

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Risque d'infection sévère dans les neutropénies
fébriles de l'enfant : construction de règles de décision
en séparant les populations de cancers hématologiques
et de tumeurs solides**

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2012

Par Mademoiselle Déborah MEYRAN

Jury

Président : Monsieur le Professeur A. MARTINOT

**Assesseurs : Monsieur le Professeur S. LETEURTRE
Monsieur le Docteur F. DUBOS
Madame le Docteur B. NELKEN**

Directrice de thèse : Madame le Docteur M. DELEBARRE

Sommaire

I. Introduction	3
II. Matériels et méthodes	8
1. Caractéristiques générales de l'étude	8
2. Populations étudiées	8
2.1. Critères d'inclusions.....	8
2.2. Critères de non inclusion.....	9
3. Définitions	9
3.1. Critères d'inclusion	9
3.2. Définitions des variables prédictives potentielles	10
3.3. Définition de la variable à prédire : l'infection sévère.....	12
4. Variables recueillies	13
5. Analyses statistiques	13
III. Résultats	16
1. Description des caractéristiques générales de la population	16
1.1. Patients	16
1.2. Caractéristiques des infections sévères	18
1.3. Evolution des épisodes de NF	23
2. Comparaison des deux populations	24
3. Population de patients suivis pour un cancer hématologique	28
3.1. Performance des variables potentiellement prédictives d'infection sévère	28
3.2. Etude des colinéarités.....	36
3.3. Performance des variables recueillies, analyse multivariée	37
3.4. Règle de décision clinique en hématologie	40
4. Population de patients suivis pour une tumeur solide	42
4.1. Performance des variables potentiellement prédictives d'infection sévère	42
4.2. Performance de la PCT entre H24 et H48.....	50
4.3. Construction d'une RDC à l'admission	51
IV. Discussion	55
1. Principaux résultats	55
2. Limites des règles de décision clinique	56
3. Pertinence de la séparation des deux populations	58
4. Pertinence du choix des variables	60
4.1. La variable à prédire : l'infection sévère.....	60
4.2. Les variables introduites dans la construction des règles de décision.....	60
5. Comparaison aux autres règles	62
6. Limites de l'étude	64
7. Perspectives	65
7.1. Amélioration de la performance des deux règles	65
7.2. Validation de la règle	66
7.3. Application de la règle de décision clinique	67
V. Conclusion	71
VI. Bibliographie	72
VII. Annexes	76

I. Introduction

La survie des enfants traités pour un cancer est de 75 %, toutes maladies confondues (1). Ce bon pronostic est en grande partie lié à l'intensification des protocoles de traitement cytotoxique de ces dernières décennies, en héματο-oncologie pédiatrique. En réponse à l'émergence de traitements intensifs, l'amélioration des soins de support et notamment la meilleure prise en charge des neutropénies fébriles post chimiothérapie a également permis une amélioration du pronostic de ces enfants. Les épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie sont la complication la plus fréquente du traitement des cancers de l'enfant (2). Ils représentent la deuxième cause d'hospitalisation en héματο-oncologie pédiatrique.

D'après les recommandations actuelles de la Société Française des cancers de l'enfant (SFCE), la prise en charge des épisodes de neutropénies fébriles consiste en une hospitalisation immédiate avec des mesures d'isolement protecteur, associée à une antibiothérapie intraveineuse large spectre poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie (2,3). Ces recommandations internationalement admises ont permis la diminution du taux de mortalité lié aux infections sévères, estimée actuellement entre 0,4 et 1 % (4–6). Cette prise en charge intensive a par contre des effets délétères. Les hospitalisations exposent aux risques d'infections nosocomiales, l'antibiothérapie prolongée, aux risques d'émergence de bactéries multi résistantes, de toxicité médicamenteuse et de surinfection fongique (7,8). En outre, cette stratégie thérapeutique a un impact certain sur la qualité de vie des patients et de leur famille (9). Cette prise en charge est responsable d'un coût important en termes de dépenses publiques et se heurte aux nombres limités de lits d'hospitalisation dans les services en secteur spécialisé (10,11).

