évaluer l'impact médico-économique de notre RDC en pratique clinique mais aussi social et sur la qualité de vie des patients et de leur famille en oncologie et en hématologie pédiatrique.

REFERENCES

- 1 - Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:749-57.
- 2 - Pritchard-Jones K, Kaatschb P, Steliarova-Foucherc E, Stillerd CA, Coeberghe JWW. Cancer in children and adolescents in Europe: Developments over 20 years and future challenges. *Eur J Cancer* 2006;42:2183-90.
- 3 - Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35-47.
- 4 - Orbach D, Chastagner P, Doz F. Cancer in children: epidemiologic, diagnostic and therapeutic characteristics. *Rev Prat* 2008;58:557-63.
- 5 - Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:173-6
- 6 - Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
- 7 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13.

- 8 - Dommett R, Geary J, Freeman S, Hartley J, Sharland M, Davidson A, et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009;45:2843-9.
- 9- Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008–14.
- 10 - Santolaya ME, Alvarez AW, Avoles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutopenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-83.
- 11 - Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e9–12.
- 12 - Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53–9.
- 13 - Cremieux AC, Muller-Serieys C, Panhard X, Delatour F, Tchimichkian M, Mentre F, et al., Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;4:2030-5.
- 14 - Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis* 2008;8:80.
- 15 - Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68:321-31.
- 16 - Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic comparison of home-care-based versus hospital-based treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Value Health* 2003;2:158-66.
- 17 - Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008;26:606-11.
- 18 - Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents and healthcare professionals' preference. *J Clin Oncol* 2004;22:3922-9.
- 19 - Cheng S, Teuffel O, Ethier M.C, Diorio C, Martino J, Mayo C, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011;23:606-11.

- 20 - Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, et al. J Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *Clin Oncol* 2005;23:7437-44.
- 21 - Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-38.
- 22 - Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662-7.
- 23 - Miedema KG, de Bont ES, Oude Nijhuis CS, van Vliet D, Kamps WA, Tissing WJ et al. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29:e182–e184.
- 24 - Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:666-77
- 25 - Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-94.
- 26 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.
- 27 - Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e468-74.
- 28 - Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, et al. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP*, Boston 2010.
- 29 - Delebarre M, Dubos F, Leblond P, Mazingue F. Distinction des neutropénies fébriles post-chimiothérapie à risque d'infection sévère: projet d'étude prospective multicentrique. *Congrès SFCE*, séance plénière, Lille juin 2011.

CHAPITRE PRELIMINAIRE : VALIDATION RETROSPECTIVE BI-CENTRIQUE DES REGLES DE DECISION CLINIQUE DEJA PUBLIEES PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOETHERAPIE DE L'ENFANT

Avant de proposer un nouvel outil d'aide à la décision clinique pour distinguer le risque d'infection sévère chez l'enfant avec une NF post-chimiothérapie, il était nécessaire de regarder l'existant. Des règles de décisions cliniques (RDC) ont déjà été proposées dans différents pays pour distinguer ce risque infectieux dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant. Certaines de ces RDC ont pu subir un processus de validation interne et parfois externe. Mais il n'y a pas de données publiées testant et/ou validant ces RDC dans notre population. Les caractéristiques de notre population française pourraient être proches de celles ayant servi à la construction de ces règles. Mais elles pourraient aussi différer suffisamment par les types de cancer, les traitements anticancéreux utilisés mais aussi par l'écologie microbienne ou les caractéristiques intrinsèques des patients. Même en cas de concordance des caractéristiques cliniques et de prise en charge, certaines RDC pourraient ne pas être reproductibles pour des raisons de défaut de construction.

Notre objectif préalable était d'identifier toutes les RDC publiées prédisant un risque infectieux dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant et de les tester, afin d'évaluer leur reproductibilité et leur validité dans notre population. Nous avons fait une recherche bibliographique structurée et avons appliqué *a posteriori* les RDC identifiées en utilisant les définitions utilisées par les auteurs de chaque règle sur une base de données recueillie rétrospectivement entre 2005 et 2006 dans deux centres lillois : le service d'oncologie pédiatrique du centre Oscar Lambret et le service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre.

Predicting the Risk of Severe Bacterial Infection in Children With Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia

Emilie Macher, MD,¹ François Dubos, MD,^{2,3,*} Nathalie Garnier, MD,¹ Mathilde Delebarre, MD,¹ Eva De Berranger, MD,^{1,4} Estelle Thebaud, MD,⁵ Françoise Mazingue, MD,¹ Pierre Leblond, MD,⁵ and Alain Martinot, MD^{2,3,4}

Background. The prognosis of febrile neutropenia (FN) in childhood cancer has been considerably improved by the intensification of treatment, including systematic hospitalization and broad-spectrum antibiotics. As only few children present with a severe bacterial infection (SBI), clinical decision rules have been developed to distinguish those at risk for SBI. The aim of this study was to evaluate the reproducibility of six clinical decision rules proposed in the literature and to compare their performance. **Methods.** This retrospective two-center cohort study included all episodes of chemotherapy-induced FN in children admitted between January 2005 and December 2006. Each rule was applied to our patients. Their sensitivity (Se) and specificity (Sp) were calculated and compared with the authors' results, to assess reproducibility. The most predictive rule was defined in

advance as that yielding 100% Se, the highest Sp, and the greatest simplicity for bedside application. **Results.** Three hundred seventy-seven episodes of FN in 167 patients were collected; 64 episodes were associated with SBI, including 36 with bacteremia. Four of the six rules were reproducible, but none were able to be validated. The most predictive rule for bacteremia had 96% Se (95% confidence interval (CI): 79–99%) and 25% Sp (95% CI: 19–33%), and the most predictive rule for SBI had 95% Se (95% CI: 87–98%), but no power of discrimination (Sp = 5%, 95% CI: 3–8%). **Conclusion.** This study emphasizes the difficulty in identifying standardized decision rules in the management of a condition with numerous clinical variables like FN. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:662–667. © 2010 Wiley-Liss, Inc.

Key words: epidemiology; febrile neutropenia; infections; pediatric hematology/oncology

INTRODUCTION

Infections are still a common life-threatening complication in children with chemotherapy-induced neutropenia, and fever is often its main or only symptom at admission [1]. Over the past 20 years, mortality from febrile neutropenia (FN) in children with cancer has fallen considerably, thanks to an early and aggressive management approach that includes immediate hospitalization, intravenous broad-spectrum antibiotics, and close supervision [2,3]. It is clear today that any delay in antibiotic administration may worsen the outcome of these episodes [2].

This intensive standard treatment has some undesired consequences, however. Repeated and prolonged antibiotic treatments and hospitalizations are risk factors for the emergence of antimicrobial resistance [4], for in-hospital complications (e.g., catheter dysfunction, super infection, and nosocomial contamination), impairment of the quality of family life, and increasing costs [5,6]. A documented infection is finally linked to less than a quarter of all FN cases, and most children remain asymptomatic on treatment [7]. A more effective approach might therefore be to distinguish patients at high risk of severe bacterial infection (SBI), who require the maximal treatment, from patients at low risk, for whom early discharge or outpatient care could be considered, as it is already for adults [6,8].

Clinical decision rules have been proposed during the last 10 years to differentiate between these two groups of patients [9–17], but they have been validated only partially [12,17] or not at all. Complete validation is necessary before any clinical decision rule should be used in routine practice [18]. The performance of these rules has never been tested on an external set of patients or compared. Such comparison is necessary to enable clinicians to choose the optimum approach for clinical diagnosis.

The aims of this study were to evaluate the reproducibility of six clinical decision rules identified in the literature and to compare their ability to predict outcomes.

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Inclusion Criteria

This retrospective, two-center cohort study, conducted at the Lille University Hospital, France, included all episodes of chemotherapy-induced FN in children admitted to Jeanne-de-Flandre Children's Hospital and the Oscar-Lambret Cancer Center between January 1, 2005 and December 31, 2006. Specifically the study included patients younger than 18 years at diagnosis and followed for hematological malignancies or solid tumors and admitted for chemotherapy-induced FN. All children with chemotherapy-induced FN were hospitalized. Regimens and schedules of chemotherapy corresponded to ongoing national or international clinical trials or recent recommendations validated by the French Society of Paediatric Oncology (SFCE). All of these protocols were submitted to and acknowledged by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). The treatment of FN consisted of prompt admission in an adapted unit, and prompt initiation of intravenous antibiotics. Antibiotics used at the time of admission included a broad-spectrum beta-lactam and an aminoglycoside.

¹Pediatric Hematology Unit, Lille–Nord de France University Hospital, Lille, France; ²Pediatric Emergency and Infectious Diseases Unit, Lille–Nord de France University Hospital, Lille, France; ³EA2694, Public Health, Epidemiology and Quality of Care, Lille–Nord de France University Hospital, Lille, France; ⁴Faculty of Medicine, Lille–Nord de France University, Lille, France; ⁵Pediatric Oncology Unit, Oscar Lambret Cancer Centre, Lille, France

Conflict of interest: Nothing to declare.

*Correspondence to: François Dubos, Pediatric Emergency and Infectious Diseases Unit, Hôpital Roger Salengro, Lille–Nord de France University Hospital, 2, Avenue Oscar Lambret, 59 000 Lille, France. E-mail: f-dubos@chru-lille.fr

Received 28 January 2010; Accepted 23 March 2010

Depuis cette publication, d'autres RDC ont été publiées. Celles-ci ont été analysées et si possible testées sur cette même base bicentrique.

Agyeman *et Coll.* [1] ont proposé en 2011 une RDC sous forme de score prédisant la bactériémie et utilisant notamment comme variable la présence de frissons jusqu'à la réévaluation dans les 8 à 24 heures après l'admission. Cette variable n'ayant pas été recueillie dans notre base de données nous n'avons pas pu analyser cette RDC. Pour des raisons similaires, les RDC proposées par Oude Nijhuis *et Coll.* en 2005 [2] et Miedema *et Coll.* en 2016 [3], qui utilisaient la variable Interleukine 8, n'ont également pas pu être testé sur notre base de données. Paganini *et Coll.* ont proposé en 2007 [4] et 2012 [5], deux RDC sous forme de score prédisant pour le premier la mortalité et pour le suivant les infections secondaires. Ces variables à prédire ne correspondant pas à notre travail, ces RDC n'ont pas pu être appliquées sur notre base de données. Phillips *et Coll.* ont établi lors d'une méta-analyse de données un modèle multivarié utilisant comme variable, le type de tumeur, l'aspect septique du patient, la température, le logarithme décimal (log) du taux de leucocytes et le log du taux de monocytes. Ce modèle donne une probabilité d'infection microbiologiquement documentée avec une aire sous la courbe ROC de 0,736 (IC 95% : 0,698-0,774). Mais ils ne fournissent pas de seuil pour classer les NF à haut ou bas risque d'infection sévère [6]. Ce modèle n'a donc pas pu être appliqué sur notre base de données. Hakim *et Coll.* en 2010 ont proposé deux RDC sous forme de score prédisant l'infection bactérienne pour le premier et les complications cliniques pour la seconde, celle-ci utilisant notamment comme critère l'origine ethnique du patient « nonwhite race », variable non disponible dans notre base de données. Seule la première RDC a pu être testée [7]. Nous avons également pu tester la RDC présentée sous forme d'arbre de Badiei *et Coll.* qui prédisait les infections mettant en jeu le pronostic vital ou « life threatening infection » [8] ainsi que la RDC sous forme de score de Amman *et Coll.* publiée en 2010, qui prédisait l'« adverse event » défini comme toute complication médicale secondaire à une infection documentée [9]. Les résultats de ces RDC appliquées à notre population rétrospective bi-centrique sont présentés dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I : Performance des RDC déjà publiés appliqué à notre population rétrospective et bicentrique

	Année	Variable à prédire	Se (%)	Sp (%)	RVP	RVN
Hakim <i>et Coll.</i> [7]	2010	IB	75	77	3,26	0,32
Validation			37	92	4,70	0,66
Badiei <i>et Coll.</i> [8]	2011	LTI	77	21	0,97	1,09
Validation			73	31	1,06	0,85
Amman <i>et Coll.</i> [9]	2010	AE	92	51	1,87	0,16
Validation			48	67	1,5	0,75

Année, année de publication ; Se, sensibilité en pourcentage ; Sp, spécificité en pourcentage ; RVP, rapport de vraisemblance positif ; RVN, rapport de vraisemblance négatif ; Validation, Performance de la RDC appliquée à notre population bi centrique lilloise ; IB, infection bactérienne ; LTI, Life-threatening infection ; AE, Adverse Events

Nous avons donc montré que les RDC déjà publiées n'étaient pas toutes reproductibles (Tableau I ci-dessus et Tableau IV de l'article) et aucune n'avait une performance suffisante pour envisager de les utiliser en pratique clinique pour changer la prise en charge thérapeutique des patients à bas risque. Ces RDC étaient construites dans le but de prédire un risque infectieux qui n'était pas toujours le même. Elles cherchaient à prédire la bactériémie, l'infection bactérienne sévère ou plus largement toutes les complications infectieuses. Cette variabilité du critère de jugement est problématique. Il nous semble que celui-ci doit être à la fois précis mais aussi pragmatique et suffisamment large pour faciliter son utilisation en pratique clinique. La bactériémie est précise mais trop restrictive et ne prend pas en compte les autres infections sévères à hémocultures négatives (pneumonies, cellulites...). La tendance, dans les références les plus récentes proposant des RDC dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant, était de proposer une définition du critère de jugement englobant toutes les complications infectieuses [7-9].

Par ailleurs, ces RDC n'utilisaient pas la même définition : les définitions de la neutropénie et de la fièvre étaient différentes d'une règle à une autre.

Compte tenu de ces grandes variabilités dans les définitions de la NF, le choix et la définition des critères de jugement, il nous paraissait essentiel de bien choisir les définitions de nos projets de recherche et

dans un premier temps d'étudier la méthodologie de développement de ces RDC par rapport aux standards méthodologiques établis depuis les années 1990-2000 [10-12]. Cette analyse pourrait nous permettre de comprendre pourquoi les RDC publiées jusqu'à présent n'étaient pas reproductibles ou validées.

REFERENCES

- 1 - Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e114–9.
- 2 - Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:7437–44.
- 3 - Miedema KG, Tissing WJ, Abbink FC, Ball LM, Michiels EM, van Vliet MJ, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients--a national multicentre study. *Eur J Cancer* 2016;53:16–24.
- 4 - Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Ruiz Guiñazú J, Ensinck G, et al. A prospective multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007;109:2572–9.
- 5 - Paganini H, Caccavo J, Aguirre C, Gomez S, Zubizarret P. A scoring system to predict superinfections in high-risk febrile neutropenic children with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68:36–43.
- 6 - Phillips RS, Sung L, Ammann RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:e17.
- 7 - Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53–9.
- 8 - Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, Razavi AR. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:e9–12.
- 9 - Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008–14.
- 10 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79–84.
- 11 - Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999;33:437–47.
- 12 - Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488–94.

CHAPITRE I : METHODOLOGIE DE CONSTRUCTION DES REGLES DE DECISION CLINIQUE DEJA PUBLIEES, PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOETHERAPIE DE L'ENFANT

Les standards méthodologiques de construction et de validation des RDC sont décrits depuis maintenant plus de 15 ans [1,2]. Une méta-analyse de ces RDC en pédiatrie avait montré que si leur construction était de plus en plus répandue, peu d'auteurs allaient au bout du développement de ces RDC avec exceptionnellement une validation large. La validation sur une population différente de celle ayant servi à la construction de l'outil est en effet nécessaire, ainsi que l'évaluation en pratique clinique de l'outil par une étude d'impact [3]. Dans cette méta-analyse publiée il y a 5 ans, aucune RDC développée chez l'enfant n'avait atteint le niveau de preuve le plus haut (étude d'impact). La distinction du risque infectieux dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant est un domaine d'application de ces RDC avec un grand nombre de RDC proposées.

Compte tenu des limites de définitions notamment du critère de jugement principal et de la neutropénie fébrile mentionnées précédemment et l'absence de validation large de la plupart des RDC proposées, il nous paraissait important d'étudier plus en détail la méthodologie de construction de ces RDC. Nous avons donc réalisé une revue de la littérature en suivant les méthodes définies par le Groupe PRISMA en utilisant les 27 items décrits dans la checklist [4]. La méthodologie de construction de chaque RDC a été évaluée selon les standards publiés [1,2], pour essayer d'expliquer les variations de performance et estimer le niveau de validation de ces règles.

Which Decision Rules Meet Methodological Standards in Children With Febrile Neutropenia? Results of a Systematic Review and Analysis

Mathilde Delebarre, MD,^{1,2,3} Emilie Macher, MD,^{1,3} Françoise Mazingue, MD,³ Alain Martinot, MD,^{1,2} and François Dubos, MD, PhD^{1,2*}

Background. Clinical decision rules (CDRs) have sought to identify the few children with chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) really at risk of severe infection to reduce the invasive procedures and costs for those at low risk. Several reports have shown that most rules do not perform well enough to be clinically useful. Our objective was to analyze the derivation methods and validation procedures of these CDRs. **Procedure.** A systematic review using Medline, Ovid, Refdoc, and the Cochrane Library through December 2012 searched for all CDRs predicting the risk of severe infection and/or complications in children with chemotherapy-induced FN. Their methodological quality was analyzed by 17 criteria for deriving and validating a CDR identified in the literature. The criteria published by the Evidence Based

Medicine Working Group were applied to the published validations of each CDR to assess their level of evidence. **Results.** The systematic research identified 612 articles and retained 12 that derived CDRs. Overall, the CDRs met a median of 65% of the methodological criteria. The criteria met least often were that the rule made clinical sense, or described the course of action, or that the variables and the CDR were reproducible. Only one CDR, developed in South America, met all methodological criteria and provided the highest level of evidence; unfortunately it was not reproducible in Europe. **Conclusion.** Only one CDR developed for children with FN met all methodological standards and reached the highest level of evidence. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1786–1791.

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: children; decision rules; fever; methodology; neutropenia; review

INTRODUCTION

An important issue for children with cancer is that long periods of neutropenia follow chemotherapy and may lead to potentially severe infections [1]. Over the past 40 years, aggressive management combining prompt hospitalization, early administration of broad-spectrum intravenous antibiotics and close monitoring in an appropriate unit has decreased the rate of mortality from chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) [2]. This treatment, however, has some important disadvantages: repeated and prolonged hospitalization, high costs [3], and impairment of the patient's quality of life [4]. Moreover, repeated broad-spectrum antibiotic treatments increase the risk of selection of resistant microorganisms [5].

In most episodes of FN, children are clinically well, without any severe infection. A fever may result simply from a viral infection, for these are frequent in children [6]. A multinational group working on FN in children treated for cancer has thus proposed new guidelines based on risk stratification for severe infection, with less aggressive management for low-risk patients (shortened course of intravenous antibiotic treatment and/or oral treatment, outpatient management) [7]. A precondition for applying this approach, however, is the ability to distinguish reliably between patients at high and at low risk of severe infection, since inappropriate reduction of an antibiotic regimen may worsen the prognosis for high-risk patients. Clinical decision rules (CDRs) could be useful to make this distinction, and the new guidelines recommends that clinicians choose a published CDR to apply and evaluate in their own setting to distinguish the low-risk episodes of FN. Some of the pediatric CDRs that have been proposed have not been prospectively evaluated in external sets of patients. Studies assessing the reproducibility and external validation of some of these rules show that most lack sufficient reproducibility [8,9]. A systematic review and meta-analysis of the performance of these CDRs in children showed that most were ineffective in external sets of patients [10]. One potential explanation, beyond the geographical differences in their sources, might be methodological errors or biases in the derivation of these rules.

The aim of this study was to evaluate the methodological rigor of published CDRs in children with chemotherapy-induced FN based on an analysis of their derivation methods and their validation process.

METHODS

This review was conducted according to the guidelines of the PRISMA statement [11].

Study Design and Selection Criteria

This systematic review, covering a period from the unlimited past through December 2012, searched for CDRs intended to predict the risk of severe infection and/or complications in children with chemotherapy-induced FN. The research used PubMed to query the Medline database, journals@ovid for Ovid, www.refdoc.fr for Refdoc, and the Cochrane Library. The same heading terms and limits were used for each database search: “fever,” “neutropenia,” “risk,” for the terms, “English” for the language, and “children 0–18 years” for the age period. We studied derivation methods first, selecting and analyzing studies that presented original data for the derivation of a new CDR on this topic. We then separately selected and analyzed studies that examined the validation process or impact analysis of a CDR according to the levels described by McGinn et al. [12]. A systematic search of PubMed with the names of the authors of each CDR enabled us to check that we did not miss any

¹Pediatric Emergency Unit and Infectious Diseases, UDSL, Lille University Hospital, Lille, France; ²EA2694, UDSL, Lille University Hospital, Lille, France; ³Pediatric Hematology Unit, UDSL, Lille University Hospital, Lille, France

Conflict of interest: Nothing to declare.

*Correspondence to: François Dubos, Urgences Pédiatriques et Maladies Infectieuses, Hôpital R. Salengro, 2 av. Oscar Lambret, F-59000 Lille, France. E-mail: francois.dubos@chru-lille.fr

Received 16 January 2014; Accepted 23 April 2014

© 2014 Wiley Periodicals, Inc.

DOI 10.1002/pbc.25106

Published online 29 June 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Les constats issus du chapitre préliminaire et de ce premier chapitre nous ont incités à développer un nouvel outil d'aide à la décision clinique pour les NF post-chimiothérapie de l'enfant. Avant la construction d'une nouvelle RDC, il semblait donc important de bien définir la NF et la variable à prédire (critère de jugement). Les définitions retenues pour la neutropénie et pour la fièvre étaient celles paraissant les plus fréquentes dans la littérature. Un groupe de travail international a récemment essayé d'identifier une définition consensuelle pour la neutropénie et la fièvre chez l'enfant d'hématologie-cancérologie. Il n'y a pas eu de consensus mais la définition la plus souvent proposée pour la fièvre était une seule mesure de température supérieure à 38,5°C ou deux mesures de température corporelle comprise entre 38 et 38,5°C (32% des propositions). Pour la neutropénie, la définition la plus souvent proposée était un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 500/mm³ ou compris entre 500 et 1000/mm³ et en phase descendante (51%) [8]. Dans une enquête Française, ces définitions étaient utilisées dans 80% des centres pour la fièvre et dans 33% des centres pour la neutropénie [9]. La variable à prédire, non consensuelle dans la littérature a été longuement discutée mais il nous paraissait important qu'elle regroupe toutes les infections traitables avec un potentiel d'évolution défavorable en l'absence de traitement approprié.

REFERENCES

- 1 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79–84.
- 2 - Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999;33:437–47.
- 3 - Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:666–77.
- 4 – Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
- 5 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784–9.
- 6 - Santolaya ME, Alvarez AW, Avoles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678–83.
- 7 - Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662–7.
- 8 - Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:483–9.
- 9 - Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 2016 accepted.

CHAPITRE II : VARIABLES PREDICTIVES DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT : ANALYSE BI-CENTRIQUE RETROSPECTIVE

Pour construire un nouvel outil d'aide à la décision clinique afin de prédire le risque infectieux dans les neutropénie de l'enfant, la première étape était d'identifier les variables potentiellement prédictives. Le suivi des critères méthodologiques de construction d'une RDC était un préalable. Il était donc notamment indispensable de bien définir les variables d'intérêt : la neutropénie, la fièvre et le critère de jugement principal utilisés. Nous avons précédemment expliqué le choix de la définition de la neutropénie et de la fièvre. Dans la mesure où aucun consensus n'existe à l'heure actuelle, les définitions les plus fréquemment utilisées ont été retenues [1].

Concernant la variable à prédire, il nous semblait important de pouvoir prédire toutes les complications infectieuses. Les différentes RDC déjà publiées prédisaient parfois la bactériémie [2,3] ou l'infection bactérienne sévère [4-6]. Mais plus récemment les auteurs évoluaient vers la prédiction de toutes les complications infectieuses [7] pour des raisons d'applicabilité clinique. C'est dans cet esprit que nous avons défini notre variable à prédire que nous avons nommé « infection sévère » et qui regroupe les infections bactériennes documentées, les infections fongiques d'après la définition de l'Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [8] mais aussi les infections avec arguments cliniques ou paracliniques autres que microbiologiques à haut risque d'évolution défavorable sans traitement (comme par exemple les pneumopathies, les dermo-hypodermes, les appendicites).

Cet article présente donc le travail d'identification des variables d'intérêt pour prédire les infections sévères lors de NF post chimiothérapie de l'enfant et le travail de définitions que nous avons réalisé.

Which Variables are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia?

Mathilde Delebarre, MD, MSc,* † ‡ § Nathalie Garnier, MD,* §
 Emilie Macher, MD,* § Estelle Thebaud, MD, || Françoise Mazingue, MD, §
 Pierre Leblond, MD, PhD, || Alain Duhamel, MD, PhD,* † ‡ ¶
 Alain Martinot, MD,* † ‡ # and François Dubos, MD, PhD* † ‡ #

Summary: To distinguish children with chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) at low risk of severe infection, the variables that are significant risk factors must be identified. Our objective was to identify them by applying evidence-based standards. This retrospective 2-center cohort study included all episodes of chemotherapy-induced FN in children in 2005 and 2006. The medical history, clinical, and laboratory data available at admission were collected. Severe infection was defined by bacteremia, a positive culture of a normally sterile body fluid, invasive fungal infection, or localized infection at high risk of extension. Univariate analysis identified potential predictive variables. A generalized mixed model was used to determine the adjusted variables that predict severe infection. We analyzed 372 FN episodes. Severe infections occurred in 16.1% of them. Variables predictive of severe infection at admission were: disease with high risk of prolonged neutropenia (adjusted odds ratio [aOR] = 2.5), blood cancer (aOR = 1.9), fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (aOR = 3.7), and C-reactive protein level $\geq 90\text{ mg/L}$ (aOR = 4.5). Now that we have identified these variables significantly associated with the risk of severe infection, they must be validated prospectively before combining the best predictive variables in a decision rule that can be used to distinguish children at low risk.

Key Words: fever, neutropenia, cancer, children, predictive variable
(J Pediatr Hematol Oncol 2015;00:000–000)

Infections are common life-threatening complications in children with chemotherapy-induced neutropenia, and fever is often the main or only symptom at admission.¹ The systematic aggressive management approach for patients with febrile neutropenia (FN) that includes immediate hospitalization, intravenous broad-spectrum antibiotics, and close supervision^{2,3} has side effects: emergence of antimicrobial resistance,⁴ in-hospital complications (eg, catheter dysfunction and nosocomial contamination), impairment of the quality of family life, and higher medical costs.^{5,6} Nonetheless, severe infection is observed in only 15% to 25% of all FN cases, and most children remain asymptomatic.⁷ A more

effective approach might therefore be to distinguish patients at high risk of severe infection, who require the maximal treatment, from patients at low risk for whom early discharge or outpatient care can be recommended, as it is already for adults.^{3,6,8} This approach has been recently recommended by a multinational group that developed an international guideline for management of children at low risk of severe infection (shortened intravenous antibiotic treatment, oral treatment, outpatient management).⁹ They did not, however, explain how to identify a low-risk episode of FN. Instead, they suggested using any of the 6 different clinical decision rules thus far published,⁹ although none appear reliably useful in clinical practice.¹⁰

Many institutions have modified their approach to children with FN, because of the potential benefits of limiting hospital and antibiotic exposures in low-risk patients. Some discharge patients home early, after short but reassuring in-hospital surveillance or according to their own criteria, developed based on their experience.¹¹ Other authors have proposed clinical decision rules based on combinations of various criteria.^{12–20} Some rules unfortunately have limitations.^{10–21} Some lack the large-scale validation²² that is necessary for their use in clinical practice,²³ perhaps because their authors have not always fully applied rigorous methodological standards to rule development.^{21,24} We have previously shown the lack of reproducibility and performance in clinical practice of several rules tested on an external set of patients.¹⁰ An essential first step toward appropriate and validated rules is the use of a systematic method to identify predictive variables.

The aim of this study was to identify the variables that could predict severe infection in children with chemotherapy-induced FN, while using the same dataset of patients¹⁰ and rigorously following all evidence-based standards.^{21,23,24}

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Inclusion Criteria

This retrospective, 2-center, cohort study took place in our tertiary-care university hospital. It included all consecutive children meeting the inclusion and exclusion criteria described below and admitted for chemotherapy-induced FN in the pediatric oncology unit of Oscar Lambret Cancer Center or in the pediatric hematology unit of the Lille University Hospital from January 2005 through December 2006.

The inclusion criteria required that children be younger than 18 years old at cancer diagnosis, managed for hematological malignancies or solid tumors, and admitted

Received for publication March 24, 2015; accepted August 29, 2015.
 From the *Lille-2 University; †EA2694, Public Health, Epidemiology and Quality of Care.; ‡UDSL; §Centre Hospitalier Régional Universitaire, CHRU Lille, Pediatric Hematology Unit; ||Pediatric Oncology Unit, Oscar Lambret Cancer Centre; ¶CERIM (EA2694), Lille-2 University; and #Centre Hospitalier Régional Universitaire, CHRU Lille, Pediatric Emergency and Infectious Diseases Unit, Lille, France.

The authors declare no conflict of interest.
 Reprints: François Dubos, MD, PhD, Hôpital R. Salengro, CHRU Lille, 2, av. Oscar Lambret, 59000 Lille, France (e-mail: francois.dubos@chru-lille.fr).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Nous avons donc défini et identifié, sur une base rétrospective de patients, des variables d'intérêt pour prédire l'infection sévère dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant. Nous avons également montré que l'association simple de ces variables disponibles, dans les toutes premières heures qui suivent l'apparition de la fièvre, ne permettait pas de prédire utilement l'infection sévère.

Nous avons également montré que la présence d'un cancer hématologique en opposition aux tumeurs solides paraissait en soit un facteur de risque d'infection sévère. Ces deux populations sont dans la majorité du temps regroupées. Les dernières recommandations ne les distinguent pas et les RDC déjà publiées non plus [9]. Compte tenu de ces différences, il paraissait intéressant de comparer et d'analyser de façon séparée ces deux populations qui sont en France le plus souvent traitées dans le même service par des protocoles de chimiothérapie différents mais des protocoles anti-infectieux communs. Cette différence, longtemps non décrite dans les travaux sur les NF de l'enfant, a récemment été évoquée dans les NF post-chimiothérapie de l'adulte avec un nombre d'infections plus élevé chez les patients suivi pour une hémopathie maligne [10]. Ces patients présentaient également plus d'infections à cocci gram positifs mais avec plus d'infections secondaires sur cathéter central [10].

RÉFÉRENCES

- 1 - Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:483–9.
- 2 - Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61–7.
- 3 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909–13.
- 4 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784–9.
- 5 - Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012–9.

- 6 - Rondinelli PI, Ribeiro K de C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665-70.
- 7 - Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008-14.
- 8 - De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- 9 - Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-38.
- 10 - Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratal J. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* 2014;69, 417e423.

CHAPITRE III : DIFFERENCES D'INFECTIONS CHEZ LES ENFANTS SUIVIS POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNE

I-INTRODUCTION

Dans un précédent travail prospectif nous avons montré que le type de cancer, hémopathie maligne ou tumeur solide, était une variable d'ajustement [1,2]. La description des populations avait permis de montrer que la proportion d'infections sévères était plus élevée chez les patients suivis pour une hémopathie maligne. Ces différences n'ont jamais été décrites jusqu'à présent chez l'enfant et toutes les RDC publiées jusqu'à présent ne distinguaient pas cette variable d'ajustement. Nous avons donc souhaité vérifier nos résultats sur une période élargie de recueil prospectif.

L'objectif de cette étape du travail était d'analyser les différences d'infections entre les populations d'enfant suivis pour une tumeur solide ou pour une hémopathie maligne.

II- METHODES

1- Caractéristiques générales

Il s'agissait d'une étude descriptive, prospective, bi-centrique. Le recueil de données était réalisé du 01/01/2007 au 31/12/2011 dans les services d'hématologie pédiatrique de l'Hôpital Jeanne de Flandre et d'oncologie pédiatrique du Centre Oscar Lambret, à Lille.

2- Populations

2.1- Critères d'inclusion

Tous les patients présentant un épisode de NF induite par une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement de cancer étaient inclus. Ils devaient être âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic oncologique.

2.2- Critères de non inclusion

- Les patients déjà traités par antibiotique pour une infection,

- Les patients présentant un épisode de NF non induit par la chimiothérapie : neutropénie auto-immune, post-médicamenteuse, ou par envahissement médullaire tumoral,
- Les patients en soins palliatifs,
- Les patients ayant été traités par allogreffe de cellules souches, dans une période inférieure à un an par rapport à l'épisode de NF relevé.

3- Variables recueillies

- L'âge, la date de l'épisode de NF, le type de tumeur et notamment la différence entre tumeur solide et hémopathie maligne (Les lymphomes étant considérés comme des hémopathies malignes à l'exception de la maladie de hodgkin qui sont considérées comme tumeurs solides), le traitement à haut risque, les antécédents d'infection bactérienne ou fongique,
- Les résultats microbiologiques et morphologiques permettant de déterminer la présence d'une infection sévère : hémocultures, autres prélèvements microbiologiques, résultats d'imagerie (scanner thoracique confirmant une pneumopathie par exemple).

4- Définitions

La neutropénie fébrile post-chimiothérapie était définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 500/mm³ ou des PNN <1000/mm³ en cours de diminution, et une température axillaire corrigée $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ sur une mesure ou deux mesures $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sur un intervalle de 12h [3].

L'infection sévère était définie par la survenue dans un contexte de neutropénie : soit d'une bactériémie, soit d'une culture bactérienne positive issue d'un site habituellement stérile, soit d'une infection focalisée à haut potentiel d'extension, soit d'une infection fongique invasive.

La bactériémie était définie par une hémoculture positive sauf en cas de staphylocoque coagulase négative ou de tout autre contaminant où deux hémocultures positives sont nécessaires [4].

L'infection focalisée à haut potentiel d'extension était définie par toute infection à point de départ localisé, sans documentation à partir d'un milieu habituellement stérile, mais présentant un risque important de

dissémination loco-régionale ou générale (Exemples : cellulite pelvienne, cellulite rapidement progressive, appendicite, pneumopathie).

L'infection fongique invasive était définie par une infection fongique prouvée, probable ou possible telle que définie par l'IFICG (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). [5]

L'origine présumée de l'infection sévère était déterminée selon le type de microorganisme identifié et sa localisation.

5- Aspects réglementaires

L'étude étant observationnelle, une note d'information était affichée dans les services concernés sans nécessité de recueil de consentement. Une déclaration CNIL simplifiée auprès de l'établissement (CHRU Lille) était effectuée.

6- Analyses statistiques

Une analyse descriptive de la population totale des patients était effectuée sur une population élargie. Les caractéristiques des patients, des sites d'infection et des microorganismes identifiés étaient comparées entre les enfants suivis pour une hémopathie maligne et ceux suivis pour une tumeur solide. Les comparaisons étaient effectuées par un test du Khi-2 pour les variables dichotomiques.

III- RESULTATS

1- Description de la population

Un total de 762 enfants a été admis pour NF dans un des deux services sur la période considérée. Dans le service d'hématologie pédiatrique, 493 épisodes de NF ont été recueillis de janvier 2007 à décembre 2011. L'âge moyen était de 7 ans et 10 mois (+/- 4 ans et 7 mois). Le sex ratio garçons/filles était de 1,29 (278 garçons). Une infection sévère était mise en évidence dans 145 cas soit 29% des épisodes de NF. Quinze patients ont nécessité une prise en charge en réanimation, tous pour une infection sévère et trois d'entre eux sont décédés. Le premier patient âgé de 17 ans en cours de traitement d'une LAM et demi est décédé suite à

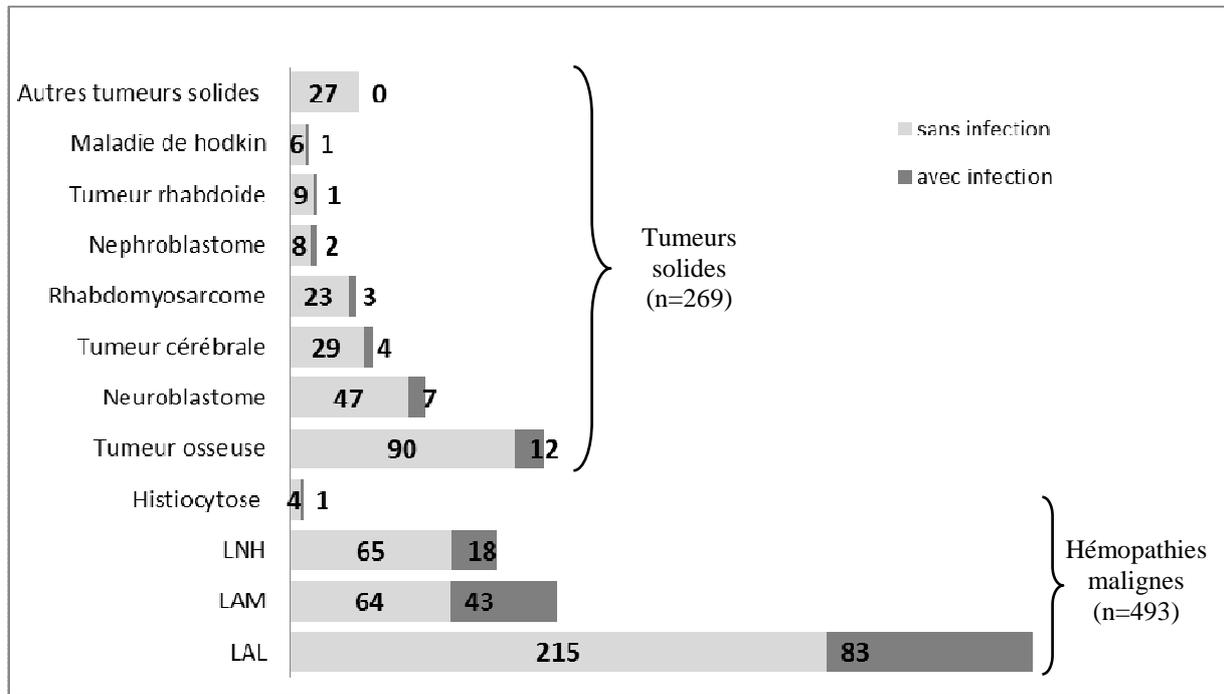
une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* sans autre point d'appel clinique, le deuxième âgé de 16 ans en cours de traitement pour une LAL dans un groupe de traitement à haut risque, est décédé des suites d'une pneumopathie avec bactériémie à *P. aeruginosa*, le troisième âgé de 6 ans en cours de traitement pour une LAL dans un groupe de traitement à haut risque, est décédé des suites d'une bactériémie à *E. coli* avec embol septique et atteinte pelvienne.

Dans le service d'oncologie pédiatrique, 269 épisodes de NF ont été recueillis de janvier 2007 à décembre 2011. L'âge moyen était de 8 ans et 2 mois (+/- 5 ans et 10 mois). Le sex ratio garçons/filles était de 1,09 (140 garçons). Une infection sévère était mise en évidence dans 30 cas soit 11% des épisodes de NF. Un patient nécessitait une prise en charge en réanimation. Il présentait une infection sévère avec une colite invasive à l'origine d'un choc septique sans documentation microbiologique. Aucun patient de ce groupe n'est décédé au cours de son épisode de NF.

2.-Répartition des infections selon le type de cancer

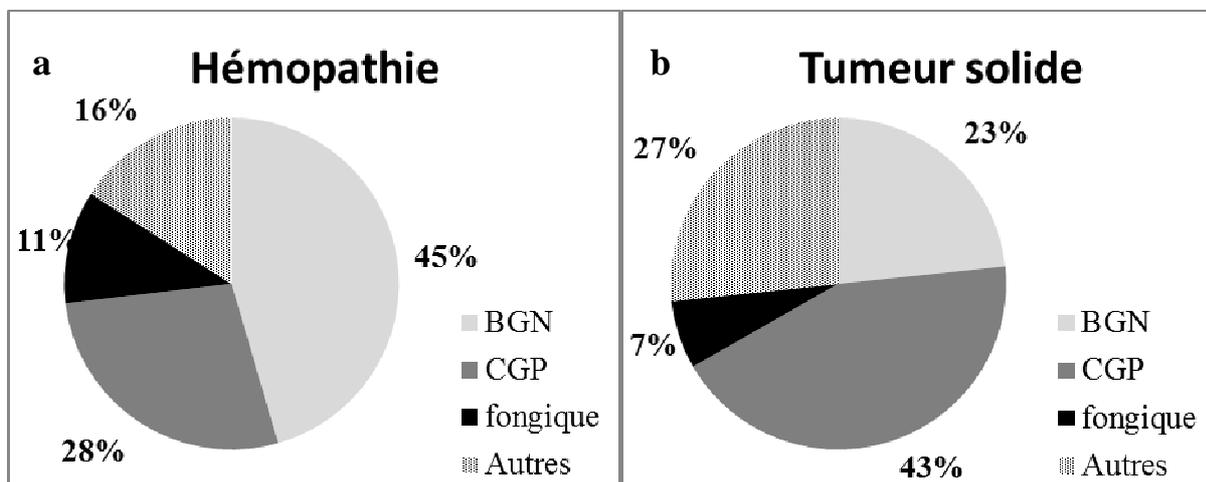
La répartition des cancers est présentée dans la figure 1. On observait une différence statistiquement significative pour le taux d'infection sévère entre les tumeurs solides 11% et les hémopathies malignes 29% ($p < 10^{-5}$).

La répartition des infections sévères en grandes catégories : bacille gram négatif, cocci gram positif, infection fongique ou autre étaient significativement différentes pour les patients suivis pour une tumeur solide de ceux suivis pour une hémopathie maligne (test de Khi-2 : $p < 10^{-4}$) (Figure 2). Pour les infections à cocci gram positif il s'agissait dans 100% des cas de staphylocoques pour les patients avec une tumeur solide alors que le staphylocoque ne représentait que 33% des cocci gram positif pour les patients avec une hémopathie maligne (le reste étant des streptocoques).



LAL, leucémie aigue lymphoblastique ; LAM, leucémie aigue myéloblastique ; LNH, Lymphome non hodkinien ; Autres tumeurs solide : Synoviosarcomes(n=8), Progonome mélanotique (n=4), Rétinoblastome (n=3), Tumeurs germinale malignes(n=3), Pleuropneumoblastome (n=3), Tumeur desmoplastiques (n=2), Tumeurs des gaines des nerfs périphériques (n=1), myxofibrosarcome (n=1),hépatoblastome (n=1),adenocarcinome indifférencié(n=1)

Figure 1 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile avec et sans infection sévère selon le type de cancer



BGN, bacille gram négatif ; CGP, cocci gram positif

Figure 2 : Répartition des différentes catégories d' infections sévères pour les patients suivis pour hémopathie maligne, n=145 (a) ou pour une tumeur solide, n=30 (b) lors des neutropénies fébriles de l'enfant.

De la même manière, la répartition de l'origine présumée de ces infections était différente dans ces deux populations (test de Khi-2 : $p < 10^{-4}$). La figure 3 présente les différences d'origines de l'infection pour les patients suivis pour une hémopathie maligne ou pour une tumeur solide.

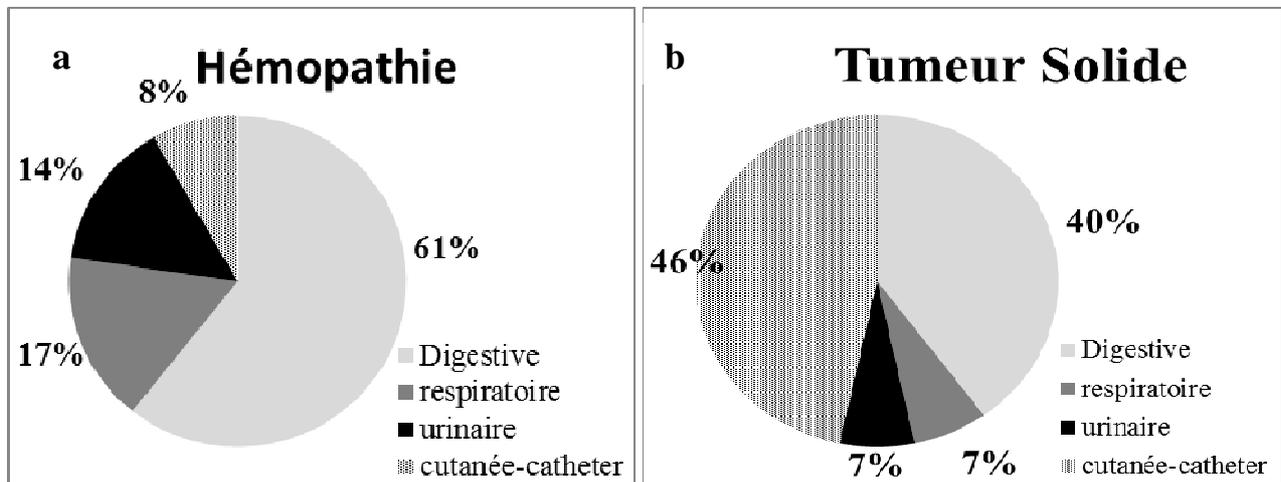


Figure 3 : Répartition de l'origine des infections sévères pour les patients suivis pour hémopathie, n=145 (a) ou pour tumeur solide, n=30 (b) lors des neutropénies fébriles de l'enfant.

IV- DISCUSSION

Selon la pathologie tumorale sous-jacente, le risque infectieux était différent aussi bien au plan quantitatif que qualitatif sur les données lilloises recueillies prospectivement depuis 2007. Il existait plus d'infections chez les patients suivis pour une hémopathie maligne (29% vs. 11%) et ceux-ci avaient plus d'infections à bacilles gram négatif avec une origine principalement digestive que les patients avec une tumeur solide. Les cocci gram positif étaient plus souvent des streptocoques en cas d'hémopathie maligne alors qu'il s'agissait de staphylocoques chez les patients avec une tumeur solide.

Ces différences sont décrites pour la première fois chez l'enfant. Une étude pédiatrique en 2002 n'avait pas mis en évidence de différences en termes de fréquence d'infection ou de type d'infection, en dehors d'un sur risque de bactériémie et de pneumopathie pour les enfants suivis pour une leucémie et au décours de leur induction [6]. Une étude similaire menée chez l'adulte avait mis en évidence une prédominance de bactériémies chez les patients suivis pour une hémopathie maligne avec prédominance d'infections à bacilles

gram négatifs [7]. Une autre étude chez l'adulte avait montré des résultats opposés avec plus d'infections chez le patient suivi pour une tumeur solide [8]. Chez ceux-ci, les infections à bacille gram négatif étaient aussi prédominantes. Ces différences peuvent s'expliquer par des comorbidités plus fréquentes chez les adultes avec plus de cardiopathies ou de pneumopathies chroniques obstructives. Elles peuvent aussi s'expliquer par l'utilisation fréquente, jusque récemment, d'une antibioprofylaxie par fluoroquinolone chez les patients suivis pour un cancer hématologique, qui a induit une baisse des infections à bacilles gram négatif. Une autre étude menée chez des patients d'hématologie avant/après l'arrêt de ce type de prophylaxie antibiotique, a montré que la cause des NF était passée d'une prédominance de cocci gram positif à une prédominance de bacilles gram négatif [9].

Une des limites de cette étude est son recueil sur uniquement deux centres. Nos résultats ne sont peut-être pas le reflet de la documentation nationale. Mais il s'agit de deux centres avec des recrutements importants et sur une période prolongée ce qui limite l'incertitude. L'inclusion consécutive de tous les patients ayant eu une NF et l'effectif important (n=762) sont par contre une force de ce travail. La collection des données a été faite prospectivement ce qui limite les biais d'interprétation. Les protocoles de traitement n'ont pas changé durant cette période. Outre le traitement préventif usuel de la pneumocytose par triméthoprime-sulfaméthoxazole, toute autre antibioprofylaxie est inhabituelle chez l'enfant et n'a pas été utilisée ici sur la période d'étude.

Les différences identifiées n'ont jamais été prises en compte directement dans une RDC. Certains auteurs avaient mis en avant le risque plus important dans certains types d'hémopathies comme les leucémies aiguës myéloblastiques ou les leucémies aiguës lymphoblastiques [10,11]. Une séparation des populations d'hématologie et des patients suivis pour une tumeur solide pourrait permettre l'adaptation de l'outil aux risques de chacune de ces populations et donc d'augmenter en performance la prédiction du risque d'infection sévère. Une RDC sous forme d'arbre séparant en première division ces deux populations pourrait être utile.

REFERENCES

- 1 - Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, et al. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP*, Boston 2010.
- 2 - Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e468–74.
- 3 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13
- 4 - Pene F, Rieux C, Pantas C, Horchani R, Rafi H, Jabot-Lestang L, Cordonnier C. Prise en charge des neutropénies fébriles à haut risque en hématologie: Infections en Hématologie. In: Cordonnier C, Coll FMC editors. *Revue en Hématologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. pp9–34.
- 5 - De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21.
- 6 - Koçak U, Rolston KV, Mullen CA Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Support Care Cancer* 2002;10:58–64.
- 7 - Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, Tansarli GS, Dimopoulou D, Kofteridis DP, et al. Prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2013;21:2521–6.
- 8 - Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratal J. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* 2014;69: 417–23.
- 9 - Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Císnal M, et al. clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *lin Microbiol Infect* 2013;19:474-9.
- 10 - Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, Gaur AH. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:53–9.
- 11 - Paganini H, Caccavo J, Aguirre C, Gomez S, Zubizarret P. A scoring system to predict superinfections in high-risk febrile neutropenic children with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68: 36–43.

CHAPITRE IV : CONSTRUCTION D'UNE NOUVELLE REGLE DE DECISION CLINIQUE PREDICTIVE DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOTHERAPIE DE L'ENFANT

Dans ce chapitre il sera rappelé en introduction les résultats de travaux préliminaires menés dans l'équipe – mais antérieurs à ce travail doctoral– de construction d'une RDC pour distinguer le risque infectieux chez les enfants avec une NF. Ils sont nécessaires pour la compréhension des effectifs inclus et du déroulé du travail. Puis il sera présenté la méthodologie et les résultats les plus récents relatifs à la construction de cette RDC.

I-INTRODUCTION

Dans une précédente étude prospective bi-centrique (services hématologie pédiatrique du CHRU de Lille et d'oncologie pédiatrique du centre Oscar Lambret) menée sur la période d'avril 2007 à janvier 2009, nous avons construit sur un effectif de 316 épisodes de NF (223 épisodes en hématologie et 93 en oncologie) une nouvelle RDC qui combinait six variables disponibles à l'admission du patient (Tableau I). Ce travail a fait l'objet de ma thèse d'exercice [1].

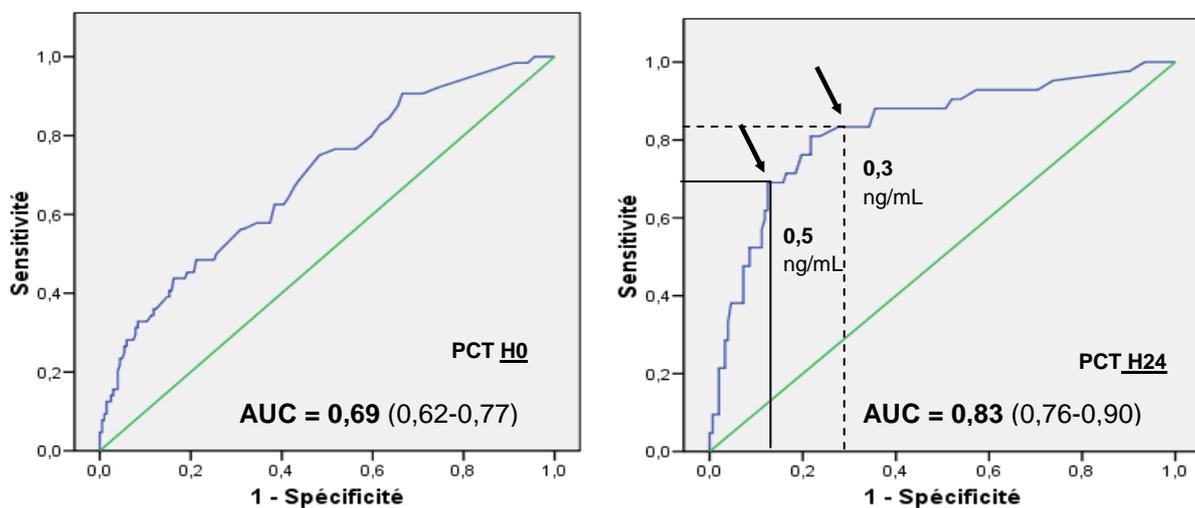
Tableau I. Règle de décision clinique prédisant l'infection sévère du patient admis pour neutropénie fébrile, construite uniquement avec les données à l'admission

Facteurs de risque d'infection sévère	Pondération du score
Signes de sepsis	2
Hémopathie maligne	1
Traitement à haut risque*	1
Signes focaux d'infection sévère	1
Fièvre >39°C	1
Taux de leucocytes <500/mm ³ ou de monocytes <100/mm ³	1
Un score ≥ 2 définit le haut risque d'infection sévère.	

**traitement à haut risque de neutropénie fébrile prolongée et profonde*

Cette RDC n'utilisait aucun marqueur de l'inflammation, car non discriminants à l'admission du patient pour la CRP (le plus souvent moins de 4 heures après le début de la fièvre) et à cause d'un nombre important de données manquantes à l'époque pour la PCT.

Il n'y a pas d'urgence à faire sortir rapidement l'enfant classé à bas risque, mais il y a un intérêt à lui proposer un allègement thérapeutique suffisamment tôt avant la sortie d'aplasie, pour les raisons citées précédemment. Nous avons donc poursuivi l'étude sur la période janvier 2009-janvier 2011 en recueillant en plus les données à H24-48 de l'admission (295 épisodes consécutifs de NF, dont 194 en hématologie et 101 en cancérologie). Elargir la période d'évaluation pourrait être plus utile pour différencier les épisodes de NF à haut et bas risque d'infection sévère. Cela a fait l'objet de mon travail de master-1 [2]. Les marqueurs biologiques CRP et PCT dosés à H24-48 de l'admission étaient significativement associés au risque d'infection sévère. Des courbes ROC ont été faites pour identifier des seuils utiles et pertinents pour les variables continues associées au risque infectieux. Les deux courbes ROC pour la PCT à l'admission et à H24-48 sont présentées à titre d'exemple. Il existait une augmentation de l'aire sous la courbe ROC passant de 0,69 à 0,83 avec deux points d'inflexion identifiés au seuil de 0,3 et 0,5 ng/mL (Figure 1).



PCT procalcitonite ; AUC, aire sous la courbe ROC

Figure 1. Courbes ROC de la variable « PCT » à H0 et H24-48

Nous avons réalisé deux analyses multivariées, l'une avec la CRP, l'autre avec la PCT. Nous avons réalisé une analyse en régression logistique, pas à pas descendante permettant de déterminer les pondérations du score.

Deux variables cliniques, « la présence de signe clinique d'infection sévère » et les « signes de sepsis sévère », incitent le clinicien à conclure à la présence d'une infection sévère quand elles sont présentes. Etant une sous classe de la variable à prédire et non une variable prédictive elles n'étaient pas introduites dans l'analyse précédente. Ces variables d'appréciation clinique d'infection sévère ont donc été ajoutées dans la RDC avec un score suffisant pour les classer obligatoirement dans le groupe à haut risque. Ainsi, la RDC a été construite utilisant la variable CRP ou PCT (Tableau II).

Tableau II. Règles de décision avec CRP (à gauche) ou avec la PCT (à droite) pour distinguer le risque d'infection sévère en cas de NF post chimiothérapie de l'enfant

<i>Facteurs en soit d'infection sévère</i>	<i>points</i>	<i>Facteurs en soit d'infection sévère</i>	<i>points</i>
Sepsis sévère	3	Sepsis sévère	2
Signe focalisé d'infection sévère	3	Signe focalisé d'infection sévère	2
<i>Facteur de risque d'infection sévère</i>			
Fièvre maximale jusque H24 $\geq 39^{\circ}\text{C}$	2	Fièvre maximale jusque H24 $\geq 39^{\circ}\text{C}$	1
Hémopathie maligne	1	Hémopathie maligne	1
Haut risque*	1		
CRP à H24-48 $> 40 \text{ mg/L}$	1	PCT à H 24-48 $> 0,5 \text{ ng/mL}$	2
Leucocytes $< 500/\text{mm}^3$	1	Leucocytes $< 500/\text{mm}^3$	1
Un score ≥ 3 définit la présence d'une infection sévère		Un score ≥ 2 définit la présence d'une infection sévère	

*de neutropénie profonde et prolongée ; CRP, C réactive protéine ; PCT, procalcitonine

La RDC avec la CRP avait une Sensibilité (Se) à 97,4% (IC 95% : 91-99), une spécificité (Sp) à 37% (IC 95% : 31-44), des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) respectivement à 35% (IC 95% : 29-42) et 97,6% (IC 95% : 92-99), des rapports de vraisemblance positif (RVP) à 1,55 (IC95%.1,35-1,66) et négatif (RVN) à 0,07 (IC 95% : 0,02-0,29). L'aire sous la courbe ROC de ce score était de 0,82.

La RDC avec la PCT avait des Se à 98,7% (IC 95% : 93-99), Sp à 36,5% (IC 95% : 31-43). Les VPP et VPN étaient respectivement à 35% (IC 95% :29-42) et 98,8% (IC 95% :94-99), les RVP et RVN, respectivement à 1,55 (IC 95% :1,40-1,72) et 0,04 (IC 95% : 10^{-3}-0,25). L'aire sous la courbe de ce score était de 0,84.

Cette RDC avait des performances comparable sur une population de validation interne (n=155 dont 39 infections sévères) avec une Se de 95% (IC 95% : 83-99), une Sp de 25% (IC 95% : 26-43), des VPP de 33% (IC 95% : 25-41), des VPN de 95% (IC 95% : 84-99), et des RVP et RVN de 1,3 (IC 95% : 1,24-1,67) et 0,12 (IC 95% :0,04- 0,59).

Ces scores ont des performances intéressantes mais ont été appliqués à tous les patients avec une NF sans distinction préalable du risque infectieux lié au type de cancer. Dans le chapitre précédent de ce travail doctoral nous avons mis en évidence les différences importantes de risque d'infection sévère et de type d'infection entre les patients avec une tumeur solide et ceux avec une hémopathie maligne. Cette notion apparaît dans les scores mais n'est pas la première ligne de distinction. Il nous a semblé intéressant de pouvoir présenter la RDC sous forme d'un arbre de décision. L'objectif de cette partie était donc d'améliorer notre RDC en construisant cet arbre sur la même base de données bi-centrique.

II-METHODES

1- Caractéristiques générales

Il s'agissait d'une étude prospective, bicentrique, analytique. Le recueil de données était réalisé dans les services d'hématologie pédiatrique de l'Hôpital Jeanne de Flandre et dans le service d'oncologie pédiatrique du Centre Oscar Lambret, à Lille. Nous avons utilisé les données de 2009 à 2011 pour les patients avec une hémopathie maligne pour lesquelles les données cliniques et biologiques de l'admission n'étaient pas suffisamment discriminantes. C'est en effet à partir de 2009 que les données jusqu'à H48 de l'admission ont été recueillies. Pour les patients avec une tumeur solide, le risque d'infection sévère étant moindre, il semblait envisageable de construire un outil utilisant les données disponibles à l'admission afin de permettre un allègement thérapeutiques précoce. Les données recueillies de 2007 à 2011 ont donc été utilisées pour ce groupe de patients, notamment pour élargir le nombre de NF avec une infection sévère.

2- Populations

2.1- Critères d'inclusion

Tous les patients présentant un épisode de NF induite par une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement de cancer étaient inclus. Ils devaient être âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic oncologique.

2.2- Critères de non inclusion

- Les patients déjà traités par antibiotique pour une infection,
- Les patients présentant un épisode de NF non induit par la chimiothérapie : neutropénie auto-immune, post-médicamenteuse, ou par envahissement médullaire tumoral,
- Les patients en soins palliatifs,
- Les patients ayant été traités par allogreffe de cellules souches, dans une période inférieure à un an par rapport à l'épisode de NF relevé.

3- Définitions

La neutropénie fébrile post-chimiothérapie était définie comme précédemment par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $<500/\text{mm}^3$ ou des PNN $<1000/\text{mm}^3$ en cours de diminution et une température axillaire corrigée $\geq 38,5^\circ\text{C}$ sur une mesure ou deux mesures $\geq 38^\circ\text{C}$ sur un intervalle de 12h [3].

L'infection sévère était définie aussi comme précédemment par la survenue dans un contexte de neutropénie : soit d'une bactériémie, soit d'une culture bactérienne positive issue d'un site habituellement stérile, soit d'une infection focalisée à haut potentiel d'extension, soit d'une infection fongique invasive.

La bactériémie : était définie par une hémoculture positive sauf en cas de staphylocoque coagulase négative ou tout autre contaminant, où deux hémocultures positives étaient nécessaires [4].

L'infection focalisée à haut potentiel d'extension était définie par toute infection à point de départ localisé, sans documentation à partir d'un milieu habituellement stérile, mais présentant un risque important de dissémination loco-régionale ou générale. Exemples : cellulite pelvienne, cellulite rapidement progressive, appendicite, pneumopathie.

L'infection fongique invasive était définie par une infection fongique prouvée, probable ou possible telle que définie par l'IFICF (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). [5]

4- Variables recueillies

- L'âge, la date de l'épisode de NF, le type de tumeur et notamment la différence entre tumeur solide et hémopathie maligne (les lymphomes étant considérés comme des hémopathies malignes à l'exception de la maladie de Hodgkin qui est considérée comme une tumeur solide), le traitement à haut risque, les antécédents d'infection bactérienne ou fongique,
- la température maximale avant l'admission, à l'admission et dans les 24 premières heures,
- l'évaluation hémodynamique : le temps de recoloration cutanée (TRC) supérieur à trois secondes, l'existence d'une polypnée ou de frissons, d'un sepsis grave ou d'un choc septique,
- les signes cliniques évoquant la présence d'une infection sévère (par exemple : syndrome appendiculaire, foyer pulmonaire, cellulite),
- Le bilan biologique : un hémogramme, la CRP, la PCT, à l'admission (depuis 2007) et entre 24 et 48 heures de l'admission (depuis janvier 2009),
- Les résultats microbiologiques et morphologiques permettant de déterminer la présence d'une infection sévère : hémocultures, autres prélèvements microbiologiques, résultats d'imagerie (scanner thoracique confirmant une pneumopathie par exemple).

5- Aspects réglementaires

L'étude étant observationnelle, une note d'information était affichée dans les services concernés sans nécessité de recueil de consentement. Une déclaration CNIL simplifiée auprès de l'établissement (CHRU Lille) était effectuée.

6- Analyses statistiques

Premièrement, une brève analyse descriptive de la population totale des patients était effectuée. Deuxièmement, nous avons ensuite construit un arbre de décision clinique dans chacune de ces populations à l'aide du logiciel *SIPINA* (version 3.8). Les variables introduites dans l'arbre sont celles qui étaient significativement et indépendamment associées au risque d'infection sévère, identifiées lors des travaux précédents, et nous avons réalisé une analyse bivariée, avec un test de Mann-Whitney pour les variables continues et un test de Chi-2 ou de Fisher-exact pour les variables dichotomiques. Plusieurs arbres ont été construits afin de maximiser la sensibilité et non la performance globale [6]. Nous avons sélectionné les arbres qui avaient la meilleure performance selon nos critères (maximiser la sensibilité) et nous les avons ensuite simplifié puis analysé leur performance en calculant les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives ainsi que les rapports de vraisemblance positifs et négatifs. Troisièmement, nous avons comparé les performances des RDC par un test de McNemar. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel *IBM SPSS statistics* (version 22).

III-RESULTATS

1-Description des caractéristiques générales de la population

1.1-Population

Sur les périodes considérées, 539 épisodes consécutifs de NF post-chimiothérapie de l'enfant ont été considérés. Il y en avait 270 provenant du service d'hématologie (âge moyen : 7,7 ans, sex ratio garçons/filles : 1,4) et 269 du service d'oncologie (âge moyen : 5,8 ans ; sex ratio : 1,1). Il y avait 111 cas d'infections sévères (20,6%), dont 81 chez des patients d'hématologie (30% des épisodes de NF) et 30 chez des patients d'oncologie (11% des épisodes de NF). Dix patients (ou épisodes) nécessitaient une prise en charge en réanimation (2%) dont 9 suivis pour un cancer hématologique. Deux de ces neuf patients sont décédés des suites de cette infection sévère (0,4% des 539 épisodes), tous deux à cause d'une infection à *P. aeruginosa*.

1.2-Analyse bivariée

L'analyse bivariée des variables est présentée dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III : Analyse bivariée du caractère prédictif ou non de l'infection sévère

Variables quantitatives	Infection sévère				p
	Non		Oui		
	moy	méd	moy	méd	
Test de Mann-Whitney n=539					
Age*	7,7	6,6	8,7	9,8	0,02
Température à l'admission*	38,7	38,6	39,0	38,9	0,001
Température à H24*	39,0	38,9	39,3	39,4	<10 ⁻³
Leucocytes à l'admission*	704	400	597	230	0,002
Leucocytes à H24-48 (n=445)	1056	620	588	265	<10 ⁻³
Plaquettes à l'admission*	89000	55000	55000	27000	<10 ⁻³
Plaquettes à H24-48 (n=445)	91000	49000	45000	28000	<10 ⁻³
CRP à l'admission (n=533)	37	23	53	31	0,12
CRP à H24-48 (n=422)	52	35	109	80	<10 ⁻³
PCT à l'admission (491)	0,46	0,20	1,40	0,37	<10 ⁻³
PCT à H24-48 (n=321)	0,58	0,20	6,38	1,17	<10 ⁻³

Variables qualitatives binaires	Infection sévère		p
	Non	Oui	
	(n/n total)	(n/n total)	
Test de chi-2			
Sexe (garçon/total)	242/428	56/111	0,25
Hémopathie	189/428	81/111	<10 ⁻³
Haut risque	248/428	89/111	0,001
Frissons à l'admission	24/428	20/111	<10 ⁻³
Frissons à H24	15/342	23/104	<10 ⁻³

n total, nombre total d'épisodes de neutropénie fébrile pour lesquels la variable était renseignée ; n, nombres d'épisodes pour lesquels la variable était présente ; moy, moyenne ; méd, médiane ; p, degré de signification du test; haut risque, chimiothérapie à haut risque de neutropénie fébrile profonde et prolongée ; CRP, C réactive protéine ; PCT, procalcitonine

*Pas de donnée manquante pour cette variable

2- Construction d'arbres de décision clinique

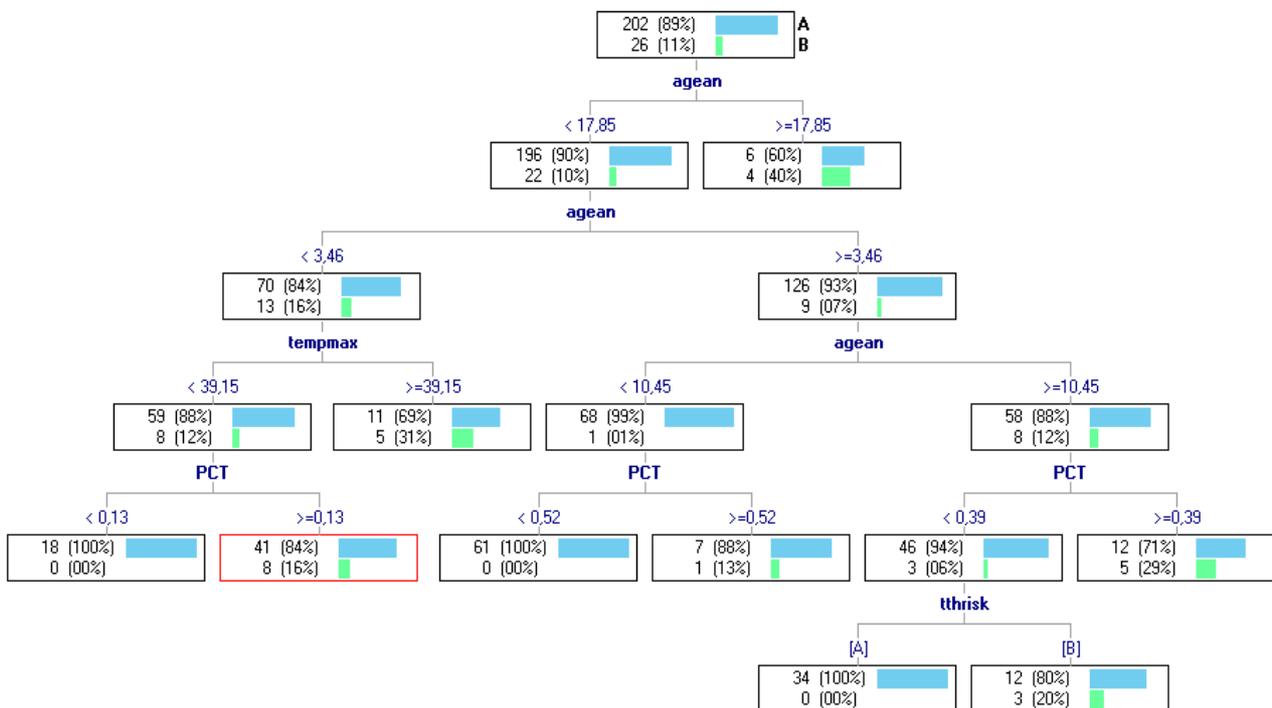
Compte tenu du risque plus faible d'infection sévère dans la population des patients suivis pour tumeur solide, il a été choisi de construire la RDC pour cette population uniquement avec des données

disponibles à l'admission du patient afin de permettre un allègement thérapeutique plus précoce. Par contre, pour les patients d'hématologie dont le risque d'infection sévère est plus important, dont les infections sévères sont plus graves et les variables à l'admission peu discriminantes, il a été choisi de construire une RDC avec les données disponibles entre l'admission et H24-H48 de celle-ci.

Nous avons utilisé toutes les variables pour lesquelles il existait une différence significative avec d'infection sévère dans le Tableau III pour les NF de la population des hémopathies. Pour les NF de la population de tumeurs solide, seules les variables disponibles à l'admission ont été utilisées.

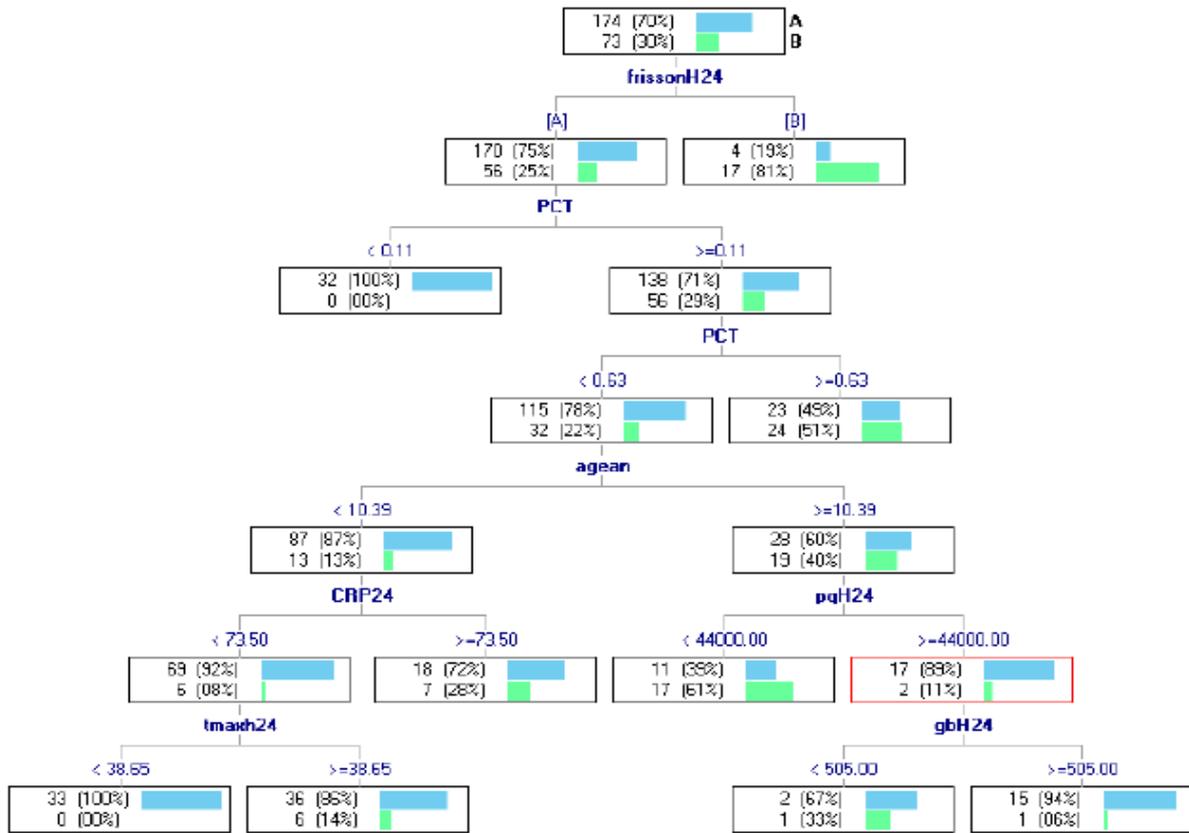
2-1- Arbres de décision clinique construit avec *Sipina*

Seuls les épisodes de NF n'ayant pas de données manquantes sur les variables utilisées ont servi à la construction de cet arbre. Plusieurs arbres ont ainsi été construits dans le but de maximiser la sensibilité, l'objectif étant d'obtenir des feuilles terminales les plus pures possibles, sans infection sévère (figure 2 et 3). Les patients de moins de 1 an ont été exclus de la RDC car classés d'emblée à haut risque.



agean, Age en année ; *tempmax*, température maximum mesurée avant le début de l'antibiothérapie en °C ; *PCT*, procalcitonine ; *tthrisk*, traitement de chimiothérapie à haut risque de neutropénie profonde et prolongée

Figure 2 : Arbre de décision proposé par le logiciel *Sipina* sans modification, classant le risque d'infection sévère pour les NF post chimiothérapie des patients suivis pour une tumeur solide

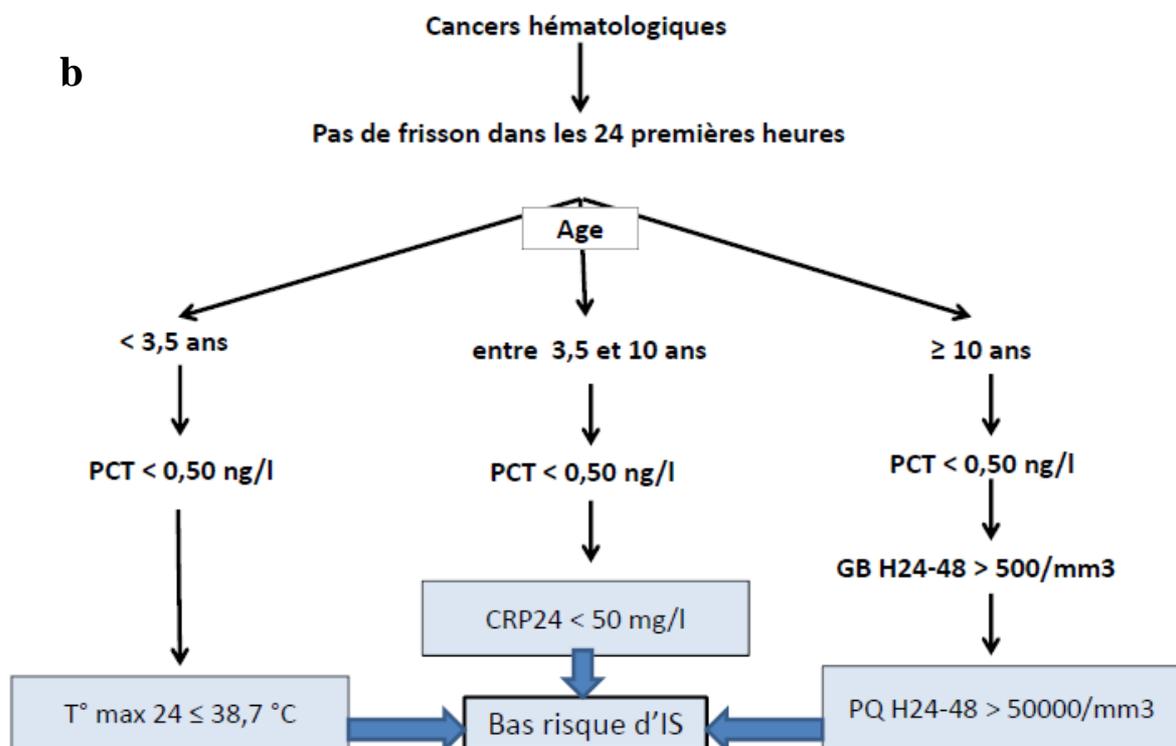
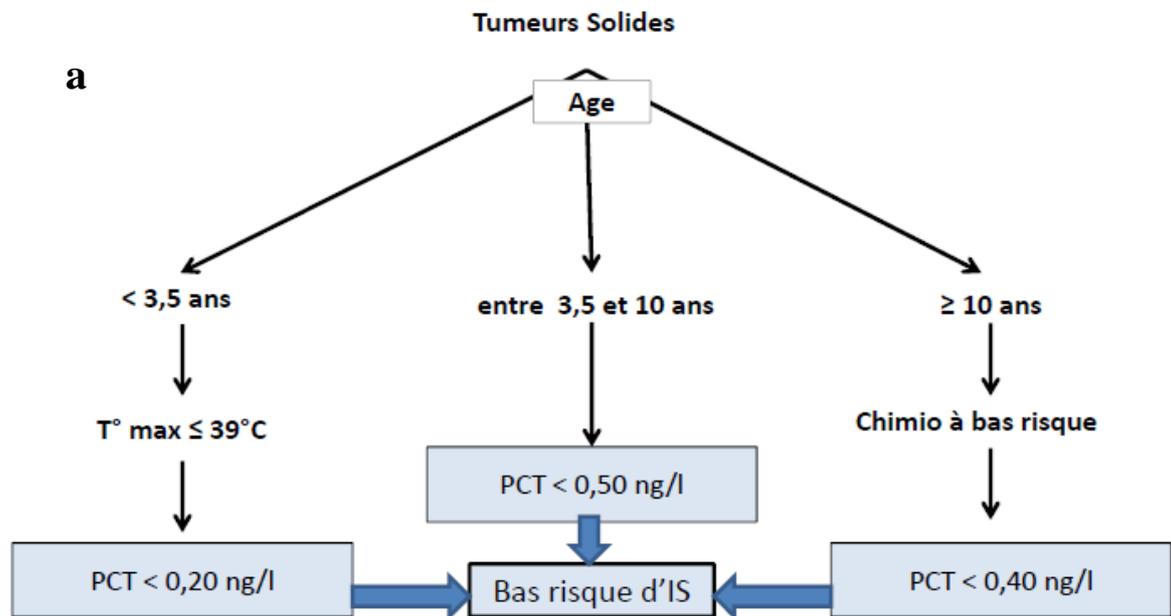


FrissonH24,[B] présence de frisson dans les 24 premières heure de la prise en charge ; PCT, procalcitonine ; agean, Age en année ; CRP24, C réactive protéine mesurée dans les 24-48 heures suivant le début de la prise en charge ; tmaxh24, température maximum mesurée dans les 24 heures suivant le début de la prise en charge en °C ; pqH24, taux de plaquette en mm³ mesuré dans les 24-48 heure suivant le début de la prise en charge ; gbH24, taux de leucocytes /mm³ mesuré dans les 24-48 heure suivant le début de la prise en charge

Figure 3 : Arbre de décision proposé par le logiciel *Sipina* sans modification, classant le risque d'infection sévère pour les NF post-chimiothérapie des patients suivis pour une hémopathie maligne

2-2- Arbres de décision appliqués à la pratique clinique

Le logiciel *Sipina* ne permettant pas d'arrondir les seuils, il a été décidé de construire un arbre simplifié en arrondissant les seuils des variables continues, pour une meilleure applicabilité clinique. Nous avons également choisi, pour les mêmes raisons de simplification et de facilité d'utilisation clinique, d'utiliser les mêmes groupes de classement selon l'âge pour les tumeurs solides et les hémopathies malignes (figure 4).



T° max, température maximum mesurée avant le début de la prise en charge en °C ; PCT, procalcitonine ; chimio à bas risque, traitement de chimiothérapie à bas risque de neutropénie profonde et prolongée ; IS, infection sévère ; CRP24, C réactive protéine mesurée dans les 24-48h suivant l'admission ; T° max 24, température maximum mesurée dans les 24h suivant l'admission en °C ; GB H24-48, taux de leucocytes /mm³ mesuré dans les 24-48 heures suivant l'admission ; PQ H24-48, taux de plaquettes /mm³ mesuré dans les 24-48h suivant l'admission

Figure 4 : Règle de décision clinique sous forme d'arbre classant le risque d'infection sévère pour les NF post chimiothérapie pour les enfants en cours de traitement (a) d'une tumeur solide ou (b) d'une hémopathie maligne.

2-3- Performance des arbres de décision clinique

2-3-1- Performance brute des arbres de décision clinique

Le tableau de contingence pour l'arbre non simplifié est présenté tableau IV. La performance des arbres de décision clinique construits avec le logiciel Sipina, non simplifiés (versions présentées figures 3 et 4), est présentée dans les tableaux V (*première partie*) ci-dessous.

Tableau IV : Tableau de contingence de l'arbre de décision prédisant l'infection sévère pour les patients suivi pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne.

Infection sévère	Arbre tumeurs solides		Arbre Hémopathies		Total	
	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque
Présente	26	0	72	1	98	1
Absente	89	113	94	80	183	193

Après avoir simplifié les arbres de décision pour qu'ils soient applicables en pratique clinique (version présentée plus haut, figure 5), nous avons réévalué leur performance (Tableau V, *deuxième partie*).

Pour limiter le nombre d'épisodes non pris en compte à cause des données manquantes, toutes les observations permettant de classer l'épisode ont été prises en compte même si elles contenaient des données manquantes (Tableau V, *troisième partie*).

Tableau V. Performance des arbres de décision: arbre brut (sur observations complètes), arbre simplifié pour application clinique sur les observations complètes (n=475) puis sur toutes les observations (n=500)

Performance des arbres	n	Se	(IC 95%)	Sp	(IC 95%)	VPN	(IC 95%)
Arbre Sipina (brut) *	475	99	(94-100)	51	(46-56)	0,02	(0,002-0,13)
<i>Tumeurs solides</i>	228	100	(87-100)	56	(49-63)	0,00	-
<i>Hémopathies malignes</i>	247	99	(93-100)	46	(39-53)	0,03	(0,004-0,21)
Arbre simplifié (pour la clinique) *	475	98	(93-100)	56	(51-61)	0,04	(0,01-0,15)
<i>Tumeurs solides</i>	228	96	(80-100)	59	(52-66)	0,07	(0,01-0,50)
<i>Hémopathies malignes</i>	247	99	(92-100)	52	(45-60)	0,03	(0,004-0,20)
Arbre simplifié appliqué à toutes les observations**	500	98	(93-100)	53	(48-58)	0,04	(0,009-0,15)
<i>Tumeurs solides</i>	240	96	(81-100)	56	(49-63)	0,07	(0,01-0,48)
<i>Hémopathies malignes</i>	260	99	(92-100)	50	(43-58)	0,03	(0,004-0,19)

*calcul de la performance sur les épisodes sans données manquantes ; ** calcul de la performance de l'arbre simplifié appliqué à tous les épisodes pouvant être classés

2-3-3- Comparaison de la performance des arbres de décision clinique aux scores

Nous avons tous d'abord appliqué les RDC sous formes de scores à cette population. La performance de ces RDC (tableau VI= tableau de contingence) était, pour la RDC utilisant la CRP : Se de 96% (IC 95% : 91-98), Sp de 29% (IC 95% : 25-34) et RVN de 0,1 (IC 95% : 0,04-0,33) ; pour la RDC utilisant la PCT : Se de 97% (IC 95% : 92-99), Sp de 33% (IC 95% : 28-38) et RVN de 0,09 (IC 95% : 0,02-0,26).

Tableau VI : Tableau de contingence des RDC sous forme de score utilisant la CRP et la PCT prédisant l'infection sévère.

		RDC score CRP		RDC score PCT	
		Bas risque	Haut risque	Bas risque	Haut risque
Infection sévère	Absente	101	243	118	240
	Présente	4	103	3	104

RDC, règle de décision clinique ; CRP, C réactive protéine ; PCT, procalcitonine

Nous avons comparé la performance globale de l'arbre construit précédemment et les RDC sous forme de scores utilisant la CRP ou la PCT par un test de McNemar : l'arbre de décision était significativement plus performant que la RDC avec la PCT ($p < 10^{-4}$) et que la RDC avec la CRP ($p < 10^{-4}$).

Les comparaisons de performance sont présentées dans le tableau VII ci-dessous en croisant les épisodes bien ou mal classés par l'arbre ou par les scores.

Tableau VII : Comparaison de la performance des règles de décision clinique sous forme d'arbre ou de score

		RDC score CRP		RDC score PCT	
		Mal Classé	Bien Classé	Mal Classé	Bien Classé
RDC arbre	Mal Classé	128	33	127	42
	Bien Classé	104	162	104	168

RDC, règle de décision clinique ; CRP, C réactive protéine ; PCT, procalcitonine

Nous avons également comparé la performance en termes de sensibilité et de spécificité de la RDC sous forme d'arbre construit précédemment et des RDC sous forme de scores utilisant la CRP ou la PCT par un test de McNemar : il n'y avait pas de différence significative en termes de sensibilité ($p=1$). Par contre une différence significative de spécificité était mise en évidence aussi bien avec la RDC score utilisant la PCT ($p < 10^{-4}$) et que la RDC score utilisant la CRP ($p < 10^{-4}$).

III DISCUSSION

Le travail en amont a permis d'établir une nouvelle RDC pour différencier les épisodes de NF à haut risque d'infection sévère des épisodes à bas risque chez l'enfant, à partir des données anamnestiques, cliniques et paracliniques disponibles à l'admission et à 24-48 heures. En première intention, les meilleurs seuils et les meilleures variables ont été identifiés par une analyse statistique uni et multivariée et une analyse des courbes ROC, à partir d'une cohorte prospective de patients. Tout comme Santoloya et *coll.*, nous avons montré que certaines variables relevées dans les 48 premières heures de la NF étaient plus performantes qu'à l'admission et qu'une RDC était plus performante quand elle intégrait certaines variables après 24 heures de l'admission, [7]. L'application de cette RDC sous forme de scores, classait le patient à haut risque ou à bas risque d'infection sévère avec une excellente sensibilité (99% sur la population de construction), permettant

d'éliminer des sujets négatifs tout en conservant une spécificité acceptable (36%). Le RVN était donc très bas (0,04), le critère de quantité reconnue dans la littérature d'une RDC dans ce contexte étant un rapport de vraisemblance inférieur à 0,1 [8].

La construction de l'arbre de décision a permis de séparer en première dichotomisation les populations de patients selon le type de cancer ainsi que nous l'avons évoqué d'après les données du chapitre précédent où les patients suivis pour une tumeur solide ou pour une hémopathie maligne avaient des profils d'infections et des risques infectieux très différents. Cette technique statistique d'arbres de décision a également permis d'utiliser plusieurs seuils pour les variables continues contrairement à ce qui était fait lors de la construction de la RDC basée sur un score, à partir d'un modèle de régression logistique. Cette méthode [6] a donc permis d'améliorer la performance de la RDC avec une sensibilité comparable à 98% mais une spécificité améliorée à 53%.

La force de ce travail réside dans sa collection prospective de données consécutives avec un grand nombre de patients inclus (n=539) et des IC 95% étroits pour les performances mesurées. L'autre point fort est la prise en compte des données des 48 premières heures de prise en charge de la NF, ce qui a été peu fait dans les RDC précédemment publiées. A H48, cette RDC doit permettre un allègement thérapeutique pour les patients classés à bas risque. Cette décision doit être facilitée par le recul clinique sur l'état du patient et les données d'hémocultures négatives à 48h. Le contrôle des variables biologiques entre 24 et 48 heures et non pas à 24 heures de la prise en charge correspond également à la pratique clinique. Les bilans de contrôle sont faits en pratique le surlendemain matin de l'admission du patient. La PCT à l'admission et la CRP à H24-48 ont été pris en compte dans cet arbre. Pour la variable PCT, les données manquantes étaient plus fréquentes que pour les autres variables et en particulier pour la PCT mesurée entre H24 et H48 du début de la prise en charge, possiblement en raison de la non-réalisation de ce prélèvement la nuit et le weekend jusqu'en juin 2015 dans nos deux centres lillois. Cela est probablement une limite de ce travail en créant un biais par réduction de la taille de notre échantillon. Les leucocytes $>500/\text{mm}^3$ et les plaquettes $>50\ 000/\text{mm}^3$ à H24-48 étaient les seules autres variables biologiques retenues dans cet arbre, mais uniquement pour les patients de 10 ans et plus avec un cancer hématologique. Les plaquettes, bien que fréquemment transfusées chez ces patients, ressortaient aussi comme une variable prédictive dans d'autres RDC [9] et le seuil retenu était bien supérieure

au seuil transfusionnel habituellement utilisé en hématologie pédiatrique. Les âges des enfants apparaissaient comme utiles à la distinction du risque. Les patients les plus jeunes (<3,5 ans) et les plus vieux (>=10 ans), plus à risque d'infections sévères, nécessitaient l'utilisation de variables supplémentaires pour la distinction du risque infectieux. L'âge avait déjà été utilisé dans d'autres RDC [10,11] mais en utilisant cette variable avec un seul seuil avec une dichotomisation à 5 ans [10] ou 6 ans [11].

Une autre limite de cette RDC est son absence de processus de validation interne, sur un échantillon de patients ou par méthode de type Bootstrap. Mais une validation externe multicentrique, mise en place au même moment, nous a semblé un aussi bon moyen pour valider cette RDC. En effet, la validation de ces outils sur une population externe à la population de construction pour évaluer sa reproductibilité [12] était une étape indispensable avant toute utilisation en pratique clinique. Dans la littérature, aucune RDC n'a permis d'éliminer totalement le risque d'infection sévère, mais plusieurs équipes ont déjà proposé des sorties d'hospitalisation précoce [13], des modifications de l'antibiothérapie, voire un arrêt précoce de celle-ci [14]. En cas de validation il resterait à déterminer quel allègement thérapeutique peut leur être proposé en toute sécurité pour les patients à bas risque d'infection sévère et qui rempliraient les critères psychosociaux. Plusieurs travaux ont été effectués pour déterminer la place de l'antibiothérapie orale dans la prise en charge des épisodes de NF. Certains auteurs ont montré qu'une antibiothérapie par voie orale n'augmentait pas le risque de co-morbidité, ni de décès chez l'enfant [15,16] et permettrait de faciliter une prise en charge en ambulatoire. Une antibiothérapie intraveineuse à domicile encadrée était également une solution envisagée par d'autres [17]. Dans ces hypothèses, une sensibilité proche de 100% mais non égale à 100% pourrait être acceptable. Certains critères supplémentaires sembleraient indispensables pour proposer un allègement thérapeutique aux épisodes à bas risque infectieux : facteurs psycho-sociaux, mise en place d'une organisation permettant la surveillance à domicile des patients, définir les critères de l'échec de la prise en charge ambulatoire.

Il serait également intéressant de pouvoir évaluer le bénéfice en termes de coût et de jours d'hospitalisation épargnés pour les patients, mais également le bénéfice psychologique pour les patients et leurs familles, si cette règle permettait un allègement des thérapeutiques pour les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère et une sortie d'hospitalisation plus précoce [18]. Avant cela, cette RDC doit être validée

prospectivement sur une population externe à celle de sa construction, afin d'évaluer sa reproductibilité. Dans cette perspective, un recueil a donc été mis en place en 2012 pour proposer une validation nationale multicentrique avec recueil des épisodes de NF post-chimiothérapie de l'enfant dans les centres français participants. Les résultats sont présentés dans le chapitre suivant.

REFERENCES

- 1 - Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, et al. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP*, Boston 2010.
- 2 - Delebarre M, Dubos F, Leblond P, Mazingue F. Distinction des neutropénies fébriles post-chimiothérapie à risque d'infection sévère: projet d'étude prospective multicentrique. *Congrès SFCE*, séance plénière, Lille juin 2011.
- 3 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909–13
- 4 - Pene F, Rieux C, Pantas C, Horchani R, Rafi H, Jabot-Lestang L, Cordonnier C. Prise en charge des neutropénies fébriles à haut risque en hématologie: Infections en Hématologie. In: Cordonnier C, Coll FMC editors. *Revue en Hématologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. pp9–34.
- 5 - De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813–21
- 6 - Rakotomalala R. Arbres de Décision. *Revue MODULAD* 2005 ;33:163–87
- 7 - Santolaya ME, Alvarez AW, Avoles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutopenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678–83.
- 8 - Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:666–77.
- 9 - Santolaya ME, Alvarez AW, Avoles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutopenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678–83.
- 10 - Rondinelli PI, Ribeiro K de C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665–70.
- 11 - Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:436–43.

- 12 - Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999;33:437–47.
- 12 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784–9.
- 14 - Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *Clin Oncol* 2005;23:7437–44.
- 15 - Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008382.
- 16 - Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2054–60.
- 17 - Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011;23:606–11.
- 18 - Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic comparison of home-care-based versus hospital-based treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Value Health* 2003;2:158–66.

CHAPITRE V : VALIDATION D'UNE NOUVELLE REGLE DE DECISION CLINIQUE PREDICTIVE DU RISQUE INFECTIEUX DANS LES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOETHERAPIE DE L'ENFANT

I INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, des RDC ont été construites sur un recueil prospectif bi-centrique de données en hématologie au CHRU de Lille et au centre de cancérologie de Lille [1-2]. Elles utilisaient des marqueurs simples anamnestiques cliniques et biologiques à l'admission et entre H24 et H48 de l'admission. L'application de cette RDC sous forme de score, classait le patient en haut risque ou en bas risque d'infection sévère, avec une excellente sensibilité (99% sur la population de construction), permettant d'éliminer des sujets négatifs mais en conservant néanmoins une spécificité acceptable (37%). Le rapport de vraisemblance négatif est donc très bas (0,04), le critère de quantité reconnue dans la littérature d'une RDC dans ce contexte étant un rapport de vraisemblance inférieur à 0,1 [3]. La performance de cette RDC sous forme d'arbre était supérieure à la RDC sous forme de score avec une sensibilité (99% sur la population de construction), permettant d'éliminer des sujets négatifs mais en conservant néanmoins une spécificité acceptable (51%). Le rapport de vraisemblance négatif est donc très bas (0,02).

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la reproductibilité de cette nouvelle RDC et de la valider *a posteriori* à partir de données recueillies prospectivement sur une population multicentrique d'enfants présentant une NF post-chimiothérapie, afin de franchir un nouveau palier de validation de la RDC [3-5] et avant toute utilisation en pratique courante. La RDC n'est pas applicable au patient car reste confidentielle et connue uniquement de l'équipe coordinatrice de l'étude.

II METHODES

1- Caractéristiques générales

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, de validation externe d'une RDC, réalisée de manière non interventionnelle de Janvier 2012 à Mai 2016. L'inclusion dans l'étude n'a pas modifié la prise en charge du patient, ils ont donc été pris en charge selon les pratiques de chaque centre (Protocole en annexe 1).

2- Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfant âgés de 1 an à 18 ans,
- Suivi pour une hémopathie ou un cancer,
- Présentant une NF post-chimiothérapie,
- Enfant ayant une couverture sociale,
- Non opposition de la part de l'enfant et/ou des parents ; en cas d'absence, le titulaire de l'autorité parentale présent, pourra consentir, seul, à la participation du mineur non émancipé.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- NF au diagnostic de l'affection tumorale,
- Enfant ayant une prise en charge palliative,
- Enfant ayant eu une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'année qui précède,
- NF qui suit immédiatement une auto-greffe,
- Antibiothérapie préalable à l'admission,
- Prise en charge initiale dans un centre non investigateur,
- Refus de l'enfant ou des parents.

3- Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation étaient les paramètres permettant de valider une RDC: rapports de vraisemblance (positif et négatif), sensibilité et spécificité. Ces paramètres ont été estimés à partir de la variable à expliquer « présence ou non d'une infection sévère ». Celle-ci est définie par la survenue d'une bactériémie,

d'une infection bactérienne sévère, d'une infection fongique invasive, d'une infection focalisée à risque d'extension [6-7].

4- Recueil des données

Une fiche de recueil de données (CRF) a été complétée sous la responsabilité d'un des investigateurs locaux, puis codée sans mention du nom et du prénom. Les données nécessaires à l'application de la RDC étaient comprises dans cette fiche de recueil de donnée, mais n'était pas connues de l'investigateur local. Un CRF électronique a été développé en passant par « *Capture Système* » validé par l'INCa. Le centre François Baclesse était l'organisme gestionnaire de la centralisation pour le traitement des données. Un travail de validation de l'e-CRF a été effectué en janvier et février 2013. L'e-CRF a été finalisé et les données ont pu être saisies sur cette interface depuis le mois d'avril 2013. Cet e-CRF a permis une saisie et une gestion optimisées des données tout en garantissant la confidentialité des données de l'étude.

Les données ont été saisies informatiquement dans l'e-CRF par une première personne. Les visites de monitoring sur site des centres investigateurs pour contrôler la qualité du recueil de données et le bon suivi du protocole ont été effectuées. Puis un contrôle de la saisie des données a été effectué après monitoring (double contrôle de saisie) par une autre personne. Les fiches de recueil codées sans mention du nom et du prénom sont gardées dans un bureau sécurisé au CHRU de Lille. Le fichier informatique ne contenant que des données codées sans mention du nom et du prénom est conservé sur un ordinateur sécurisé du CHRU de Lille avec un code d'accès, dans un bureau fermé à clé.

5- Validation des aspects médico-réglementaires :

Le protocole de validation externe a été validé par le CCTIRS (avis favorable le 8 mars 2012 et par la CNIL (avis favorable le 17 décembre 2012). Une prolongation de 2 ans été validée par le CCTIRS (jusqu'au 8 mars 2017) (Annexe 2).

5- Recrutement des centres et mise en place de l'étude

Les centres investigateurs étaient recrutés par l'intermédiaire de la société savante référente (Société Française des Cancers de l'Enfant [SFCE]). Parmi les 30 centres de référence français effectuant la prise en charge des cancers de l'enfant, 27 ont accepté de participer à l'étude ainsi que 4 centres de compétence de proximité faisant partie du réseau île de France de prise en charge des cancers de l'enfant, le RIFHOP (réseau Ile-de-France d'hématologie et d'oncologie pédiatrique) (figure1) [Présentation SFCE 2011].

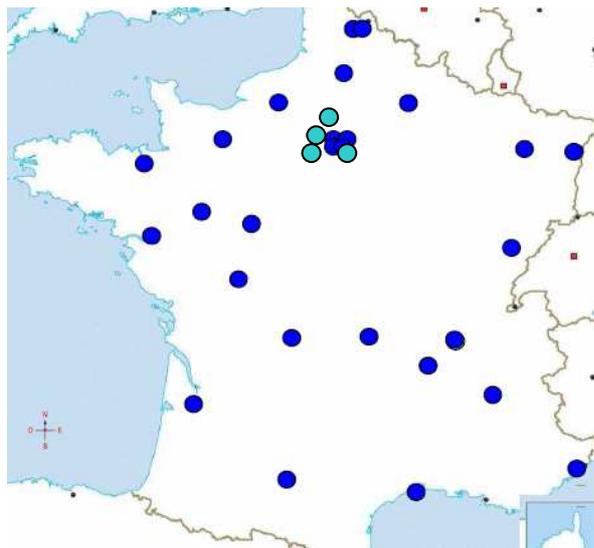


Figure 1 : Carte présentant les centres participant à l'étude de validation multicentrique de la règle de décision clinique prédisant l'infection sévère dans les neutropénies fébriles de l'enfant

6- Analyses statistiques

Les variables numériques ont été décrites par les moyennes, déviations standard, médianes. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. La fréquence des bactériémies et des infections sévères a été estimée par le calcul de l'IC 95%.

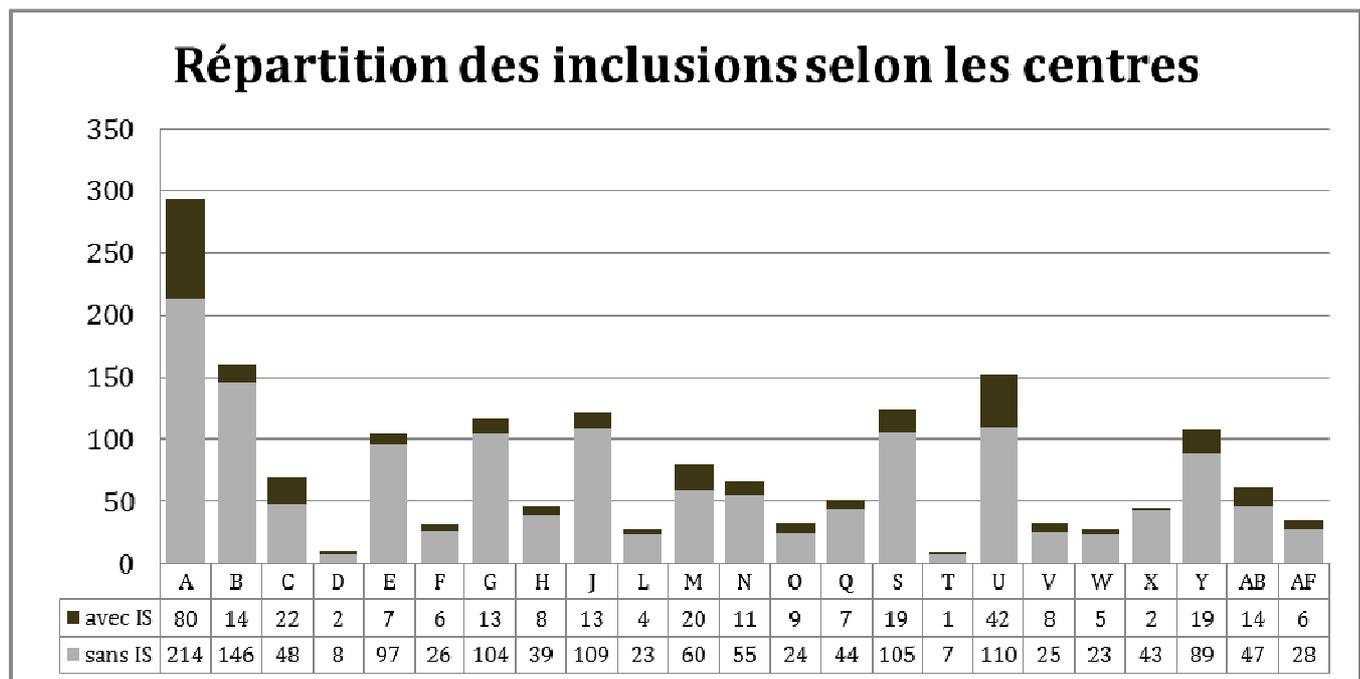
Le pouvoir prédictif de chaque variable numérique pour le risque d'infection sévère a été testé par un test de Student ou de Mann-Whitney selon la distribution du paramètre. Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé un test du chi-2 ou du Fisher exact.

L'objectif principal était la validation de la RDC. Pour évaluer cette règle, nous avons appliqué *a posteriori* la RDC à chaque épisode de NF collecté et nous avons estimé les paramètres –RVN, RVP, sensibilité (Se) et Sp– par IC 95%. L'analyse a été faite avec le logiciel SPSS version 22.

III RESULTATS

1- Description de la population :

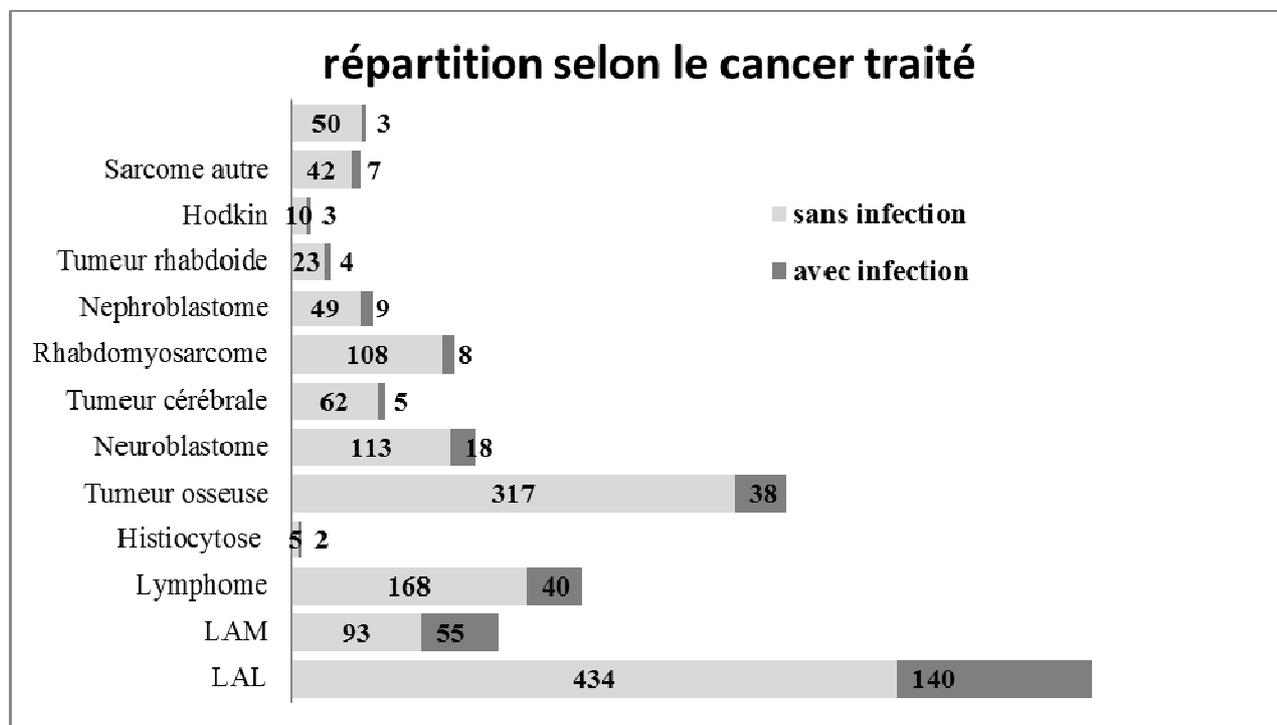
Finalement, 23 des 31 centres qui étaient officiellement ouverts ont inclus 1806 patients (1998 CRF ont été centralisées, 192 ne respectaient pas les critères d'inclusions et de non inclusions), dont 332 (18,4 %) présentaient une infection sévère. La répartition selon les centres est présentée dans la figure 2 ci-dessous :



IS, Infection sévère

Figure 2 : Répartition des inclusion selon les centres (lettres de A à AF) et la présence d'une infection sévère

L'âge moyen était de 8 ans et 1 mois (ET : 4 ans et 9 mois) avec une médiane de 7 ans et 3 mois (extrêmes : 1-18 ans). Le sex ratio garçon/fille était de 0,80. La répartition des différentes pathologies tumorales en cours de traitement est présentée dans la figure 3 ci-dessous.

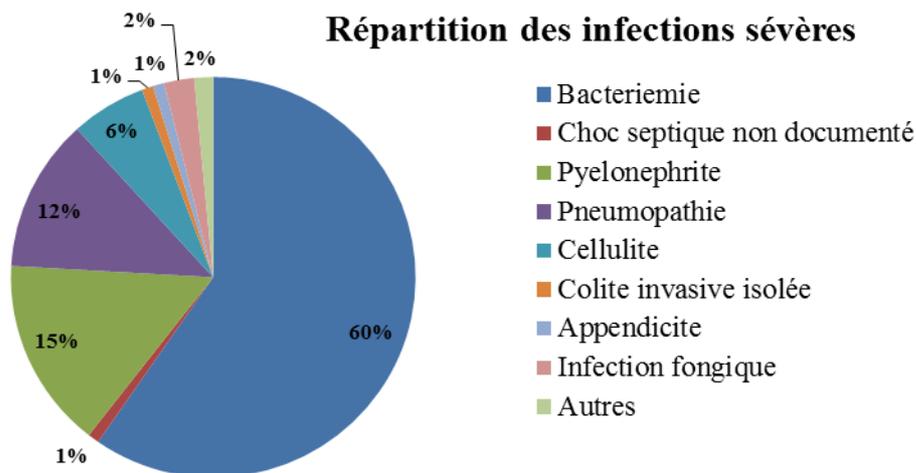


LAL, leucémie aigue lymphoblastique ; LAM, leucémie aigue myelooblastique ; LNH, Lymphome non hodkinien ; Autres tumeurs solide : Tumeurs germinale malignes(n=21), hépatoblastome (n=13), carcinome (n=8), Rétinoblastome (n=5), Pancreatoblastome (n=1), Tumeur desmoplastiques (n=2), Mesenchymome (n=1), Corticosurrénalome (n=1), PNET thoracique (n=1)

Figure 3 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile avec et sans infection sévère selon le type de cancer

2-Description des infections sévères:

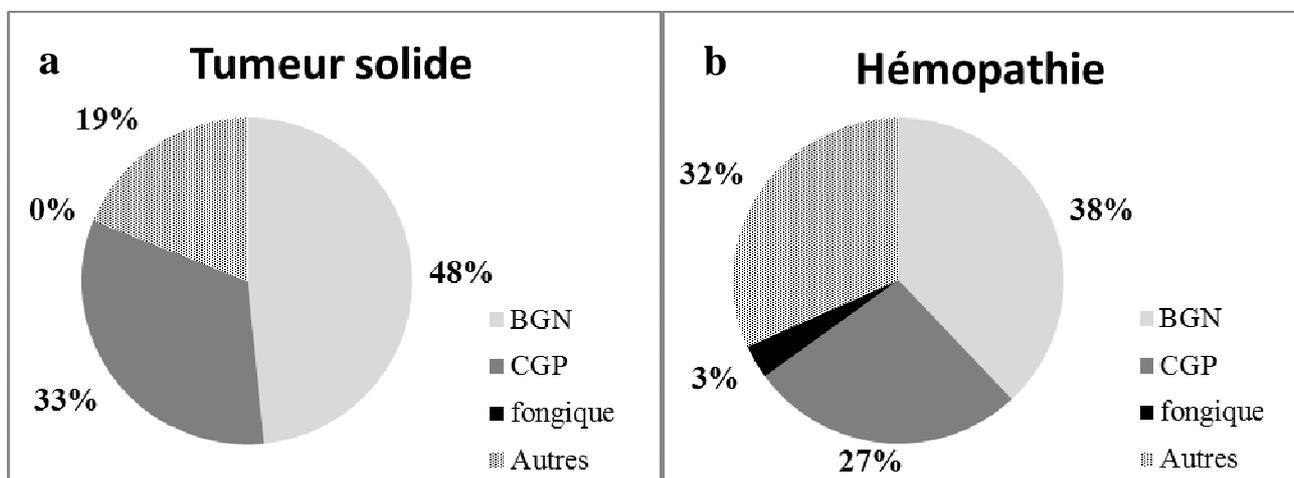
Dans l'étude de validation multicentrique, 332 infections sévères étaient recensées (figure 4). Il existait une documentation microbiologique pour 79% (n=261). Les autres infections sévères étaient diagnostiquées d'après les critères cliniques et paracliniques de la définition de l'infection sévère utilisée dans ce travail.



Autres : Ethmoïdes (n=2), Mastoïdite (n=1), Méningite (n=1)

Figure 4. Répartition du type d'infection sévère (n=332) pour les épisodes NF inclus

La répartition des infections sévères en grandes catégories : bacille gram négatif, cocci gram positif, infection fongique ou autres étaient significativement différentes pour les patients suivis pour une tumeur solide de ceux suivis pour une hémopathie maligne (test de Khi-2 : $p < 10^{-4}$) (Figure 5). Pour les infections à cocci gram positif, il s'agissait dans 71% des cas de staphylocoques pour les patients suivi pour une tumeur solide et 46% de staphylocoques pour les patients suivis pour une hémopathie maligne.



BGN, bacille gram négatif ; CGP, cocci gram positif ; Autres, Tumeur solide : sans documentation n=14, Bacille gram positif n=3, Cocci gram négatif n=1, Autres, Hématologie: sans documentation n=57, Bacille gram positif n=7, Cocci gram négatif n=7, anérobie n=3, mycobacteries, n=2

Figure 5 : Répartition des différentes catégories d'infection sévère pour les patients suivis (a) pour une tumeur solide (n=95) ou (b) pour hémopathie maligne (n=237) lors des neutropénies fébriles de l'enfant dans la population de validation multicentrique.

La répartition de l'origine présumée des infections sévères est présentée figures 6a et 6b ci-dessous.

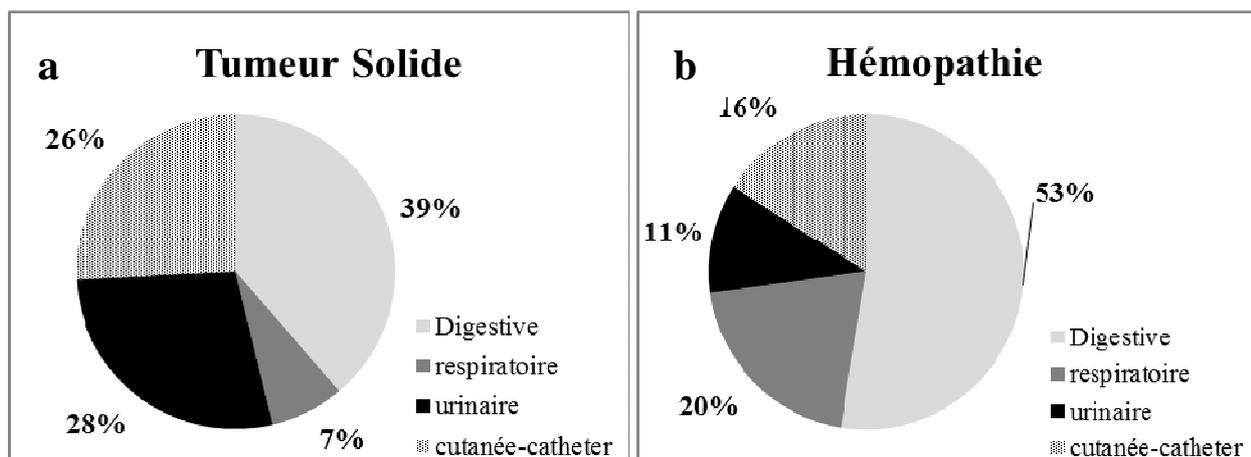


Figure 6 : Répartition de l'origine des infections sévères pour les patients suivis (a) pour une tumeur solide (n=95) ou (b) pour hémopathie maligne (n=237) lors des neutropénies fébriles de l'enfant dans la population de validation multicentrique.

La proportion d'infection sévère était également statistiquement différente entre les patients suivis pour une tumeur solide (10,9%) et une hémopathie maligne (25,3%) ($p < 10^{-5}$).

3-Evolution des épisodes de NF:

Lors de leur prise en charge pour NF, les patients ont présenté en moyenne 3,3 jours de fièvre (ET : 5,3 ; médiane : 2 jours). L'hospitalisation a duré en moyenne 8,4 jours (ET : 8,3 ; médiane : 6 jours). L'aplasie s'est prolongée en moyenne de 8,8 jours après le début de la prise en charge (ET : 8,9 ; médiane : 6 jours). Dans le tableau I ci-dessous, ces durées sont présentées selon des sous-catégories de population.

Tableau I : durée de la fièvre, de l'aplasie et de l'hospitalisation lors des NF de l'enfant et selon le cancer et la présence ou non d'une infection sévère

NF	Durée de fièvre			Durée d'aplasie			Durée d'hospitalisation		
	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd
Total	3,33	5,33	2	8,82	8,90	6	8,38	8,26	6
Hémopathies	4,03	5,95	2	11,85	10,61	9	10,41	9,99	7
Tumeurs solides	2,57	4,45	2	5,79	5,23	5	6,22	5,09	5
Sans infection sévère	2,87	4,59	2	8,85	7,74	6	7,41	7,18	6
Avec infection sévère	5,33	7,49	3	11,37	12,54	8	12,72	10,98	8

NF, neutropénie fébrile ; Moy, moyenne ; ET, Ecart type ; Méd, médiane

Les durées de fièvre, d'aplasie et d'hospitalisation étaient à chaque fois significativement plus longues dans le groupe avec infection sévère que dans le groupe sans infections sévère (test de Mann-Whitney, $p < 10^{-4}$). De la même manière, les durées de fièvre, d'aplasie et d'hospitalisation étaient significativement plus longues dans le groupe avec une hémopathie maligne que dans le groupe avec une tumeur solide (test de Mann-Whitney, $p < 10^{-4}$). La durée de l'hospitalisation était également significativement plus longue que la durée de l'aplasie dans le groupe avec infection sévère (test de Wilcoxon, $p < 10^{-4}$). A l'inverse, la durée de l'hospitalisation était significativement plus courte que celle de l'aplasie dans le groupe sans infection sévère (test de Wilcoxon, $p=0,003$).

Pendant l'étude, six patients sont décédés au cours de leur prise en charge (0,3%). Ces six patients étaient suivis pour une hémopathie maligne. Cinq d'entre eux présentaient une infection sévère. Le décès du sixième patient n'avait, à notre connaissance pas de lien avec l'épisode de NF. Quinze patients ont dû être pris en charge dans une unité de réanimation. Pour deux d'entre eux, suivi pour une hémopathie maligne, ce séjour était sans lien avec une infection. Les 13 autres ont présenté une infection sévère qui a pu évoluer favorablement après le passage en réanimation. Il était recensé quatre bactériémies à *Escherichia coli*, une à streptocoque, une à *Pseudomonas aeruginosa*, une cellulite pelvienne à klebsielle, trois pneumopathies, une colite invasive sans documentation microbiologique, un choc septique sans documentation microbiologique et une aspergillose pulmonaire. Ces 13 patients étaient pour 12 d'entre eux suivis pour une hémopathie.

4- Analyses bi-variées des variables utiles à la RDC

Les variables continues utilisées dans la RDC sous forme d'arbre étaient l'âge, la température maximale à l'admission, la température maximale dans les 24 premières heures suivant l'admission, le taux de PCT à l'admission et le taux de CRP mesuré à 24-48 heures de l'admission. Il existait une différence significative entre les groupes avec et sans infection sévère pour toutes ces variables. La variable « âge » a été transformé en variable catégorielle à 3 modalités ainsi qu'elle était utilisée dans la RDC sous forme d'arbre : patients de 1 à 3 ans et demi, de 3 ans et demi à 10 ans, de plus de 10 ans. En comparant les 3 modalités de cette variable à la variable « infection sévère » par un test de Chi 2, il existait une différence significative entre les groupes sans et avec infection sévère dans les 3 modalités. Les autres variables ont été dichotomisées avec les seuils utilisés

dans l'arbre de décision. Puis elles ont été analysées avec les autres variables dichotomiques dont les résultats sont présentés dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II : Analyse bi-variée par Test du Chi-2 des variables binaires sur notre population de validation multicentrique de la règle de décision clinique

Variables qualitatives binaires	Infection sévère		p
	Non (n/n total)	Oui (n/n total)	
Hémopathies (/tumeurs solides)	700/1474	237/332	<10 ⁻³
Haut risque	914/1474	242/332	10 ⁻³
Frissons à H24	146/1457	89/328	<10 ⁻³
Température > 39°C à H0	310/1474	122/332	<10 ⁻³
Température > 38,7°C à H24	886/1474	258/332	<10 ⁻³
Leucocytes < 500/mm ³ à H24-48	627/1440	210/325	<10 ⁻³
Plaquettes < 50 000/mm ³ à H24-48	683/1437	222/323	<10 ⁻³
PCT < 0,2 ng/mL à H0	610/1014	194/225	<10 ⁻³
PCT < 0,4 ng/mL à H0	267/1014	131/225	<10 ⁻³
PCT < 0,5 ng/mL à H0	198/1014	123/225	<10 ⁻³
CRP < 50 mg/L à H24-48	516/1171	189/274	<10 ⁻³

n total, nombre total d'épisodes de neutropénie fébrile pour lesquels la variable était renseignée ; n, nombres d'épisodes pour lesquels la variable était présente ; p, degré de signification du test de chi-2 ; haut risque, chimiothérapie à haut risque de neutropénie fébrile profonde et prolongée ; CRP, C réactive protéine ; PCT, procalcitonine

5- Application de la RDC et performance de la RDC sous forme d'arbre

5-1 Performance de la RDC sous forme d'arbre en regroupant les tumeurs solides et les hémopathies malignes

L'application *a posteriori* de la RDC sous forme d'arbre de décision a été faite sur cette population de validation multicentrique. Cette RDC a pu être calculée pour 83% des épisodes de NF (n=1491) (Tableau III). La performance de cette RDC dans la population de validation est présentée dans le tableau IV.

Tableau III : Tableau de contingence de la RDC sous forme d'arbre de décision prédisant l'infection sévère.

Infection sévère	Arbre complet		Arbre tumeurs solides		Arbre hémopathies	
	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque
Présente	282	15	65	8	217	7
Absente	737	457	328	248	409	209

Tableau IV : Performance de la RDC sous forme d'arbre

	Se	(IC 95%)	Sp	(IC 95%)	RVP	(IC 95%)	RVN	(IC 95%)
Arbre complet	95%	(91-97)	38%	(36-41)	1,54	(1,46-1,62)	0,13	(0,08-0,21)
<i>Tumeurs solides</i>	89%	(79-94)	43%	(39-47)	1,56	(1,37-1,52)	0,25	(0,13-0,49)
<i>Hémopathies</i>	97%	(94-99)	34%	(30-38)	1,46	(1,37-1,55)	0,09	(0,04-0,19)

IC 95%, intervalle de confiance à 95%, Se ; sensibilité, Sp ; spécificité, RVP ; rapport de vraisemblance positif, RVN, rapport de vraisemblance négatif

5-3 Description des épisodes d'infection sévère mal classés par la RDC

Quinze patients avec une infection sévère étaient non détectés par la RDC. Aucun de ces patients n'est décédé, aucun n'a été hospitalisé en réanimation pour la prise en charge de son épisode de NF. Un seul de ces patients a présenté des frissons ainsi que des signes de sepsis qui sont apparus après l'admission dans les 24 premières heures d'hospitalisation (Tableau V, patient n°8).

Tableau V : Présentation des cas d'infections sévères non détectés par la RDC sous forme d'arbre (n=15)

n	Age	HR	T°H0	T°H24	GB	PQ	GB24	PQ24	CRP	PCT	CRP24	PCT24	D Fièvre	D Aplasie	D Hospi	Diagnostic IS
Tumeurs solides																
1	4,1	1	38,9	40,6	490	20000	850	46000	38	0,3	41	0,3	3	4	4	Pyélonéphrite à <i>Enterococcus</i>
2	4,4	1	38,8	40,8	400	53000	100	30000	16	0,2	172	16	1	5	7	Pyélonéphrite à <i>E. coli</i>
3	4,6	1	38,5	38,5	200	16000	500	46000	56	0,4	39	0,3	0	4	9	Bactériémie à <i>Moraxella</i>
4	4,7	1	39,0	39,0	2400	370000	2200	412000	32	0,2	48	0,1	1	5	3	Bactériémie à SCN
5	4,8	1	38,5	38,5	90	40000	90	24000	34	0,2	61	0,1	1	-	6	Pyélonéphrite à <i>Enterococcus</i>
6	6,7	1	39,3	39,3	890	37000	740	26000	124	0,3	151	0,3	1	5	5	Bactériémie à <i>Corynebacterium</i>
7	8,4	1	38,2	38,2	450	41000	3620	52000	26	0,1	27	-	0	3	11	Pyélonéphrite à <i>E. coli</i>
8	15	0	39,0	39,0	100	5000	160	40000	38	0,2	121	1,2	1	7	7	Bactériémie à <i>E. coli</i>
Hémopathies malignes																
9	3,9	1	38,3	38,9	7560	46000	3110	61000	3	0,4	3	0,6	25	31	28	Bactériémie à pneumocoque
10	4,4	0	38,7	38,7	600	149000	1000	137000	20	0,4	20	0,4	8	23	20	Bactériémie à SCN
11	4,5	1	39,2	39,2	160	64000	90	21000	6	0,2	-	-	1	26	24	Pyélonéphrite klebsielle
12	12	1	39,5	39,5	1420	100000	1470	114000	21	0,3	29	0,4	0	-	3	Pneumopathie
13	14	1	39,0	39,0	1040	186000	1190	223000	32	0,2	50	-	2	5	10	Bactériémie à <i>Bacillus cereus</i>
14	14	1	39,1	39,1	1800	198000	1700	240000	120	0,2	138	0,2	1	6	9	Pneumopathie
15	16	1	39,6	39,6	400	78000	900	166000	130	0,3	242	0,4	7	8	9	Pyélonéphrite à <i>Enterococcus</i>

n, numération des cas; Age, âge en année ; HR, chimiothérapie à haut risqué de neutropénie fébrile profonde et prolongée ; T°H0, température maximal à l'admission ; T°H24, température maximal dans les 24 heures suivant à l'admission; GB, taux de leucocytes à l'admission ; PQ, taux de plaquettes à l'admission ; GB24, taux de leucocytes entre H24 et H48 de l'admission ; PQ24, taux de plaquettes entre H24 et H48 de l'admission ; CRP, C réactive protéine à l'admission ; PCT, procalcitonine à l'admission ; CRP24 , C réactive protéine entre H24 et H48 de l'admission ; PCT24, procalcitonine entre H24 et H48 de l'admission ; D Fièvre, durée de la fièvre en jours ; D Aplasie, durée de l'aplasie en jours ; D Hospi, durée de l'hospitalisation en jours ; Diagnostic IS, diagnostic d'infection sévère ; SCN, staphylocoque à coagulase négative

5-4 Devenir des épisodes de NF selon le risque d'infection sévère

Les durées de fièvre, d'aplasie et d'hospitalisation selon le classement de la RDC sous forme d'arbre sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Durée de la fièvre, de l'aplasie et de l'hospitalisation selon le risque d'infection sévère

NF	Durée Fièvre			Durée Aplasia			Durée Hospitalisation		
	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd	Moy	ET	Méd
Total (n=1491)	3,44	5,66	2	9,01	9,33	6	8,59	8,72	6
Haut risque pour la RDC (n=1019)	3,85	6,25	2	9,54	9,63	6	9,45	9,65	7
Bas risque pour la RDC (n=472)	2,35	3,18	1	7,81	8,52	5	6,71	5,52	5

NF, neutropénie fébrile ; Moy, moyenne ; ET, Ecart type ; Méd, médiane ; Total, total des NF où la règle de décision clinique sous forme d'arbre a été appliquée ; RDC, règle de décision clinique

Pour les épisodes de NF classés à bas risque, 125 épisodes présentaient une fièvre durant moins de 24 heures, 126 une fièvre durant 1 journée, 57, 2 journées : soit les deux tiers de ces épisodes (figure 7).

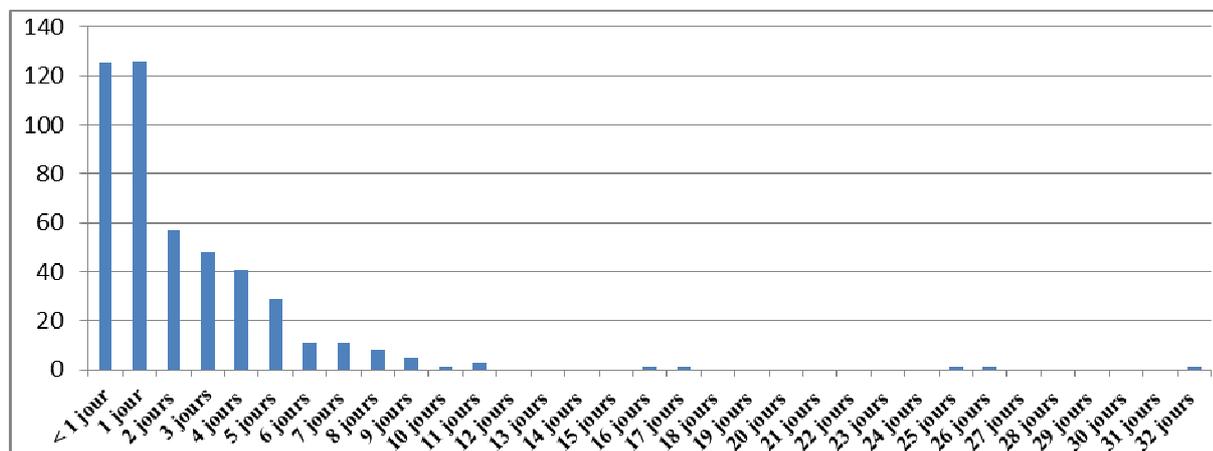


Figure 7 : répartition des épisode de NF classée à bas rique par la règle selon la durée de la fièvre

6- Application de la RDC et performance de la RDC sous forme de score

Nous avons tous d'abord appliqué les RDC sous formes de score (avec la CRP ou avec la PCT) à cette population (Tableau VII ci-dessous), la performance de ces RDC est présentée dans le Tableau VIII. En traçant les courbes ROC de ces RDC sous forme de score les aires sous la courbe étaient identiques pour les RDC avec la CRP et la PCT : 0,76 (IC 95% : 0,73-0,79).

Tableau VII : Tableau de contingence des RDC sous forme de score utilisant la CRP et la PCT prédisant l'infection sévère.

Infection sévère	RDC Score CRP					
	Population Total		Tumeurs solides		Hémopathies	
	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque
Présente	287	31	72	13	215	18
Absente	907	410	425	226	482	184

Infection sévère	RDC Score PCT					
	Population Total		Tumeurs solides		Hémopathies	
	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque
Présente	289	17	67	11	222	6
Absente	835	273	324	183	511	90

RDC, règle de décision clinique ; CRP, C réactive protéine ; PCT, Procalcitonine

Tableau VIII. Performance de la RDC sous forme d'arbre

	Se	(IC 95%)	Sp	(IC 95%)	RVP	(IC 95%)	RVN	(IC 95%)
Score CRP Total	91%	(87-93)	31%	(29-34)	1,31	(1,24-1,37)	0,31	(0,22-0,44)
<i>Tumeurs solides</i>	85%	(76-91)	35%	(31-38)	1,29	(1,16-1,44)	0,44	(0,26-0,73)
<i>Hémopathies</i>	92%	(88-95)	28%	(24-31)	1,27	(1,20-1,35)	0,27	(0,17-0,44)
Score PCT Total	94%	(91-97)	25%	(22-27)	1,25	(1,20-1,30)	0,22	(0,14-0,36)
<i>Tumeurs solides</i>	86%	(76-92)	36%	(32-40)	1,34	(1,20-1,50)	0,39	(0,22-0,68)
<i>Hémopathies</i>	97%	(94-99)	15%	(12-18)	1,14	(1,10-1,19)	0,17	(0,07-0,39)

IC 95%, intervalle de confiance à 95%, Se ; sensibilité, Sp ; spécificité, RVP ; rapport de vraisemblance positif, RVN, rapport de vraisemblance négatif ; CRP, C réactive protéine ; PCT, Procalcitonine

7- Comparaison de la performance de la règle sous forme d'arbre ou de scores

Nous avons comparé la performance globale de l'arbre construit précédemment et les RDC sous forme de score utilisant la CRP ou la PCT par un test de McNemar. L'arbre de décision était significativement plus performant que la RDC avec la PCT ($p < 10^{-4}$) et que la RDC avec la CRP ($p < 10^{-4}$). Les comparaisons de performance sont présentées dans le tableau IX ci-dessus, en croisant les cas bien ou mal classés par les RDC sous forme d'arbre ou par les scores avec CRP ou PCT.

Tableau IX : Comparaison de la performance de ces règles de décision clinique sous forme d'arbre ou de score

		RDC score CRP		RDC score PCT	
		Mal Classés	Bien Classés	Mal Classés	Bien Classés
RDC arbre	Mal Classés	564	133	508	111
	Bien Classés	236	460	230	399

RCD, règle de décision clinique ; CRP, C réactive protéine ; PCT, Procalcitonine

De la même manière, nous avons comparé les Se et les Sp des RDC. Pour les Se, les tests de McNemar montraient une différence significative entre la RDC sous forme d'arbre et la RDC sous forme de score avec CRP mais pas pour la RDC sous forme de score avec la PCT (respectivement $p=0,038$ et $p=1$), par contre il existait une différence statistiquement significative entre les Sp de ces RDC (respectivement $p=10^{-4}$ et $p=10^{-4}$).

IV DISCUSSION

Dans ce travail de validation multicentrique, nous avons recueilli prospectivement 1806 cas de NF de l'enfant sur toute la France. L'application de notre RDC sous forme d'arbre sur cette population nous a permis d'obtenir une Se de 95% (IC 95% : 91-97) et une Sp de 38% (IC 95% : 36-41). Un tiers des épisodes de NF était classé à bas risque d'infection sévère par la RDC et pourrait être éligible à une prise en charge allégée [8] avec une prise en charge à domicile et/ou un relais par une antibiothérapie orale [9]. Les deux tiers de ces patients

n'ont présenté que 48h ou moins de fièvre. Nous avons montré également que la RDC sous forme d'arbre était plus performante que sous forme de score, en termes de Se et Sp par rapport au score avec la CRP, et uniquement en termes de Sp par rapport au score avec la PCT.

Dans cette étude de validation multicentrique nous avons recensés 1806 épisodes de NF dont 332 cas d'infection sévère ce qui en fait l'une des séries multicentriques et prospectives de NF chez l'enfant les plus importantes en comparaison aux cohortes pédiatriques déjà publiées. Baorto *et coll.* avaient publié une cohorte de 1171 cas en 2003 [10], Dommet *et coll.* de 815 cas en 2009 [11], Santolaya *et coll.* de 390 cas en 2004 [12] et Amman *et coll.* de 423 cas en 2010 [13]. Nous avons recensé 332 infections sévères soit un taux d'infections de 18,4%, un peu plus bas que le taux attendu initialement de 25% (taux mis en évidence dans nos études précédentes reprenant tous les cas consécutifs de NF dans le Nord Pas-de-Calais) [1]. Le recueil de données multicentrique n'ayant été financé que partiellement, les centres investigateurs ont recueilli les données sans financement par inclusion. Le recueil n'a donc pas pu être exhaustif dans tous les centres. De plus, les centres prenant en charge principalement des enfants avec des tumeurs solides ont inclus plus de cas que les centres prenant en charge des enfants avec des hémopathies malignes. Le taux d'infection sévère étant plus élevé pour les enfants avec des hémopathies malignes que pour ceux avec des tumeurs solides, pourrait expliquer notre prévalence plus basse qu'attendue d'infections sévères. L'étude de validation multicentrique étant observationnelle, chaque centre a poursuivi sa prise en charge habituelle. La documentation des infections sévères était ainsi différente dans chaque service : notamment le nombre d'hémocultures ou le volume de sang prélevé dans chaque flacon peuvent modifier également le taux de documentation d'infections sévères dans chaque centre. Le recrutement en termes de type de tumeurs était également différent dans chaque centre mais aussi variable dans le temps, ce qui peut également faire varier le taux d'infection sévère. Même si cette étude n'a pas atteint les 475 épisodes de NF avec infection sévère attendus initialement nous avons recueillis plus de 200 évènements (NF présentant une infection sévère), ce qui semble actuellement un effectif suffisant pour la validation d'une RDC [14].

La performance de la RDC sous forme d'arbre était satisfaisante pour les patients suivis pour une hémopathie maligne, population déjà décrite comme plus à risque que les enfants avec une tumeur solide, avec

une Se à 97%, une Sp à 34% et un RVN à 0,09. Néanmoins, elle était moins performante pour les tumeurs solides en particulier sur la tranche de population d'enfants âgés de 3 ans et demi à 10 ans. En effet, sept épisodes de NF avec infection sévère étaient mal classés par la RDC. Aucun de ces sept patients ne présentait de signe de gravité clinique (aucun sepsis sévère). L'infection sévère aurait été diagnostiquée dans les 24 à 48 heures suivant l'admission pour cinq des patients (données manquantes pour les deux autres). Pour un seul patient la PCT mesurée entre 24 et 48h après l'admission, était supérieure à 0,5 ng/mL entre 24 et 48 heures de l'admission : il présentait une pyélonéphrite aiguë à *E. coli*. Deux patients avaient un taux de CRP au-delà de 50 mg/L. Le premier présentait une bactériémie à *Corynebacterium* (données manquantes sur le délai du diagnostic de la bactériémie). Le deuxième présentait une élévation du taux de CRP entre 24 et 48h de l'admission et présentait une pyélonéphrite aiguë à entérocoque diagnostiquée moins de 48h après l'admission. Concernant les 15 infections sévères mal classées par la RDC, elles auraient probablement pu être prises en charge par une antibiothérapie orale. Il a déjà été montré une absence de différence entre la voie orale et intraveineuse en termes de réussite de traitement pour les épisodes à bas risque infectieux [9]. Dix auraient été diagnostiquées moins de 48h après l'admission, permettant de réajuster les traitements rapidement.

L'objectif de performance statistique que nous avons fixé n'a pas été atteint. L'objectif de $RVN \leq 0,1$ pour dire qu'une RDC est performante d'après Maguire et Coll. n'a été atteint que pour les enfants suivis pour un cancer hématologique ($RVN=0,09$) [3] dans l'étude de validation. Dans la littérature, aucune RDC ayant une spécificité suffisante pour avoir un intérêt pratique n'avait un RVN inférieur à 0,1 pour prédire les infections sévères dans les NF de l'enfant [13]. Amman *et Coll.* ont retrouvé une spécificité de 4% dans leur population pour avoir un RVN de leur score inférieur à 0,1. En appliquant les autres RDC déjà publiées à leur population, comme nous l'avons également fait [15], aucune RDC n'avait un $RVN \leq 0,1$. Le meilleur RVN était à 0,16, et concernait la RDC établie par Amman *et coll.* et la performance de cette RDC avait une Se à 95% sur une population de « cross-validation » et une Sp à 28% [13]. Santolaya *et Coll.* ont développé une RDC dont les performances étaient de 92% de Se, 66% de Sp avec un RVN à 0,12 [16]. Sa variable à prédire était le taux d'infection bactérienne sévère (53% dans sa population). Cette RDC est à ce jour la seule à avoir atteint un niveau 1 d'évidence d'après McGinn [5, 17]. Dans l'étude de 2010, Amman *et Coll.* ont appliqué cette RDC à

leur population et ont retrouvé un RVN à 0,44, avec une Se à 80% et une Sp à 45%. Le taux d'infections sévères était par contre plus bas (29%) dans la population de Amman *et Coll.* [13]. De la même manière, Miedema *et Coll.* ont montré [18] en appliquant la RDC d'Amman [13] sur leur population que sa performance passait de 92% à 82% de Se et de 51 à 57% de Sp, soit un RVN passant de 0,16 à 0,32. En comparaison à ces résultats, notre RDC sous forme d'arbre de décision a de meilleures performances sur notre population de validation prospective et multicentrique.

Au regard de nos résultats et de ces données de la littérature, il est probable que nos objectifs de performance souhaitée étaient trop ambitieux. Même si l'objectif d'une sensibilité maximale pour ce type de RDC est souhaitable, l'objectif n'est pas de faire sortir le patient classé à bas risque sans traitement ni suivi. Dans l'état actuel de nos connaissances et avec les variables disponibles en pratique courante nous avons maximisé la performance de cette RDC, même si elle n'atteint pas nos objectifs statistiques (borne supérieure de l'IC 95% du $RVN < 0.1$). La performance de la RDC avec la population totale ($RVN = 0,13$) est très proche de l'objectif de l'*Evidence Based Medicine Working Group* d'un RVN à 0,1 pour ce type de RDC privilégiant la sensibilité, notamment pour les enfants avec un cancer hématologique ($RVN = 0,09$) [3].

Nous avons utilisé comme marqueurs de l'inflammation la CRP et la PCT, les 2 marqueurs disponibles en routine dans nos centres. Mais d'autres marqueurs comme l'interleukine-8 pourraient être utiles [18,19]. Une méta-analyse en 2012 avait identifié 25 articles utilisant des bio-marqueurs d'inflammation pour la prédiction du risque infection pour les NF de l'enfant. Dans ces 25 études, 20 utilisaient la CRP, huit la PCT, mais 10 études utilisaient l'interleukine 8, 10 autres l'interleukine 6 [20]. La même équipe a ensuite montré dans une méta-analyse complémentaire que la PCT semblait plus performante aussi bien en terme de sensibilité que de spécificité que la CRP. Concernant l'interleukine 6 et 8 ils ne pouvaient conclure faute de données [21]. Ces autres marqueurs ne sont pas utilisés en routine actuellement en France. Mais si leur intérêt était confirmé, leur utilisation à l'avenir pourrait être un moyen d'améliorer encore la prédiction du risque infectieux dans la NF de l'enfant [13].

Nous avons donc développé un nouvel outil d'aide à la décision prédisant l'infection sévère et en le validant de manière multicentrique sur des données recueillies prospectivement dans 23 centres français. Il nous semble avoir atteint un niveau 2 d'évidence d'après McGinn [5], avec une performance parmi les meilleurs des RDC déjà publiées. Cet outil pourrait être une aide pour pouvoir appliquer en France les dernières recommandations prenant en compte le risque infectieux [8]. Il reste important pour respecter les standards méthodologiques de développement d'une RDC d'aller au bout de la validation d'un tel outil en menant une étude d'impact. Le préalable sera de bien définir la prise en charge à proposer aux patients classés à bas risque d'infection sévère. A l'heure actuelle, la prise en charge semble variable d'un centre à l'autre. Pour pouvoir proposer cette étude d'impact il nous paraissait important de faire un état des lieux de la prise en charge actuelle en France dans les différents centres prenant en charge les NF post-chimiothérapie de l'enfant. Ce travail pourra ensuite servir de base de réflexion à une harmonisation de la prise en charge des NF de l'enfant et à la mise en place d'une étude d'impact ou la RDC serait appliquée en pratique clinique.

REFERENCES

- 1 - Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, et al. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP*, Boston 2010.
- 2 - Delebarre M, Dubos F, Leblond P, Mazingue F. Distinction des neutropénies fébriles post-chimiothérapie à risque d'infection sévère: projet d'étude prospective multicentrique. *Congrès SFCE*, séance plénière, Lille juin 2011.
- 3 - Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:666-77.
- 4 - Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e468-74.
- 5 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.
- 6 - Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med* 2005: 6;2-8.

- 7 - De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- 8 - Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-38.
- 9 - Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2054-60.
- 10 - Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13.
- 11 - Dommett R¹, Geary J, Freeman S, Hartley J, Sharland M, Davidson A, et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009;45:2843-9.
- 12 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784-9.
- 13 - Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008-14.
- 14 - Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Stat Med* 2016;35:214-26.
- 15 - Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662-7.
- 16 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-83.
- 17 - Delebarre M, Macher E, Martinot A, Dubos F. Which decision rules follow methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic methodological review and analysis. *Pediatric Blood and Cancer* 2014;61:1786-91.
- 18 - Miedema KG, de Bont ES, Oude Nijhuis CS, van Vliet D, Kamps WA, Tissing WJ. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29:e182-e184.

- 19 - Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, Vellenga E, Ten Vergert EM, Vermeulen KM, de Vries-Hospers HG, de Bont ES.J Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *Clin Oncol* 2005;23:7437-44.
- 20 - Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* 2012;10:6.
- 21 - Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serumbiomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e390-6.

CHAPITRE VI : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES NEUTROPENIES FEBRILES POST-CHIMIOThERAPIE DE L'ENFANT – ENQUETE NATIONALE

Après avoir construit et validé une RDC permettant de classer les patients en fonction du risque d'infection sévère, il paraissait important de définir des lignes de prise en charge à proposer aux patients classés à bas risque d'infection sévère. Plusieurs études ont déjà été menées dans d'autres pays et ont montré une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge des NF de l'enfant [1-4]. Jusque fin 2012, il n'existait pas de recommandations spécifiquement pédiatriques ce qui pouvait expliquer en partie ces différences. L'absence de consensus sur la définition de la NF pouvait aussi contribuer à cette hétérogénéité des pratiques [5]. Pour pouvoir mener une étude d'impact de notre RDC, il nous est apparu indispensable de pouvoir proposer une homogénéisation des pratiques d'allègement thérapeutique des patients classés à bas risque d'infection sévère. Pour pouvoir aboutir, nous avons souhaité connaître l'existant et donc les pratiques actuelles de prise en charge dans les différents centres. Nous avons donc mené une enquête nationale sur la prise en charge des NF de l'enfant dans tous les centres français. Ce travail, accepté pour publication dans *Pediatric Blood and Cancer*, est présenté dans ce chapitre.

RESEARCH ARTICLE

Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey

Mathilde Delebarre^{1,2} | Aude Tiphaine¹ | Alain Martinot^{1,2} | François Dubos^{1,2}

¹Pediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, CHU Lille, Université Lille, Lille, France

²EA2694, Public Health, Epidemiology and Quality of Care, Université Lille, Lille, France

³Pediatric Hematology-Oncology Unit, CHU Bordeaux, Lille, France

Correspondence

Mathilde Delebarre, Pediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, CHU Lille, Université Lille, 2 av. Oscar Lambret, F-59000 Lille, France.
Email: mathilde.delebarre@chru-lille.fr

Abstract

Background: In 2012, new international guidelines for children with chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) were issued, recommending reduced-intensity management strategy based on stratification of infectious risks. Some studies have highlighted practice disparities in different countries and within the same country.

Purpose: To assess the current management strategies for the treatment of chemotherapy-induced FN in children in France.

Methods: This survey of all French pediatric oncology-hematology reference centers ($n = 30$) in late 2012 and early 2013 sent a standardized questionnaire to each center inquiring about their definition of an FN episode, its initial empiric treatment and ongoing management, use of management stratified by risk, and any criteria used for the risk assessment. Each center's management protocol was also analyzed.

Results: All French reference centers participated in this survey, completing 88% of the questionnaire items. Definitions of both fever and neutropenia varied between centers. Ten centers used a risk-stratification strategy for initial management. In all, 42 probabilistic first-line antibiotic treatments were identified. After 48 hr of apyrexia, 17 units applied different forms of step-down therapy.

Conclusions: Most French centers already offered some form of reduced-intensity or step-down therapy, although they differed substantially in their management of FN episodes. Risk stratification with validated tools is essential to facilitate the implementation of the international recommendations, which would ultimately help to standardize practices in France.

KEYWORDS

cancer, children, febrile neutropenia, management, survey

1 | INTRODUCTION

Treatment protocols of cancer in children have changed in recent years: intensified therapy, combined with improved supportive care, has achieved the current 5-year survival rate that exceeds 70% for all cancers combined.¹ One consequence of this improvement is an increase in the number and duration of episodes of febrile neutropenia (FN) and higher risks of infectious complications.² These episodes are thus one of the most frequent complications and causes of hospitalization in children treated with chemotherapy.³

Until 2012, the internationally recommended FN management was systematic immediate hospitalization with protective isolation,

combined with early intravenous broad-spectrum antibiotic treatment until resolution of neutropenia and fever.^{2,4} This management has reduced mortality due to infectious complications (currently 0.4–1%).^{5–7} On the other hand, this systematic intensive treatment has induced the emergence of antimicrobial resistance,^{8,9} increased the risk of nosocomial infections, affected the quality of life of both children and their families, and generated significant health costs,^{10,11} although severe infections occurred in only 10–25% of FN cases.^{12,13} Many units have sought to distinguish between patients at high and low risk of severe infection and to adapt FN management for those at low risk of severe infection. This has induced management disparities between centers in several countries.^{14–17} At the end of 2012, an

Nous avons donc mis en évidence dans ce chapitre de nombreuses différences dans la prise en charge des épisodes de NF de l'enfant en France. Des différences similaires avaient déjà été mises en évidence dans d'autres pays (Tableau I ci-dessous) [1-4] ou dans un même Etat aux Etats-Unis [6]. Là aussi les définitions de la fièvre et de la neutropénie n'étaient pas consensuelles, ce qui rend d'autant plus difficile la comparaison des études et la reproduction des résultats en termes de performance des RDC appliquées aux NF de l'enfant [7-9]. Hausler *et Coll.* ont travaillé à déterminer les variables d'intérêt dans les NF de l'enfant afin d'harmoniser les travaux dans ce domaine et de pouvoir comparer les populations de manière plus fiable [5]. La tentative d'harmonisation des définitions de la fièvre et de la neutropénie a été faite, avec une majorité apparaissant pour les définitions que nous avons utilisées dans ce travail doctoral, même si aucun consensus n'avait pu être présenté.

Cet article peut donc être la base en France d'une discussion sous l'égide de la SFCE afin d'harmoniser nos définitions. L'idéal serait de tendre vers les définitions les plus fréquentes afin d'arriver progressivement à une homogénéité de prise en charge diagnostique. La prise en charge thérapeutique, même si elle ne peut pas être identique dans chaque centre compte tenu des différences d'écologie, doit tendre vers une harmonisation des pratiques. L'utilisation de la monothérapie n'est pas encore la règle en France, mais les dernières recommandations de 2012 [10] et une méta-analyse récente ont montré qu'un traitement par monothérapie antibiotique pouvait être suffisant en l'absence de signe de sepsis sévère (présent dans une minorité des épisodes de NF (étude de validation : < 1% des NF à l'admission et 1,6% dans les 24 premières heures d'hospitalisation) ou de taux de résistance élevé des bacilles gram négatif dans l'unité. [11]. Les résultats de cette enquête devraient servir de base de travail pour une homogénéisation des schémas thérapeutiques avec l'aide de la Société Française des Cancers de l'Enfant de la prise en charge des NF post-chimiothérapie de l'enfant.

Tableau I : Comparaisons des différences de prise en charge d'un épisode de neutropénie fébrile post-chimiothérapie, au sein de différents pays

Caractéristiques	Italie Livadiotti <i>et Coll.</i> [1]	Canada Boragina <i>et Coll.</i> [2]	Angleterre Phillips <i>et Coll.</i> [3]	Australie Chamberlain <i>et Coll.</i> [4]	France
Année de publication	2012	2007	2007	2005	2016
Centre (n)	34	17	21	9	29
Centres suivant les recommandations de 1993 (n)	NP	3	NP	NP	13
Centres évaluant le niveau de risque infectieux (n)	34	14	14	NP	10
Centre pratiquant un allègement thérapeutique pour une population à bas risque (n)	14	14	6	6	16
Allègements thérapeutiques proposés :					
PEC hospitalière (n centres)	14 monothérapie	4 Arrêt ATB et observation	6	6	1
PEC hospitalière initiale puis ambulatoire (n centres)		7 IV initial 6 relais sans ATB 1 relais avec ATB	5 IV puis PO 1 PO d'emblée	IV initial, n = 24 relais IV, n = 11 relais PO, n = 12 relais IV et PO, n = 1	16 Arrêt ATB, n= 8 relai PO, n= 8 relai IV n = 1
PEC ambulatoire (n centres)		4 4 IV dont 1 PO (parfois)			1 ATB IV

PEC : prise en charge ; ATB : antibiothérapie ; IV : voie intraveineuse, PO : per os

REFERENCES

- 1 - Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica* 2012;97:147–50.
- 2 - Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:521–6.
- 3 - Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children’s Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007;92:495–8.
- 4 - Chamberlain JD, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. *J Paediatr Child Health* 2005;41:598–603.
- 5 - Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:483–489.
- 6 - Mueller EL, Walkovich KJ, Yanik GA, Clark SJ. Variation in management of fever and neutropenia among pediatric patients with cancer: a survey of providers in Michigan. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32:331–40.
- 7 - Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010;28:2008–14.
- 8 - Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662–7.
- 9 - Miedema KG, de Bont ES, Oude Nijhuis CS, et al. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011;29:e182–e184; author reply e185.
- 10 - Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. International pediatric fever and neutropenia guideline panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427–38.
- 11 - Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2054–60.

CHAPITRE VII : PERSPECTIVE : MISE EN PLACE D'UNE ETUDE D'IMPACT

Pour atteindre un niveau d'évidence I selon McGinn [1], les standards méthodologiques établis par l'*Evidence-Based Medicine Working Group* recommandent d'évaluer l'impact de cette RDC lors de son utilisation en pratique clinique par rapport à la prise en charge de référence [1-3]. Cela nécessite une randomisation soit individuelle, soit par centres d'activité comparable. La diminution des durées de séjours hospitaliers des enfants avec une NF classée à bas risque, les séjours en réanimation, la mortalité, le coût de santé publique et la qualité de vie devront être évalués et comparés avec et sans l'utilisation de cette RDC pour en estimer le bénéfice. Cette étude n'a pas pu être effectuée sur la période du travail doctoral. Certaines étapes ont été évoquées, notamment la prise en charge thérapeutique qui pourrait être proposée aux patients présentant un épisode de NF classé à bas risque par la RDC. Des propositions ont également été faites dans les dernières recommandations internationales parues en 2012 qui tiennent compte du risque infectieux pour la prise en charge des NF de l'enfant [4].

Pour évaluer l'impact de notre RDC il faut, en premier lieu, déterminer le (les) type(s) d'allègement(s) thérapeutique(s) à proposer aux patients classés à bas risque par la RDC. Il pourrait consister en une sortie précoce à H48, sans traitement antibiotique, ou avec une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse. Il existe à l'heure actuelle très peu d'études publiées évaluant l'allègement thérapeutique dans la prise en charge des NF de l'enfant. Deux études récentes ont montré qu'une prise en charge pour des épisodes de NF à bas risque d'infection sévère pouvait être faite en externe avec une antibiothérapie orale, soit dès l'admission, soit avec une sortie précoce ou très précoce [5,6]. Une revue récente [6] comparant une prise en charge standard à une prise en charge avec allègement thérapeutique précoce ou très précoce n'a retrouvé que deux références [7,8]. Elle concluait à une absence de différences de qualité de prise en charge sur les critères de réhospitalisation, d'ajustement de l'antibiothérapie et de décès. Mais il était souligné la nécessité d'autres études pour confirmer ces résultats compte tenu du peu de données et du faible nombre de

patients (n=211) [6]. Le ou les allègement(s) thérapeutique(s) proposé(s) devront, avant toute mise en place, être validés par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et par les centres participant pour qu'ils soient applicables aux enfants présentant un épisode de NF à bas risque d'infection sévère.

Les critères d'échec de la prise en charge devront être préalablement bien définis pour comparer l'allègement à la prise en charge standard, il s'agit du pourcentage de ré-hospitalisation, de modification de l'antibiothérapie, de sepsis sévère, d'hospitalisation en réanimation et de décès.

Pour permettre une alternative thérapeutique avec allègement, il sera nécessaire aussi de valider le type de suivi : surveillance à domicile, consultation de suivi, hospitalisation à domicile. En effet, la question de l'acceptabilité du traitement allégé par les parents, les enfants, mais aussi le soignant se pose. Chez l'adulte une étude avait montré que 75% des patients préféraient une prise en charge à domicile [9] et non 100%. En pédiatrie la question est encore plus complexe car il n'y a pas une relation binaire entre le soignant et les soignés mais une relation triangulaire incluant les parents [10]. Dans plusieurs études, il a été mis en évidence des différences entre le point de vue des soignants, des parents et des enfants [11,12]. Sung *et Coll.* ont montré que si le choix est proposé d'un traitement oral à domicile ou d'un traitement intraveineux en hospitalisation (avec un risque de décès et de transfert en réanimation équivalent dans les 2 propositions), 53% des parents avaient choisi le traitement à domicile contre 73% des soignants. La même équipe a montré ensuite qu'une prise en charge à domicile pouvait être acceptée avec une amélioration de la qualité de vie si les visites hospitalières de contrôle n'étaient pas supérieures à trois par semaine et que le risque de ré-hospitalisation étaient de moins de 10% [12].

Une évaluation des coûts de santé des prises en charge standards et allégées avec l'application de cette RDC devra être faite afin d'évaluer l'impact économique de l'allègement thérapeutique chez les patients classés à bas risque d'infection sévère. Cette évaluation pourrait être faite par modélisation médico-économique en considérant les différents types d'allègement possibles, la

performance de la RDC en terme de sensibilité (pour la proportion d'échecs avec ré-hospitalisations, séjours en réanimation et décès) et de spécificité (pour la proportion de patient pouvant relever de cette prise en charge alternative allégée). Chez l'adulte, des études ont déjà montré que le coût de prise en charge était moins élevé pour une prise en charge à domicile ou avec une sortie précoce qu'en hospitalisation complète. Le coût de la prise en charge à domicile avec une antibiothérapie orale était de 26% (3470\$) du coût de la prise en charge en hospitalisation complète et avec une antibiothérapie par voie veineuse de 31% (4183\$). La prise en charge avec une sortie précoce représentait quant à elle 45% (6115\$) du coût de l'hospitalisation complète (13557\$) [13]. Une étude pédiatrique chilienne avait déjà mise en évidence une diminution des coûts avec une prise en charge à domicile des enfants classés à bas risque (surcoût de 41% pour la prise en charge hospitalière) [7].

Enfin, une échelle d'évaluation de la qualité de vie devra être utilisée pour les soignants, les parents et les enfants. La recherche d'une telle échelle déjà validée devra donc être faite. Si aucune n'existe il faudra en développer une. Ces échelles évaluent en générale la qualité de vie dans plusieurs domaines. Par exemple Cataudella *et Coll.* en 2014 proposaient cinq domaines d'évaluation : le confort physique, le bien être psychologique, les interactions sociale, la résilience et la qualité des soins [14]. Une hospitalisation plus courte peut sembler être spontanément une amélioration de la qualité de vie des familles. On peut penser qu'elle augmenterait la possibilité d'interaction sociale par exemple mais si l'angoisse de la maladie peut empêcher la famille et l'enfant de sortir du domicile, l'enfermement ressenti peut être alors supérieur à ce qui est vécu en hospitalisation ou un lien peut se faire avec les familles des autres patients [11]. Une prise en charge à domicile peut aussi déclencher un sentiment d'abandon des soignants à leur égard. De la même manière les soignants qui n'auraient pas de nouvelles des patients peuvent mal supporter cette prise en charge et la trouver angoissante préférant parfois garder les patients hospitalisés pour plus de maîtrise de la prise en charge. La prise en charge en serait-elle meilleure pour autant? Cheng *et Coll.* ont montré dans une enquête que la qualité de vie attendue (réponse anticipée des patients évaluant ce qu'ils imaginent de leur qualité de vie selon certaines propositions) serait meilleure dans le cadre

d'une prise en charge avec une sortie précoce avec un relais de l'antibiothérapie orale ou d'une prise en charge à domicile avec une antibiothérapie intraveineuse que dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une prise en charge à domicile avec une antibiothérapie orale [15].

Quelle que soit le type d'allègement envisagé il est important de noter que la RDC est un outil d'aide à la décision et ne cherche en aucun cas à se substituer complètement à la décision médicale. L'avis du médecin reste premier dans la décision de proposer un allègement thérapeutique. En effet certains facteurs notamment sociaux peuvent rendre cet allègement inapplicable, même si l'enfant est classé à bas risque. Le niveau de compréhension parental, la surveillance, la réévaluation, ainsi que les conditions de vie sont des éléments importants devant être pris en compte dans la décision. Une étude menée au Salvador avait montré qu'un niveau de vie plus défavorisé et l'illettrisme parental étaient des facteurs associés à l'évolution défavorable des épisodes de NF [16].

Références

- 1 - McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.
- 2 - Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-94.
- 3 - Stiell IG, Wells GA, Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 1999;33:437-447.
- 4 - Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. International pediatric fever and neutropenia guideline panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-38.
- 5 - Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2016;34:2054-60.
- 6 - Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008382.

- 7 - Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784–9.
- 8 - Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut K, Kühne T, Niggli FK, Ammann RA. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:423-30.
- 9- Teuffel O, Cheng S, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for febrile neutropenia in adult cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:2755-64.
- 10 - Klassen AF, Raina P, McIntosh C, Sung L, Klaassen RJ, O'Donnell M, et al. Parents of children with cancer: which factors explain differences in health-related quality of life. *Int J Cancer* 2011;129:1190-8.
- 11 - Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004;22:3922-9.
- 12 - Sung L, Alibhai SM, Ethier MC, Teuffel O, Cheng S, Fisman D, Regier DA. Discrete choice experiment produced estimates of acceptable risks of therapeutic options in cancer patients with febrile neutropenia. *J Clin Epidemiol* 2012;65:627-34.
- 14 - Teuffel O, Amir E, Alibhai S, Beyene J, Sung L. Cost effectiveness of outpatient treatment for febrile neutropaenia in adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1377-83.
- 15 - Cataudella D, Morley TE, Nesin A, Fernandez CV, Johnston DL, Sung L, Zelcer S. Development of a quality of life instrument for children with advanced cancer: the pediatric advanced care quality of life scale (PAC-QoL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1840-5.
- 16 - Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011;23:606-611.
- 17 - Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, Bonilla M, Ethier MC, Diorio C, Caniza M, Howard SC, Sung L. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One* 2012;7:e43639.

CONCLUSION

Après avoir analysé les RDC prédisant le risque infectieux dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant, et avoir montré qu'aucune des RDC déjà établies ne pouvait être appliquée en pratique dans notre population, nous avons montré que la méthodologie de développement de ces RDC était insuffisante. Cela pouvait expliquer l'absence de validation ou de reproductibilité de ces RDC. C'est pourquoi nous avons développé une nouvelle RDC sous forme d'arbre de décision clinique permettant de classer les épisodes de NF post chimiothérapie de l'enfant en deux groupes : haut et bas risque d'infection sévère. Cette RDC a des niveaux de performance meilleurs que toutes les autres RDC publiées jusqu'à présent, tant sur la population de construction que sur la population de validation multicentrique nationale. Les objectifs exigeants de performance que nous avons fixés a priori n'ont pas été atteints (borne supérieure de l'IC 95% du RVN<0,1). Mais les objectifs de performance d'une RDC selon l'*Evidence Based Medicine Working Group* (RVN<0,1) est presque atteint pour la RDC appliquée sur la population totale et est atteinte pour les patients avec une hémopathie maligne. Sa spécificité permet de proposer un allègement à au moins un tiers des patients présentant un épisode de NF. Il nous semble possible d'affirmer que cette nouvelle RDC a atteint un niveau 2 d'évidence. L'utilisation de cette RDC à H48 de l'admission du patient avec un traitement ambulatoire et un suivi adapté offre la possibilité d'alléger le traitement pour les enfants classés à bas risque d'infection sévère avec une grande sécurité. La validation de cette RDC performante doit maintenant nous inciter, avec la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant, à harmoniser la prise en charge des épisodes de NF en France en vue d'une étude d'impact. Il nous reste à évaluer l'impact médico-économique et en termes de qualité de vie de l'utilisation pratique de cette RDC. La réalisation de cette étude permettra d'atteindre le plus haut niveau d'évidence dans le développement des outils d'aide à la décision. L'utilisation à terme de cette RDC pourrait ainsi permettre une évolution majeure dans la gestion des NF post-chimiothérapie de l'enfant en France.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de validation multicentrique



Protocole NF, Dr DUBOS

DISTINCTION DU RISQUE D'INFECTION SEVERE

LORS D'UNE NEUTROPENIE FEBRILE POST-CHIMIOTHERAPIE : VALIDATION MULTICENTRIQUE D'UNE REGLE DE DECISION CLINIQUE

Investigateur Coordonnateur :

Dr François Dubos,
Urgences pédiatriques et maladies infectieuses et EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Univ. Lille Nord-de-France, UDSL, CHRU Lille
Adresse : Hôpital R. Salengro, CHRU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59000 LILLE
Tél : +33 3 20 44 55 75 Fax : +33 3 20 44 47 19
Mel : francois.dubos@chru-lille.fr

Collaboratrice scientifique :

Dr Mathilde Delebarre,
EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Univ. Lille Nord-de-France, UDSL, CHRU Lille
Antenne pédiatrique CIC pédiatrique du CHRU Lille
Tél : +33 3 20 44 60 58 Fax : +33 3 20 44 66 87
Email mathilde.delebarre@chru-lille.fr.

CHRU de Lille

Service d'hématologie pédiatrique, Urgences pédiatriques & maladies infectieuses et EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Univ. Lille Nord-de-France, UDSL, CHRU Lille
Tél : +33 3 20 44 42 63

Investigateur principal : Dr Mathilde Delebarre, mathilde.delebarre@chru-lille.fr.

Co-investigateurs : Dr Françoise Mazingue, francoise.mazingue@chru-lille.fr

Pr Alain Martinot, alain.martinot@chru-lille.fr

Centre Oscar Lambret de Lille

Service d'oncologie pédiatrique, Lille
Adresse : Centre Oscar Lambret, avenue F. Combemalle, 59000 LILLE
Tél : +33 3 20 29 59 56

Investigateur principal : Dr Hélène Sudour, h.sudour@o-lambret.fr

Co-investigateur : Dr Pierre Leblond, pierre.leblond@o-lambret.fr

CHU de Nantes

Service d'hémo-oncologie pédiatrique, Nantes
Adresse : Hôpital Mère enfant, 38 boulevard Jean-Monnet, 44000 NANTES
Tél : +33 2 40 08 36 10

Investigateur principal : Dr Estelle Thebaud, estelle.thebaud@chu-nantes.fr

Co-investigateur : Dr Elise Launay, elise.launay@chu-nantes.fr

CHU de Bordeaux

Service d'hémo-oncologie pédiatrique, Bordeaux
Adresse : Place Amélie Raba-Léon, 33000 BORDEAUX
Tél : +33 5 56 79 59 62

Investigateur principal : Dr Cécile Vérite, cecile.verite@chu-bordeaux.fr

Co-investigateur : Pr Yves Perel, yves.perel@chu-bordeaux.fr

CHU de Nancy

Service d'héματο-oncologie pédiatrique, Nancy

Adresse : CHU Brabois, 1, rue du Morvan, 54500 VANDŒUVRE-LES-NANCY

Tel : +33 3 83 15 47 34

Investigateur principal : Dr Ludovic Mansuy, lu.mansuy@chu-nancy.fr

Co-investigateur : Pr Pascal Chastagner, p.chastagner@chu-nancy.fr

Institut Curie, APHP, Paris

Service d'oncologie pédiatrique

Adresse : Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 PARIS CEDEX 05

Tel : +33 1 56 24 55 00

Investigateur principal : Dr Hélène Pacquement, helene.pacquement@curie.net

Co-investigateur : Dr Irene Jimenez, irene.Jimenez@curie.net

CHU de Saint Etienne

Service d'héματο-oncologie pédiatrique, Saint Etienne

Adresse : hôpital nord, 42710 SAINT PRIEST EN JAREZ

Tel : +33 4 77 91 70 31

Investigateur principal : Dr sandrine.Thouvenin-Doulet,

sandrine.thouvenin@chu.st-etienne.fr

Co-investigateur : Dr Claire Berger, claire.berger@chu-st-etienne.fr

CHU de Tours

Service d'héματο-oncologie pédiatrique, Tours

Adresse : CHU Tours, 49 boulevard beranger, 37044 TOURS

Tel : +33 3 83 15 47 34

Investigateur principal : Dr, Pascale Blouin, p.blouin@chu-tours.fr

Co-investigateur : Dr Anne Jourdain, anne.jourdain@univ-tours.fr.

CHU de Montpellier

Service d'héματο-oncologie pédiatrique, Montpellier

Adresse :

Tel : +33 4 67 33 65 19

Investigateur principal : Dr, Stéfanie Haouy, s-haouy@chu-montpellier.fr

Co-investigateur : Dr Aurelie Cuinet, a-cuinet@chu-montpellier.fr.

CHU de Rennes

Unité d'héματο-oncologie et greffes de moelle

Adresse : CHU Hôpital Sud- 16 Bd de Bulgarie - 35203 RENNES Cedex 2

Tel : +33 2 99 26 58 35

Investigateur principal : Dr Charline Normand, charline.normand@chu-rennes.fr

Co-investigateur: Dr Virginie Gandemer, virginie.gandemer@chu-rennes.fr

CHU Clermont-Ferrand

Centre régional de cancérologie et de thérapie cellulaire pédiatrique

Adresse : Hôpital Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63000 CLERMONT-FERRAND

Tel : +33 4 73 75 00 09

Investigateur principal : Dr Catherine Paillard, cpaillard@chu-clermontferrand.fr

Co-investigateur : Dr Eric Dore, edore@chu-clermontferrand.fr

CHU Reims

Unité d'héματο-oncologie pédiatrique

Adresse : 47 rue Cognacq-Jay, 51100 REIMS

Tel : +33 3 26 78 75 15

Investigateur principal : Dr Martine Munzer, mmunzer@chu-reims.fr

Co-investigateur: Dr Stéphanie Gorde-Grosjean, sgorde-grosjean@chu-reims.fr

CHU Limoges

Unité d'onco-hématologie pédiatrique

Adresse : Hôpital mère enfant, Rue Dominique Larrey, 87000 LIMOGES

Tel : +33 5 55 05 67 95

Investigateur principal : Dr Christophe Piguët, christophe.piguët@chu-limoges.fr

Co-investigateur: Dr Caroline Oudot, caroline.oudot@chu-limoges.fr

CHRU Strasbourg

Service de pédiatrie 3,

Adresse : Hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67000 STRASBOURG

Tel : +33 5 55 05 67 95

Investigateur principal : Dr Patrick Lutz, Patrick.Lutz@chru-strasbourg.fr

Co-investigateur: Dr Stéphanie Drillon, stephanie.drillon@chru-strasbourg.fr

CHU Lyon

Institut d'Hématologie d'Oncologie Pédiatrique

1 Place Joseph Renaut

69008 LYON

Tel : + 33 4 69 16 65 90

Investigateur principal : Dr Carine Halfon-Domenech, carine.halfon-domenech@chu-lyon.fr

Co-investigateur: Dr Cecile Renard cecile.renard@lyon.unicancer.fr

Hôpital Trousseau, APHP, Paris

Service d'hématologie pédiatrique

Adresse : 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 PARIS

Tel : +33 1 44 73 68 46 / 65 91

Investigateur principal : Dr Marie Dominique Tabone, marie-dominique.tabone@trs.aphp.fr

Co-investigateur: Dr Penelope Cassuto, penelope.cassuto@trs.aphp.fr

CHU Grenoble

Service d'onco-hématologie pédiatrie, 4^{ème} étage

Hôpital couple enfant

Tel : +33 4 76 76 65 61

Investigateur principal : Dr Dominique Plantaz, DPlantaz@chu-grenoble.fr

Co-investigateur : Dr Anne Pagnier, APagnier@chu-grenoble.fr, Séverine Bobillier
Chaumont, SBobillierchaumont@chu-grenoble.fr

CHU Caen

Unité d'onco-immuno-hématologie pédiatrique

Avenue de la cote de Nacre, 14033 CAEN

Tel : +33 2 31 06 44 88

Investigateur principal : Dr Odile Minckes, minckes-o@chu-caen.fr

Co-investigateur : Dr Damien Bodet, bodet-d@chu-caen.fr

CHU Poitiers

Unité d'Onco-Hématologie pédiatrique
Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie CHU de Poitiers
2 rue de la milétrie, BP 577 86021 Poitiers
Tel : +33 5.49.44.48.41

Investigateur principal : Dr Laurence Blanc laurence.blanc@chu-poitiers.fr

Co-investigateur : Dr Frederic Millot f.millot@chu-poitiers.fr

CHU Toulouse

Service de pédiatrie, hématologie, oncologie
hôpital des enfants
330, avenue de grande Bretagne TSA 70034 31059 Toulouse cedex 9
Tel : +33 5 34 55 86 11

Investigateur principal : Dr Geneviève Plat, plat.g@chu-toulouse.fr

Co-investigateur : Dr Marlene Pasquet, pasquet.m@chu-toulouse.fr

CHU Amiens

Service hématologie, oncologie de pédiatrie,
CHU d'Amiens – Hôpital Sud, 80054 Amiens Cedex 1
Tel : + 33 3.22.66.89.50

Investigateur principal : Dr Julie Micheli micheli.julie@chu-amiens.fr

Co-investigateur : Dr Valérie Li Thiao Te lithiaote.valerie@chu-amiens.fr

CHU Rouen

Service d'Immuno-Hémato-Oncologie Pédiatrique
Hôpital Charles Nicolle CHU - Hôpitaux de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 ROUEN
Tel : + 33 2 32 88 81 91

Investigateur principal : Pr, Jean-Pierre.Vanier jean-pierre.vanier@chu-rouen.fr

Co-investigateur : Dr Aude.Marie-Cardine aude.marie-cardine@chu-rouen.fr

CHU Besançon

Service hématologie, oncologie de pédiatrie,
2 bvd Fleming, 25030 BESANCON CEDEX
Tel : + 33 3 81 66 90 24

Investigateur principal : Dr Véronique Laithier, vlaithier@chu-besancon.fr

Co-investigateur : Pr Emmanuel Plouvier, eplouvier@chu-besancon.fr, Dr Stéphanie Clercguay, sclercguay@chu-besancon.fr

CHU Nice

Unité hémato-oncologie pédiatrique,
Hôpital de l'archet 2,
151 route saint-antoine de Ginestière, BP 3079 06202 NICE CEDEX 3
Tel : + 33 4 92 03 64 /92 67

Investigateur principal : Dr Marion Le Meignen, lemeignen-diop.m@pediatrie-chulenal-nice.fr

Co-investigateur : Dr Christine Soler, soler.c@pediatrie-chulenal-nice.fr

CHU Angers

Unité Immuno-Hemato- Oncopédiatrie
CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers
Tel : + 33 2 41 35 48 90

Investigateur principal : Dr Isabelle Pellier, IsPellier@chu-angers.fr

Co-investigateur : Dr Proust Stephanie, StProust@chu-angers.fr

Hôpital Robert Debré, APHP, Paris

Service d'immuno-hématologie pédiatrique
Adresse : 48 boulevard Sérurier, 75019 PARIS
Tel: +33 1 40 03 53 88

Investigateur Principal: Pr Jean Hugues dalle, jean-hugues.dalle@rdb.aphp.fr

Co-investigateur: Dr Karima Yakouben, karima.yakouben@rdb.aphp.fr

Institut Gustave Roussy, Paris

Département de Pédiatrie
Adresse : 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif
Tel: +33 1 42 11 42 47

Investigateur Principal: Dr Christelle Dufour, dufour@igr.fr

Clinique médicale et pédagogique Edouard Rist, Paris

Département d'Onco-hématologie
Adresse : 14, Rue Boileau, 75016 Paris
Tel: +33 1 40 50 59 03

Investigateur Principal: Dr Juliette Saulpic, Juliette.saulpic@fset.net

Hôpital de Pédiatrie et de ré-éducation de Bullion, Paris

Département de Pédiatrie
Adresse : Route de Longchêne, 78830 Bullion
Tel: +33 1 34 85 43 00

Investigateur Principal: Dr Marie-Odile Serinet, moserinet@hpr-bullion.fr

Hôpital Louis-Mourier, Colombes

Département de Pédiatrie
Adresse : 178, Rue Renouillers, 92701 Colombes cedex
Tel: +33 1 47 60 61 62

Investigateur Principal: Dr Bettina Mesples, Bettina.mesples@lmr.aphp.fr

Centre hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes

Service de Pédiatrie
Adresse : 116, Boulevard Jean Jaurès, 91100 Corbeil-Essonnes
Tel: +33 1 61 69 52 15 ou +33 1 61 69 78 10

Investigateur Principal: Dr Cécile Guillaumat, Cecile.guillaumat@ch-sud-francilien.fr

Protocole NF, Dr DUBOS

Statisticien : Pr Alain Duhamel,

EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Univ. Lille Nord-de-France,
UDSL

Adresse : CERIM - Faculté de Médecine - Pôle Recherche 1, place de Verdun 59000 LILLE

Tel : +33 3 20 44 60 59

Mel : alain.duhamel@univ-lille2.fr

Responsable(s) scientifique(s) : Dr François Dubos, Dr Mathilde Delebarre
Pr Alain Martinot

N° de version 3

Date Janvier 2015

Enregistrement du protocole initié dans le registre clinicaltrials.gov, sous la référence :

Protocole ID suivante 2011_40

I SYNOPSIS

ORGANISME RESPONSABLE DES DONNEES	CHRU de Lille
TITRE	Distinction du risque d'infection sévère lors d'une neutropénie fébrile post-chimiothérapie : validation multicentrique d'une règle de décision clinique (RDC)
COORDINATEUR	Dr François Dubos
NOMBRE DE CENTRES	27 centres d'oncologie hématologie pédiatrique
TYPE D'ETUDE	Recherche non interventionnelle multicentrique
OBJECTIFS	Evaluer la reproductibilité et valider <i>a posteriori</i> cette nouvelle RDC sur une population multicentrique d'enfants présentant une neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie
PLAN EXPERIMENTAL	<p><u>Etape 1 : Inclusion des patients</u></p> <p><u>Etape 2 : Prise en charge du patient</u></p> <p>L'inclusion dans l'étude ne modifie pas la prise en charge du patient.</p> <p><u>Etape 3 : Analyse et validation à posteriori de la RDC</u></p>
CRITERES D'EVALUATION	Paramètres permettant de valider une règle de décision : rapports de vraisemblance (positif et négatif), sensibilité et spécificité. Ces paramètres seront estimés à partir de la variable à expliquer « présence ou non d'une infection sévère ». Celle-ci est définie par la survenue d'une bactériémie, d'une infection bactérienne sévère, d'une infection fongique invasive, d'une infection focalisée à risque d'extension.
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant âgé de 1 an à 18 ans - Suivi pour une hémopathie ou un cancer - Présentant une NF post-chimiothérapie - Enfant ayant une couverture sociale - Non opposition de la part de l'enfant et/ou des parents, en cas d'absence, le titulaire de l'autorité parentale présent, pourra consentir, seul, à la participation du mineur non émancipé.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - NF au diagnostic de l'affection tumorale, - Enfant ayant une prise en charge palliative, - Enfant ayant eu une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'année qui précède, - NF immédiatement post auto-greffe, - Antibiothérapie préalable à l'admission, - Prise en charge initiale dans un centre non investigateur
NOMBRE DE PARTICIPANTS	1900 épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie dont 475 correspondants à une infection sévère
STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE	<p>1- Analyse descriptive des caractéristiques de la population étudiée (âge, sexe, affection tumorale, évolution post-infection).</p> <p>2- Objectif principal : Application <i>a posteriori</i> pour chaque patient de la RDC et évaluation de sa performance par</p>

	<p>l'estimation des rapports de vraisemblance (positif et négatif) et le calcul des intervalles de confiance à 95%. Calcul de sa sensibilité, sa spécificité, ses valeurs prédictives positive et négative, et leurs intervalles de confiance à 95%.</p> <p>3- Détermination de la fréquence des bactériémies et des infections sévères, ainsi que des microorganismes en cause.</p> <p>4- Evaluation de la performance des différentes variables pour l'identification des enfants à risque d'infection sévère.</p>
DUREE DE L'ETUDE	3 ans

II Rationnel

La neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie est une situation considérée à risque d'infection sévère et de décès en l'absence de traitement antibiotique précoce, compte tenu de l'importante immunodépression liée à la neutropénie [1]. Chez l'enfant, cette situation conduit systématiquement à l'hospitalisation immédiate du patient en milieu protégé et à l'administration d'une antibiothérapie parentérale à large spectre le plus souvent jusqu'à la sortie d'aplasie selon des recommandations communément admises [2, 3]. Ces recommandations ont été à l'origine d'une réduction de la mortalité liée à la NF, qui est actuellement de l'ordre de 0,4 à 1% [2].

Mais l'infection n'est documentée ou sévère que dans 10 à 24% des cas [2, 4]. La plupart des épisodes de NF sont cliniquement bien tolérés, sans identification de microorganismes. En outre les infections virales sont fréquentes chez l'enfant, à l'origine d'épisodes fébriles sans signes de gravité [1]. Or, les conséquences d'un traitement antibiotique parentéral systématique des épisodes de NF sont : un nombre élevé d'hospitalisations et de prescriptions antibiotiques pouvant induire des sélections microbiennes [1], des effets indésirables des traitements antibiotiques [1], un coût élevé [5] ainsi que des conséquences psychologiques secondaires aux hospitalisations répétées. Plusieurs équipes ont cherché à identifier précocement, à l'aide de règles de décision clinique (RDC) combinant des paramètres cliniques et biologiques à l'admission du patient, un groupe d'enfants ayant une NF à faible risque d'infection sévère. Toutefois ces RDC n'ont jamais été validées ou seulement partiellement, et ont exceptionnellement été testées sur une population externe d'enfants [6, 7]. Dans un travail préliminaire, nous avons montré qu'aucune des RDC proposées ne permettait d'avoir une confiance suffisante dans sa performance en vue d'une application clinique quotidienne [6]. En effet, celles qui avaient les meilleures sensibilités, proches de 100%, étaient peu discriminantes, ce qui ne permettait que rarement l'allègement thérapeutique pour les patients à faible risque d'infection sévère. Lors d'une étude rétrospective, une nouvelle analyse des variables disponibles à l'admission montrait que certaines variables avaient un pouvoir discriminant, mais que leur association au sein d'une RDC ne permettait pas d'avoir une meilleure performance que les RDC déjà disponibles [8]. Une évaluation sur un recueil prospectif de données a confirmé ces résultats.

Cependant l'analyse des données entre H24 et H48 d'admission semble fournir un pouvoir plus discriminant pour certaines variables (marqueurs de l'inflammation telle que la CRP et la procalcitonine) et nous permet de proposer un outil prédictif plus fiable et utilisable

en pratique courante. Une telle RDC a été construite sur un recueil prospectif bicentrique de données en hématologie au CHRU de Lille et au centre de cancérologie de Lille [9]. Elle utilise en les associant et les pondérant, des marqueurs simples anamnestiques cliniques et biologiques à l'admission et entre H24 et H48 de l'admission.

L'application de cette RDC sous forme de score, classe le patient en haut risque ou en bas risque d'infection sévère, avec une excellente sensibilité (98,7% sur la population de construction), permettant d'éliminer des sujets négatifs mais en conservant néanmoins une spécificité acceptable (36,5%). Le rapport de vraisemblance négatif est donc très bas (0,04), le critère de quantité reconnue dans la littérature [10] d'une règle de décision clinique dans ce contexte étant un rapport de vraisemblance inférieur à 0,1.

Ce projet a pour but de valider la performance de cette RDC *a posteriori* mais sur des données collectées prospectivement, à partir d'une population externe de patients, et de façon multicentrique. La RDC n'est pas applicable au patient car reste confidentielle et connue uniquement de l'équipe coordinatrice de l'étude.

III Objectif de la recherche

A) Objectif principal

Évaluer la reproductibilité et valider cette nouvelle RDC *a posteriori* sur une population multicentrique d'enfants présentant une NF post-chimiothérapie, afin de franchir un nouveau palier de validation de la RDC [10-11] et avant toute utilisation en pratique courante.

B) Objectifs secondaires

Évaluer le pouvoir prédictif de chaque variable pour l'infection sévère. Déterminer le sous-ensemble des variables les plus prédictives. Estimer l'impact médico-économique de l'utilisation de cette RDC et estimer l'impact potentiel de son application sur la qualité de vie des patients d'oncologie et d'hématologie pédiatrique.

IV Conception de la recherche

A) Caractéristiques générales de l'étude

Type d'étude : recherche non interventionnelle multicentrique

Lieu de l'étude : Centres d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatriques français ayant accepté de participer à cette étude de validation.

Durée de l'étude : 3 ans

Mode de recrutement des Centres Investigateurs : L'identification des centres investigateurs s'est faite à partir d'un courriel envoyé à tous les centres et également à partir d'un message envoyé par la société savante référente (Société Française des Cancers de l'Enfant [SFCE]). Le protocole a été présenté à la réunion de la SFCE le 9 juin 2011 et les centres ont répondu favorablement, vont se manifester prochainement ou seront relancés prochainement.

B) Plan Expérimental

Etape 1 : Inclusion des patients

Le protocole sera proposé aux patients, répondants aux critères d'inclusion, dans chaque centre. Il sera expliqué par un investigateur et une lettre d'information lui sera remise. Après avoir répondu aux questions du patient et sans refus écrit de sa part, celui-ci sera inclus dans l'étude.

Etape 2 : Prise en charge du patient

L'inclusion dans l'étude ne modifie pas la prise en charge du patient. Le patient est donc pris en charge selon les pratiques de son centre. La fiche de recueil de donnée est complétée sous la responsabilité d'un des investigateurs locaux, puis codée sans mention du nom et du prénom. Les données nécessaires à l'application de la RDC sont comprises dans cette fiche de recueil de donnée, mais non connues de l'investigateur local.

Etape 3 : Analyse et validation à posteriori de la RDC

La fiche de recueil anonymisée est envoyée à l'équipe coordinatrice (Dr Delebarre et Dr Dubos, CHRU Lille) pour être analysée. La RDC est alors appliquée *a posteriori* à la fin des inclusions du protocole et l'analyse statistique est alors conduite sous la responsabilité du Pr Duhamel.

C) Définition de la population étudiée

Critères d'inclusion

- Enfant âgés de 1 an à 18 ans
- Suivi pour une hémopathie ou un cancer

- Présentant une NF post-chimiothérapie
- Enfant ayant une couverture sociale
- Non opposition de la part de l'enfant et/ou des parents ; en cas d'absence, le titulaire de l'autorité parentale présent, pourra consentir, seul, à la participation du mineur non émancipé.

Critères de non-inclusion

- NF au diagnostic de l'affection tumorale,
- Enfant ayant une prise en charge palliative,
- Enfant ayant eu une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'année qui précède,
- NF qui suit immédiatement une auto-greffe,
- Antibiothérapie préalable à l'admission,
- Prise en charge initiale dans un centre non investigateur
- Refus de l'enfant ou des parents

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation seront les paramètres permettant de valider une règle de décision : rapports de vraisemblance (positif et négatif), sensibilité et spécificité. Ces paramètres seront estimés à partir de la variable à expliquer « présence ou non d'une infection sévère ». Celle-ci est définie par la survenue d'une bactériémie, d'une infection bactérienne sévère, d'une infection fongique invasive, d'une infection focalisée à risque d'extension.

Définitions

La NF : elle est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$ ou des PNN $< 1000/\text{mm}^3$ en cours de diminution [12], et une température axillaire corrigée $\geq 38,5^\circ\text{C}$ sur une mesure ou deux mesures $\geq 38^\circ\text{C}$ sur un intervalle de 12h.

L'infection sévère : elle est définie par la survenue dans un contexte de neutropénie : soit d'une bactériémie, soit d'une culture bactérienne positive issue d'un site habituellement stérile, soit d'une infection focalisée à haut potentiel d'extension, soit d'une infection fongique invasive.

La bactériémie : elle est définie par une hémoculture positive sauf en cas de staphylocoque coagulase négative où deux hémocultures positives sont nécessaires [13].

L'infection focalisée à haut potentiel d'extension : Il s'agit de toute infection à point de départ localisé, sans documentation à partir d'un milieu habituellement stérile, mais présentant un risque important de dissémination loco-régionale ou générale. Exemples : cellulite pelvienne, cellulite rapidement progressive, appendicite, pneumopathie.

L'infection fongique invasive : il s'agit d'une infection fongique prouvée, probable ou possible telle que définie par l'IGICF (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [14].

D) Calcul du nombre de sujets

L'objectif principal est la validation de la règle de décision clinique. Les critères de jugement sont les paramètres suivants : rapports de vraisemblance (positif et négatif), sensibilité et spécificité. Dans notre problématique, il est important d'obtenir un rapport de vraisemblance négatif proche de zéro avec une bonne précision (voir § rationnel). On admet qu'une règle de décision ayant un rapport de vraisemblance négatif inférieur à 0,1 est jugée bonne dans ce contexte. Le calcul du nombre de sujet est basé sur l'estimation du rapport de vraisemblance négatif par intervalle de confiance à 95%. On fixe la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 0,1.

Nous estimons la prévalence des infections sévère lors d'une NF post-chimiothérapie à 25% (25,7% dans notre étude rétrospective, 17 à 37 % dans la littérature [7,15,16]), le rapport de vraisemblance négatif à 0,05 (0,04 dans notre prospective bi centrique Lilloise) et la spécificité à 33% (36,5 % dans notre étude prospective bi centrique Lilloise). Ceci signifie que nous estimons le rapport de vraisemblance positif à 1,47 (1,55 dans notre étude prospective bi centrique Lilloise).

Avec ces données, il faut recruter 1900 épisodes de NF pour obtenir l'intervalle de confiance suivant pour le rapport de vraisemblance négatif : (0,02 – 0,1), soit une borne supérieure à 0,1. Par ailleurs, nous nous attendons donc à observer 475 infections sévère avec NF post-chimiothérapie et 1425 NF sans infection sévère. Dans ces conditions les intervalles de confiance pour le rapport de vraisemblance positif, la sensibilité et la spécificité seront respectivement : (1,41 – 1,52) ; (96,8 – 99,3) ; (31 - .36)

E) Méthode et stratégie d'analyse

Les variables numériques seront décrites par les moyennes, déviations standard, médianes et quartiles. La normalité des distributions sera testée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables

qualitatives seront décrites par les effectifs et les pourcentages. La fréquence des bactériémies et des infections sévères sera estimée par le calcul de l'intervalle de confiance à 95%.

Analyse de l'objectif principal

L'objectif principal est la validation de la règle de décision clinique. Pour évaluer cette règle, nous appliquerons *a posteriori* la RDC à chaque épisode de NF collecté et nous estimerons les paramètres - rapports de vraisemblance (positif et négatif), sensibilité et spécificité - par intervalle de confiance à 95%. Nous déterminerons si la borne supérieure de l'intervalle de confiance sera inférieure à 0,1.

Analyse des objectifs secondaires

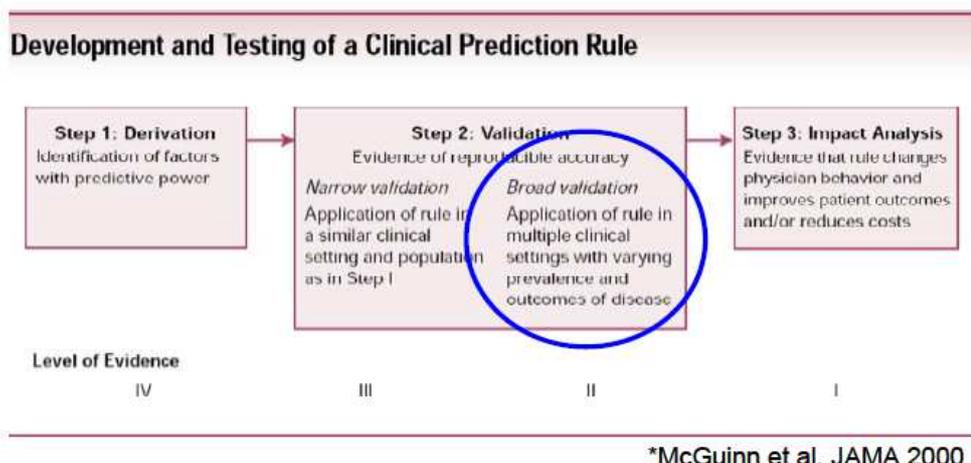
1. Le pouvoir prédictif de chaque variable numérique pour le risque d'infection sévère sera testé par un test de Student ou de Mann Whitney selon la distribution du paramètre. Pour les variables qualitatives, nous emploierons un test du chi-deux ou du Fisher exact. Les variables numériques liées au risque d'infection sévère seront transformées en variables binaires en utilisant la méthode de maximisation de la sensibilité et de la spécificité à partir de la courbe ROC. Les variables sélectionnées ainsi que leurs seuils seront comparés à ceux fixés dans la règle de décision clinique.
2. Les liaisons entre ces variables transformées et l'infection sévère seront testées par le test du chi-deux ou du Fisher exact. Les variables significativement liées à l'infection sévère seront introduites dans une régression logistique multivariée avec sélection pas à pas descendante au niveau de signification 5%. La stabilité du sous modèle ainsi identifié sera évaluée par la méthode du Bootstrap. Tous les tests seront effectués au niveau 5%. Toutes les analyses seront effectuées avec le logiciel SAS. Elles seront réalisées sous la responsabilité du Pr Alain Duhamel (unité de Biostatistiques, pôle de santé publique, CHRU Lille).
3. Mesure de l'impact médico-économique de la règle de décision. Les variables prises en compte, outre la performance de la RDC avec un allègement thérapeutique espéré de 33% (nombre de jour épargnés d'hospitalisation en unité protégée), seront le type d'allègement thérapeutique envisagé (hospitalisation à domicile, sortie précoce avec antibiothérapie à domicile, sortie précoce sans antibiothérapie), la fréquence des consultations médicales de suivi, la fréquence estimée des complications secondaires (et ré hospitalisations) secondaires .

4. Nous estimerons l'impact sur la qualité de vie notamment par la mesure du nombre de jour d'hospitalisation pouvant être évité pour les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère en cas d'application de la RDC.

Résultat principal attendu

Il est attendu de montrer que la RDC est reproductible sur une population multicentrique de patients, avec une confiance importante dans le résultat (IC à 95% étroit). Les variables de la RDC devront être facilement accessibles à l'admission ou dans les 48 heures suivantes et devront être facilement reproductible. Il est attendu une valeur de sensibilité supérieure ou égale à 98,5% et une spécificité suffisante (>33%) pour permettre d'alléger de façon sûre la prise en charge d'au moins un tiers des patients à bas risque.

Ces résultats permettraient d'atteindre un niveau II d'évidence de la RDC selon les critères du groupe travaillant sur la médecine basée sur les preuves (figure ci-dessous) [11]. Une étude d'impact serait alors nécessaire pour valider définitivement la RDC et permettre son utilisation en pratique clinique quotidienne.



V Logistique de l'étude

A) Equipes participantes et expérience de l'équipe dans le domaine

Accord des centres suivants :

- Service d'hématologie pédiatrique du CHU de Lille,
- Service d'oncologie pédiatrique du Centre Oscar Lambret de Lille,
- Service d'hémato-oncologie du CHU de Nantes
- Service d'hémato-oncologie du CHU de Bordeaux,

- Service d'hémato-oncologie du CHU de Nancy
- Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, APHP, Paris
- Service d'hémato-oncologie du CHU de Tours
- Service d'hémato-oncologie du CHU de Saint Etienne
- Service d'hémato-oncologie du CHU Montpellier
- Service d'hémato-oncologie du CHU Rennes
- Service d'hémato-oncologie du CHU Clermont-Ferrand
- Service d'hémato-oncologie du CHU Reims
- Service d'onco- hématologie du CHU Limoges
- Service de pédiatrie 3 du CHRU Strasbourg
- Institut d'Hématologie d'Oncologie Pédiatrique du CHU Lyon
- Service d'hématologie pédiatrique de l'Hôpital Trousseau, APHP, Paris
- Service d'onco-hématologie pédiatrie du CHU Grenoble
- Unité d'onco-immuno-hématologie pédiatrique du CHU de Caen
- Unité d'Onco-Hématologie pédiatrique du CHU de Poitiers
- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie du CHU Toulouse
- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie du CHU Amiens
- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie du CHU Besançon
- Service d'Immuno-Hémato-Oncologie Pédiatrique du CHU Rouen
- Unité hématologie oncologie pédiatrique du CHU de Nice
- Unité Immuno-Hemato- Oncopédiatrie du CHU d'Angers
- Service d'immuno-hématologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris
- Département de Pédiatrie de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Service de pédiatrie centre de compétence en oncologie-hématologie pédiatrique d'ile de France faisant partie du RIFHOP
-

B) Lieux de réalisation de la recherche

- Les services cliniques de chaque centre :

- Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille
- Service d'oncologie pédiatrique, Centre Oscar Lambret, Lille,
- Service d'hémato-oncologie pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, CHU Nantes
- Service d'hémato-oncologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
- Service d'hémato-oncologie, Hôpital Brabois, CHU Nancy
- Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris
- Service d'hémato-oncologie, CHU Tours
- Service d'hémato-oncologie, CHU de Saint Etienne
- Service d'hémato-oncologie, CHU Montpellier
- Service d'hémato-oncologie, Hôpital sud, CHU Rennes
- Service d'hémato-oncologie, Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand
- Service d'hémato-oncologie, CHU Reims
- Service d'onco- hématologie, hôpital mère-enfant, CHU Limoges
- Service de pédiatrie 3, Hôpital de Hautepierre, CHRU Strasbourg
- Institut d'Hématologie d'Oncologie Pédiatrique, CHU Lyon
- Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris
- Service d'onco-hématologie pédiatrie, CHU Grenoble
- Unité d'onco-immuno-hématologie pédiatrique, CHU de Caen
- Unité d'Onco-Hématologie pédiatrique, CHU de Poitiers
- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie, CHU Toulouse
- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie, CHU Amiens

- Service de pédiatrie, hématologie, oncologie, CHU Besançon
- Service d'Immuno-Hémato-Oncologie Pédiatrique, CHU Rouen

- Unité hémato-oncologie pédiatrique, CHU de Nice
- Unité Immuno-Hemato- Oncopédiatrie, CHU d'Angers
- Service d'immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris
- Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Service de pédiatrie centre de compétence en oncologie-hématologie pédiatrique d'île de France faisant partie du RIFHOP

Une fiche de recueil sera complétée pour chaque patient admis pour une NF post-chimiothérapie.

- Le laboratoire d'épidémiologie de l'EA2694, Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins, dans le centre promoteur de l'étude (CHRU Lille), où sera coordonnée l'étude et où seront effectuées les saisies et analyses des données.

C) Déroulement pratique de la recherche

Il est nécessaire avant tout de rappeler que la RDC ne sera pas appliquée de façon prospective aux patients de l'étude. La prise en charge des patients reste inchangée et suit les procédures habituelles de chaque centre investigateur. Le recueil prospectif des données doit permettre un recueil consécutif et de qualité. Les performances de la RDC ne seront évaluées qu'à *posteriori*, c'est-à-dire à la fin du recueil complet des données. Le principe de validation complète de toute RDC selon les critères de validité publiés [12], avant toute application en pratique clinique s'applique à cette étude.

Deux investigateurs dans chaque centre participant seront en charge du bon suivi des inclusions des patients admis consécutivement dans leur service pour une NF post-chimiothérapie. Un numéro d'inclusion sera attribué à chaque épisode de neutropénie fébrile comprenant un numéro à 3 chiffres attribué dans l'ordre d'inclusion et une lettre, propre à chaque centre. Les fiches de recueils sont sous format papier contenant des données cliniques et biologiques. Elles possèdent un bordereau détachable permettant le codage sans mention du nom et du prénom des données pour le centre coordonnateur de l'étude (CHRU Lille). Le numéro d'inclusion sera reporté sur le bordereau de codage et sur la fiche de recueil. La première lettre du nom et la première lettre du prénom seront reportées sur la fiche de recueil. Les bordereaux seront détachés et gardés dans chaque centre par l'investigateur principal dans une pièce sécurisée. La transmission de la fiche de recueil se fera par voie électronique via un

logiciel de cryptage et par voie postale, sous plis scellé, à l'équipe coordonnatrice. Les données seront informatisées au fur et à mesure de l'étude. Les fiches de recueil codées sans mention du nom et du prénom seront gardées dans un bureau sécurisé au CHRU de Lille. Le fichier informatique ne contenant que des données codées sans mention du nom et du prénom sera conservé sur un ordinateur sécurisé du CHRU de Lille avec un code d'accès, dans un bureau fermé à clé.

La base de données sera analysée au niveau du laboratoire d'épidémiologie de l'EA2694 par l'investigateur coordonnateur et l'investigateur principal du CHRU de Lille.

D) Durée

La durée de l'étude sera de 3 ans.

E) Interdiction de participation simultanée – Période d'exclusion

Il n'y a pas d'interdiction de participation simultanée ou de période d'exclusion compte tenu du caractère observationnelle de l'étude.

VI Bénéfices, risques et contraintes de l'étude

Il n'y a pas de risque supplémentaire, lié à l'étude, encouru par le patient.

L'étude étant non interventionnelle, la prise en charge du patient ne diffère pas de la normale.

VII Droit d'accès aux données et documents sources

L'investigateur s'engage à accepter les contrôles du promoteur (moniteur et/ou auditeur), ou de l'inspecteur de l'autorité administrative compétente. Il garantit l'accès aux données sources (dossiers médicaux, fichiers informatiques, documents de l'étude...).

VIII Contrôles et assurance qualité

La démarche Assurance Qualité qui sera mise en œuvre permet de prendre en charge les sujets se prêtant aux recherches dans les meilleures conditions de sécurité et de respect des règles médico-réglementaires.

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du patient, les données concernant l'étude seront reportées sur les fiches de recueil prévues pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique (ARC) selon les procédures du protocole.

A) Monitoring de l'étude

Le monitoring de l'essai sera effectué selon le planning de monitoring validé avant le début de la recherche ou sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude. Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des bonnes pratiques cliniques, organisation de la recherche, monitoring prévu). L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients ou dossiers sources
- le classeur investigateur

Le monitoring vérifiera au minimum les 4 points suivants :

- l'existence des patients, l'information des patients
- le respect des critères d'inclusion
- le critère principal de jugement

B) Clôture de l'étude

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

IX Considérations éthiques et légales

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai. L'investigateur s'engage : à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole, à ne pas inclure de patients avant la réception des autorisations officielles du CCTIRS et de la CNIL, à respecter le protocole, à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique, à recueillir la non opposition éclairée et écrite de chaque volontaire.

Une lettre d'information avec non opposition devra être présentée au sujet par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude. Cette lettre de non opposition sera remise au sujet et/ou le cas échéant aux titulaires de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur non émancipé (**un seul titulaire de l'autorité parentale suffit**), au représentant légal du patient (en cas de mineur sous tutelle), ou dans l'ordre, la personne de confiance définie par la loi du 4 Mars 2002, à défaut, un membre de la famille ou une personne entretenant avec le patient des liens étroits et stables (en cas de personne hors d'état de consentir et n'étant pas protégée par une mesure de curatelle ou tutelle).

Modifications au protocole : l'organisme responsable des données est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur coordonnateur. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre l'organisme responsable des données et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

X Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Cette étude nécessite la réalisation d'un traitement automatisé des données des participants à l'étude. Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée, un dossier a été constitué pour obtenir l'avis du CCTIRS ainsi que l'autorisation à la CNIL pour créer et utiliser un fichier informatique de données personnelles.

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions

législatives et réglementaires en vigueur. L'investigateur coordonnateur s'engage à autoriser un accès direct aux données sources de l'étude lors de visites de contrôle, d'audit, ou d'inspection.

XI Financement

L'étudiante en 2^e année de master qui initie le projet a un financement de son année d'étude (1^{ère} année du recueil) par un prix de recherche « Archives de Pédiatrie » décerné par la Société Française de Pédiatrie.

Un financement de 72000€ par la « Ligue Contre le Cancer » a été obtenu à partir de janvier 2012 pour une durée de 3 ans permettant de financer un mi-temps d'attaché de recherche clinique.

XII Publications- Valorisation

A) Publications

Ce travail sera présenté lors d'une journée de congrès de la SFCE, sera proposé au congrès de la « Société Française de Pédiatrie », et à un congrès international d'hématologie et oncologie. Il sera soumis pour publication à une revue internationale d'onco-hématologie ou de pédiatrie. Toute publication ou communication concernant ce travail sera soumise à l'approbation de l'ensemble des co-auteurs.

- M Delebarre et F Dubos : coordinateurs de l'étude, écriture du protocole, supervision de la collecte des données, analyses statistiques et rédaction du manuscrit.
- M Delebarre, F Mazingue, investigateurs des centres : collecte des données et discussion du protocole et du manuscrit.
- A Duhamel : Contrôle des analyses statistiques.
- B Dervaux : analyse médico-économique
- A Martinot : relecture du protocole, discussion concernant les résultats et le manuscrit et relecture du manuscrit.

B) Valorisation des résultats

Cette étude sera soumise pour publication à une revue internationale d'onco-hématologie ou de pédiatrie. L'ordre des auteurs sera le suivant : M Delebarre, puis le 1^{er} investigateur principal du centre ayant inclus le plus de patients, (Ordre du nombre d'inclusion par centre),

puis le 2^e investigateur principal du centre ayant inclus le plus de patients, A Duhamel, A Martinot, F Dubos. Cet ordre pourra être ajusté selon le type de valorisation de ce travail et la participation des investigateurs. Le rapport final de l'étude tel qu'exigé par la loi sera rédigé par le Dr Dubos et adressé au promoteur.

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute publication doit mentionner que le CHRU de Lille est l'organisme responsable des données. En tout état de cause, le CHRU de Lille a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications l'organisme responsable des données.

L'organisme responsable des données est le propriétaire exclusif des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Délégation à la Recherche. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Délégation à la Recherche.

XIII Références

1. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:173-6
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32
3. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:77-85
4. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997;99:580-8
5. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic comparison of home-care-based versus hospital-based treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Value Health* 2003;2:158-66
6. Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: reproducibility and validity of six clinical decision rules. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:662-7
7. Miedema KG, de Bont ES, Oude Nijhuis CS, et al. Validation of a new risk assessment model for

- predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2011; 29:e182–e184; author reply e185.
8. Garnier N, Dubos F, Macher E, Delebarre M, de Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Neutropénies fébriles post-chimiothérapies : identification des variables prédictives d'infection sévère. *Congrès des sociétés de pédiatrie, Paris, juin 2010*
 9. Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Identifying high-risk patients for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a new decision rule. *Congrès SIOP, Boston 2010*
 10. Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;128:666-77
 11. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84
 12. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13
 13. Pene F, Rieux C, Pantas C, Horchani R, Rafi H, Jabot-Lestang L, Cordonnier C. Prise en charge des neutropénies fébriles à haut risque en hématologie: Infections en Hématologie. In: Cordonnier C, Coll FMC editors. *Revue en Hématologie. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. pp9–34.*
 14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21
 15. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61–7.
 16. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012–9.

XIV Annexes

ANNEXE 1 : Note d'information et de non opposition à remettre à chaque enfant (ou ayants droits) admis pour une NF post-chimiothérapie

ANNEXE 2 : Fiche de recueil des données

ANNEXE 3 : Guide d'aide au recueil des données

ANNEXE 4 : Classification des infections fongiques

ANNEXE 5 : grade de la mucite

ANNEXE 1

**Notice d'information parents : participation à l'étude nationale sur
l'évaluation du risque d'infection dans les aplasies fébriles de l'enfant**

Mesdames, Messieurs,

Le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de votre hôpital mène actuellement **une étude sur les aplasies fébriles de l'enfant**. Ce travail est uniquement descriptif et analytique et ne met pas en jeu des analyses ou des bilans supplémentaires par rapport à la prise en charge habituellement effectuée. Il s'agit d'analyser les facteurs de risque d'infection lors d'une aplasie fébrile chez l'enfant.

A cette fin, le service utilise des moyens informatiques destinés à gérer plus facilement les données recueillies. Toutes ces informations sont codées sans mention du nom et du prénom, strictement confidentielles et sont réservées à l'usage du centre et de l'investigateur principal au CHRU de Lille.

Cette étude permettra :

- d'améliorer la qualité de vie des enfants, de leur famille et de leur entourage,
- de diminuer la pression de sélection sur les germes hospitaliers et donc à long terme de limiter l'émergence d'infections dues à des microorganismes résistants,
- de diminuer les dépenses de santé.

Conformément aux articles 39 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, toute personne peut obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations la concernant, en s'adressant directement au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

Vous êtes libre de refuser la participation de votre enfant à cette étude : cela ne changera en rien sa prise en charge et les soins qu'il reçoit. Si vous ne souhaitez pas qu'il soit inclus dans cette étude, aucune information le concernant ne sera recueillie dans le cadre de ce travail.

Si vous refusez que votre enfant participe à cette étude concernant les aplasies fébriles de l'enfant veuillez le signifier ci-dessous et remettre ce document à son médecin:

Je soussigné(e) Mr et/ou Mme..... Parents de l'enfant
.....

Refusons la participation à l'étude observationnelle concernant les aplasies fébriles de l'enfant

Fait à, le

Nom Prénom.....

Nom Prénom.....

Signature.....

Signature

Notice d'information enfant : participation à l'étude nationale sur l'évaluation du risque d'infection dans les aplasies fébriles de l'enfant

Tu es actuellement hospitalisé dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, pour une aplasie fébrile.



Ce service fait actuellement **une étude sur les aplasies fébriles de l'enfant**. Ce travail ne change rien à ta prise en charge habituelle. Aucun bilan ou examen supplémentaire ne te sera fait. Nous cherchons à trouver, quand un enfant fait une aplasie fébrile s'ils risquent d'avoir une infection ou non. Si nous trouvons, les enfants qui ne risquent pas de faire d'infection pourront rentrer à la maison plus vite et auront moins de médicament à prendre.

Pour cela, des informations médicales te concernant seront enregistrées et étudiées. Toutes ces informations seront-codées (ton nom ne sera noté nulle part).

Tu es libre de refuser de participer à cette étude : cela ne changera en rien à ta prise en charge et aux soins que tu reçois. Si tu ne souhaites pas faire partie de cette étude, aucune information te concernant ne sera enregistrée dans le cadre de ce travail.

Si tu refuses de participer à cette étude concernant les aplasies fébriles de l'enfant tu dois le dire à ton médecin et lui remettre ce document:

Je soussignée

Refuse de participer à l'étude observationnelle concernant les aplasies fébriles de l'enfant

Fait à, le

Signature.....

Nom Prénom

NOM ET PRENOM

DE L'ENFANT

ANNEXE 2

N° d'inclusion

ETUDE NF MULTICENTRIQUE

Distinction des neutropénies fébriles à bas risque d'infection sévère

◆ CRITERES D'INCLUSION :	OUI <input type="radio"/> O	N° d'inclusion
- AUCUN CRITERE D'EXCLUSION**	OUI <input type="radio"/> O	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/>

DDN (m/a) : /

DDNF: / /

Sexe : - M O - F O

DDNF : date de début de neutropénie fébrile (J1 antibiotique)

◆ Anamnèse :

Tumeur : _____ ; Haut risque OUI O NON O

Protocole thérapeutique _____

Groupe de traitement _____ Rechute OUI O NON O

Antibio-prophylaxie OUI O NON O préciser _____

Nom de la dernière cure reçue avant l'épisode de NF _____

Nombre de cures reçues : ; Nombre de neutropénies fébriles² :

Bactériémies antérieures : OUI O NON O ; Infections fongiques antérieures : OUI O NON O

Date J1 dernière cure: / /

Durée de la fièvre avant le début de l'antibiothérapie : ≤ 12h O > 12h O

Température maximale observée avant l'admission : . °C

◆ Examen clinique :

Température : à l'admission . °C dans les 24 heures, T° maximale . °C

TRC : à l'admission <3 sec O ; ≥3 sec O dans les 24 heures, TRC <3 sec O ; ≥3 sec O

Polypnée³ : à l'admission OUI O NON O dans les 24 heures : OUI O NON O

Tachycardie³ : à l'admission OUI O NON O dans les 24 heures : OUI O NON O

Frissons : à l'admission OUI O NON O dans les 24 heures : OUI O NON O

Sepsis grave⁴ : à l'admission OUI O NON O dans les 24 heures : OUI O NON O

Infection localisée : à l'admission OUI O NON O dans les 24 heures : OUI O NON O

SI OUI, localisation : _____

Mucite: OUI O NON O si oui grade : I O II O III O IV O Anite : OUI O NON O

KTC : Broviac O PAC O KTC tunnélisé O KTC non tunnélisé O Aucun O Autre _____

◆ Biologie à l'admission :

Leucocytes : /mm³ ; PNN : /mm³ ; Monocytes : /mm³

Plaquettes : /mm³ ; CRP : mg/L ; PCT : . ng/mL

◆ Biologie entre H24 et H48 :

Leucocytes : /mm³ ; PNN : /mm³ ; Monocytes : /mm³

Plaquettes : /mm³ ; CRP : mg/L ; PCT : . ng/mL

ECBU positif : OUI O NON O ; si oui, résultat : _____ et quantification du germe _____

Hémoculture positive : OUI O NON O ; Si oui : KTC O Périphérie O nombre d'hémocultures faites _____

Résultat _____ nombre d'hémoculture(s) positive(s) _____

Portage de germe(s) connu : OUI O NON O préciser _____

◆ **Evolution**: Date du dernier jour de fièvre / / , Date de la sortie l'aplasie / /

Date de la sortie d'hospitalisation liée à la NF / / PNN le jour de la sortie /mm³

Antibiothérapie utilisée _____

Infection sévère prouvée ? OUI O NON O si oui joindre la documentation microbiologique

Typed'infection _____

Evolution de l'épisode : Guérison sans complication O , Guérison après réanimation O , Décès O

version n° 2 du 03/04/2012

Guide d'aide au recueil

Critères d'inclusion

* Température centrale ou axillaire corrigée $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sur une mesure ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sur deux mesures à 12h d'intervalle, et taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$ ou entre 500 et 1000 en phase descendante

** patient allo-greffé il y a moins de 1 an, neutropénie post autogreffé, antibiothérapie curative préalable à l'admission

Le numéro d'inclusion : 1 numéro par épisode de NF (et non par patient) doit être établi avec une lettre correspondant au centre, puis 3 chiffres dans l'ordre d'inclusion. Le n° d'inclusion (1 lettre et 3 chiffres) doit ensuite être reporté dans la case réservée à cet effet sur le bordereau à découper.

Le NOM de l'enfant et sa date de naissance doivent être noté en entier sur le bordereau détachable. Sur la fiche seule la première lettre du nom de famille et la première lettre du prénom doivent être noté.

Les bordereaux avec les informations nominatives de l'enfant et le n° d'inclusion sont gardés par le référent de chaque service.

DDN date de naissance : mois et année sans le jour de naissance.

DDNF : date de début de neutropénie fébrile (J1 antibiotique)

Protocole thérapeutique inclus ou traité selon le protocole.

Groupe de traitement en référence au protocole thérapeutique

1- **Tumeur à Haut risque** (avec traitement à haut risque de neutropénie profonde et prolongée): LAL VHR, LAM, Lymphome de burkitt, lymphome T, neuroblastome stade IV, néphroblastome stade IV, médulloblastome métastatique et PNET métastatique, tumeur d'Ewing, rhabdomyosarcome.

2- **Nombre de neutropénies fébriles antérieures** = sans compter l'épisode actuel

3- **Polypnée** : Fréquence respiratoire $> 2\text{DS}$ pour l'âge (cf. Table 3 ci-dessous).

Tachycardie :

4- **Sepsis grave*** : Signes de SIRS (Fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, Tachycardie $> 2\text{DS}$ pour l'âge, Polypnée $> 2\text{DS}$ pour l'âge) (cf. Table 3), avec une infection prouvée ou suspectée et une défaillance d'organes

Choc septique* : Signes de SIRS (Fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, Tachycardie $> 2\text{DS}$ pour l'âge, Polypnée $> 2\text{DS}$ pour l'âge) (cf. Table 3), avec une infection prouvée ou suspectée et une dysfonction cardio-vasculaire persistante (cf. Table 4).

Table 3. Age-specific vital signs and laboratory variables (lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5th and upper values for heart rate, respiration rate, or leukocyte count for the 95th percentile)

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,e}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 wk to 1 mo	> 180	< 100	> 40	> 19.5 or < 5	< 75
1 mo to 1 yr	> 180	< 90	> 34	> 17.5 or < 5	< 100
2-5 yrs	> 140	NA	> 22	> 15.5 or < 6	< 94
6-12 yrs	> 130	NA	> 18	> 13.5 or < 4.5	< 105
13 to < 18 yrs	> 110	NA	> 14	> 11 or < 4.5	< 117

NA, not applicable.

^aModified from Ref. 24; ^bmodified from Ref. 25; ^cmodified from Ref. 22; ^dmodified from Ref. 55; ^eRef. 26; ^fRef. 56.

Table 4. Organ dysfunction criteria

Cardiovascular dysfunction

Despite administration of isotonic intravenous fluid bolus ≥ 40 mL/kg in 1 hr

- Decrease in BP (hypotension) < 5 th percentile for age or systolic BP < 2 SD below normal for age^a
OR
- Need for vasoactive drug to maintain BP in normal range (dopamine > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or dobutamine, epinephrine, or norepinephrine at any dose)
OR
- Two of the following
 - Unexplained metabolic acidosis: base deficit > 5.0 mEq/L
 - Increased arterial lactate > 2 times upper limit of normal
 - Oliguria: urine output < 0.5 mL/kg/hr
 - Prolonged capillary refill: > 5 secs
 - Core to peripheral temperature gap $> 3^{\circ}\text{C}$

^aGoldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8

Coordonnées : Tel 03 20 44 50 68 poste 29 418 Fax: 03 20 44 66 8

Adresse : projet neutropénie fébrile, Centre d'investigation clinique, antenne pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, Rue Eugène Avinée, 59037 CHRU Lille

ANNEXE 4

La classification utilisée dans le protocole est celle définie par l'IGICF (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [14]

Table 2. Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses.

Host factors ^a	
Recent history of neutropenia (<0.5 × 10 ⁹ neutrophils/L [<500 neutrophils/mm ³] for >10 days) temporally related to the onset of fungal disease	
Receipt of an allogeneic stem cell transplant	
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks	
Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days	
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)	
Clinical criteria ^b	
Lower respiratory tract fungal disease ^c	
The presence of 1 of the following 3 signs on CT:	
Dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign	
Air-crescent sign	
Cavity	
Tracheobronchitis	
Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis	
Sinonasal infection	
Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:	
Acute localized pain (including pain radiating to the eye)	
Nasal ulcer with black eschar	
Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit	
CNS infection	
1 of the following 2 signs:	
Focal lesions on imaging	
Meningeal enhancement on MRI or CT	
Disseminated candidiasis ^d	
At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:	
Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen	
Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination	
Mycological criteria	
Direct test (cytology, direct microscopy, or culture)	
Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:	
Presence of fungal elements indicating a mold	
Recovery by culture of a mold (e.g., <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i> , or <i>Scedosporium</i> species)	
Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents) ^e	
Aspergillosis	
Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF	
Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses	
β -D-glucan detected in serum	

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

^a Host factors are not synonymous with risk factors and are characteristics by which individuals predisposed to invasive fungal diseases can be recognized. They are intended primarily to apply to patients given treatment for malignant disease and to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell and solid-organ transplants. These host factors are also applicable to patients who receive corticosteroids and other T cell suppressants as well as to patients with primary immunodeficiencies.

^b Must be consistent with the mycological findings, if any, and must be temporally related to current episode.

^c Every reasonable attempt should be made to exclude an alternative etiology.

^d The presence of signs and symptoms consistent with sepsis syndrome indicates acute disseminated disease, whereas their absence denotes chronic disseminated disease.

^e These tests are primarily applicable to aspergillosis and candidiasis and are not useful in diagnosing infections due to *Cryptococcus* species or *Zygomycetes* (e.g., *Rhizopus*, *Mucor*, or *Absidia* species). Detection of nucleic acid is not included, because there are as yet no validated or standardized methods.

De Pauw B et al, Clin Infect Dis 2008

Table 3. Criteria for the diagnosis of endemic mycoses.

Diagnosis and criteria	
Proven endemic mycosis	
In a host with an illness consistent with an endemic mycosis, 1 of the following:	
Recovery in culture from a specimen obtained from the affected site or from blood	
Histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphologic forms with a truly distinctive appearance characteristic of dimorphic fungi, such as <i>Coccidioides</i> species spherules, <i>Blastomyces dermatitidis</i> thick-walled broad-based budding yeasts, <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> multiple budding yeast cells, and, in the case of histoplasmosis, the presence of characteristic intracellular yeast forms in a phagocyte in a peripheral blood smear or in tissue macrophages	
For coccidioidomycosis, demonstration of coccidioidal antibody in CSF or a 2-dilution rise measured in 2 consecutive blood samples tested concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process	
For paracoccidioidomycosis, demonstration in 2 consecutive serum samples of a precipitin band to paracoccidioidin concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process	
Probable endemic mycosis	
Presence of a host factor, including but not limited to those specified in table 2, plus a clinical picture consistent with endemic mycosis and mycological evidence, such as a positive <i>Histoplasma</i> antigen test result from urine, blood, or CSF	

NOTE. Endemic mycoses includes histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, sporotrichosis, and infection due to *Penicillium marneffei*. Onset within 3 months after presentation defines a primary pulmonary infection. There is no category of possible endemic mycosis, as such, because neither host factors nor clinical features are sufficiently specific; such cases are considered to be of value too limited to include in clinical trials, epidemiological studies, or evaluations of diagnostic tests.

De Pauw B et al, Clin Infect Dis 2008

ANNEXE 5

Gastrointestinal disorders				
Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.

Annexe 2 : Autorisation règlementaire : projet multicentrique de validation



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Direction générale
pour la recherche et l'innovation

Paris, le 14 mars 2012

Comité consultatif sur le traitement de
l'information en matière de recherche
dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Référence chrono : DGRI CCTIRS MG/CP°12.272

Recommandé avec AR

Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : 12.126

Téléphone : 01 55 55 87 82

Fax : 01 55 55 88 50

Mél. : michele.guillemot@recherche.gouv.fr

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Distinction du risque d'infection sévère lors d'une neutropénie fébrile post-chimiothérapie : validation multicentrique d'une règle de décision clinique. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et les **éléments nouveaux sont surlignés**.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Michèle GUILLEMOT
Secrétaire générale du Comité

Monsieur François DUBOS
Hôpital Roger Salengro
CHRU de Lille
Urgences pédiatriques et Maladies Infectieuses
59037 LILLE Cedex

Copie à : Monsieur Yvonnick MORICE
CHRU de Lille
Direction générale
2, avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE
ET L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 12.126

Intitulé de la demande : Distinction du risque d'infection sévère lors d'une neutropénie fébrile post-chimiothérapie : validation multicentrique d'une règle de décision clinique.

Responsable scientifique : François DUBOS
Hôpital Roger Salengro
CHRU de Lille
Urgences pédiatriques et Maladies Infectieuses
59037 LILLE Cedex

Demandeur : Yvonnick MORICE
CHRU de Lille
Direction générale
2, avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex

Dossier reçu le : 16.01.12

Dossier examiné le : 8 mars 2012

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, les termes « anonyme » ou « anonymisé » doivent être remplacés par « codé sans mention du nom et du prénom ». Dans la lettre d'information il y a redondance des mots « du service et du service ». Le jour de naissance ne doit pas être recueilli.

Fait à Paris, le 14 mars 2012

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis Serre

C.H.R.U. - LILLE
Direction Générale

27 AVR. 2015

ARRIVÉE



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Service de la performance, du financement
et de la contractualisation avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Référence chrono: DGRI CCTIRS MG/CP °2014.1269

Numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance : CCTIRS n° 12-272

Vos Réf. : DD/SDIE/LIN: 2014-40 PROM: 15-03-159

Responsable administrative CCTIRS : F. Gaufreteau
Mél. : francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr

Paris, le 17 avril 2015
M. Jean-Olivier ARNAUD
CHRU de Lille
CS 70001
59037 LILLE Cedex

Madame, Monsieur,

*

Le Comité donne un avis favorable à votre demande de modification
formulée dans votre courrier du 4 mars 2015 (par le 23)

Vous souhaitant bonne réception, veuillez agréer, Madame, Monsieur,
l'expression de notre considération distinguée.

Jean-Louis Serre
Président du Comité Consultatif

P.S. : référence du dossier CCTIRS n°

12-272

* Ajout de 4 centres
prolongation de l'étude de 2 ans
augmentation du nombre d'indicateurs.

CNIL

Le Vice-Président délégué



Monsieur Yvonnick MORICE
DIRECTEUR GENERAL
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
UNIVERSITAIRE DE LILLE
CHRU
DIRECTION GENERAL
2 AVENUE OSCAR LAMBRET
59000 - LILLE

Paris, le 17 DEC. 2012

N/Réf. : EGY/MTE/AR129382

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2012-629 autorisant le CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude visant à évaluer la reproductibilité et à valider a posteriori une nouvelle règle de décision clinique sur une population multicentrique d'enfants présentant une neutropénie fébrile post-chimiothérapie (Demande d'autorisation n° 912180)

Monsieur le Directeur général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉTUDE NON INTERVENTIONNELLE NATIONALE VISANT À ÉVALUER LA REPRODUCTIBILITÉ ET À VALIDER A POSTERIORI UNE NOUVELLE RÈGLE DE DÉCISION CLINIQUE SUR UNE POPULATION MULTICENTRIQUE D'ENFANTS PRÉSENTANT UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE POST-CHIMIOTHÉRAPIE

L'étude sera réalisée sur des enfants, âgés de 1 à 18 ans, recrutés au sein de centres d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatriques français.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Je prends acte de ce que le jour de naissance des participants à l'étude ne sera pas collecté.

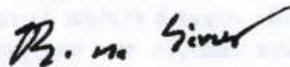
Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

S'agissant des contrôles menés pour s'assurer de la qualité de la recherche médicale et de l'accès des attachés de recherche clinique (ARC) aux dossiers médicaux des patients, ils doivent répondre aux règles suivantes en matière de confidentialité :

- ils doivent être réalisés sous la direction et la surveillance d'un médecin,
- les personnes doivent être mandatées par le promoteur et être soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal,
- les personnes concernées doivent donner leur accord,
- la personne chargée du contrôle qualité ne peut avoir accès qu'aux données individuelles nécessaires à ce contrôle, préalablement identifiées par l'investigateur,
- les données collectées servent à vérifier l'authenticité et la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à les corriger, compléter, pour autant que les règles de confidentialité soient respectées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de mes salutations distinguées.



Emmanuel de GIVRY