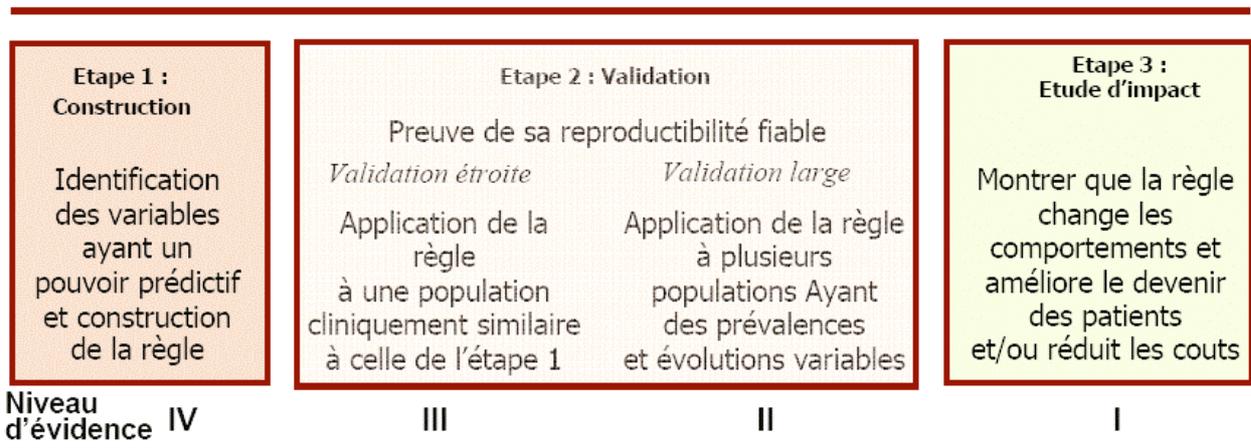
Or, une infection n'est sévère et/ou documentée que dans 16 à 37 % des épisodes (12–14). Au Canada, Borigana *et coll.* ont montré dans une enquête sur la prise en charge des NF que

seul trois sur les 17 centres canadiens continuaient à suivre les recommandations précédemment présentées (15). Ainsi, la majorité des centres commençaient à proposer des allègements thérapeutiques avec une prise en charge exclusivement en ambulatoire ou en partie après une courte hospitalisation de 24 à 72 heures. Mais les critères permettant de définir la population éligible pour l'allègement thérapeutique étaient variables d'un centre à l'autre et basés sur l'expérience de chaque centre.

Il serait donc intéressant d'élaborer une règle de décision clinique afin d'identifier les patients à bas risque d'infection sévère de manière fiable et reproductible pour alléger leur traitement et ainsi diminuer les effets négatifs de la prise en charge maximaliste actuellement recommandée.

Dans ce contexte, notre objectif de performance d'un outil de décision clinique est d'avoir une sensibilité proche de 100 % afin de ne pas alléger le traitement de patients pouvant présenter une infection sévère et une spécificité suffisamment élevée, entre 30 à 50 %, pour permettre d'adapter la prise en charge d'un nombre significatif de patients. Il doit également être d'utilisation facile en pratique clinique.

Pour suivre les standards méthodologiques, l'élaboration d'une règle de décision clinique doit se faire en plusieurs étapes (figure 1). La première étape consiste à identifier des facteurs prédictifs de la variable à analyser et à construire la règle de décision clinique à partir de ces derniers. La deuxième étape est celle de la validation de la règle clinique. Tout d'abord il faut procéder à une validation interne sur la population de construction puis à une validation externe sur une large cohorte afin d'évaluer sa reproductibilité. Enfin, la dernière étape évalue l'intérêt de cette règle en termes de bénéfices clinique et économique (16).



d'après McGinn *et al.* JAMA 2000

Figure 1 : Méthodologie de développement d'une règle de décision clinique

En oncologie adulte, seul le score de décision de la MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) est validé et est utilisé en pratique courante pour la prise en charge au domicile des patients à faible risque infectieux (17). A ce jour, il n'existe pas de règle équivalente validée en hémato-oncologie pédiatrique.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs équipes pédiatriques ont élaboré des règles de décision clinique afin de distinguer les patients à faible risque d'infection sévère (6,12). La plupart de ces règles n'ont pas été validées ou n'ont fait l'objet que d'une validation partielle (18).

Depuis plus de cinq ans, un travail sur la distinction des enfants à bas risque d'infection sévère en cas de neutropénie fébrile post chimiothérapie est effectué au CHRU de Lille.

La première étape de ce travail était une évaluation rétrospective de la reproductibilité des principales règles de décision clinique (RDC) proposées dans la littérature sur une population externe de patients, afin de déterminer si une de ces règles était suffisamment performante en

termes de sensibilité et de spécificité pour être utilisable en pratique clinique. Sur les six règles testées, quatre étaient reproductibles. Cependant, aucune de ces règles n'était suffisamment performante sur notre population. En effet, pour les règles ayant la sensibilité la plus proche de 100 %, aucune n'avait un pouvoir discriminant suffisant pour permettre un allègement thérapeutique d'un grand nombre de patients à faible risque d'infection sévère (18).

Nous avons donc décidé de développer un nouvel outil de décision clinique pour distinguer le risque d'infection sévère lors des épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie de l'enfant. Nous avons donc évalué rétrospectivement la performance de différentes variables cliniques et biologiques à l'admission potentiellement prédictives d'infection sévère (19). Certaines variables à l'admission étaient alors identifiées puis validées prospectivement, mais aucune n'était suffisamment performante pour être utilisée seule afin de prédire l'infection sévère. Nous les avons donc associées pour construire une nouvelle règle de décision clinique sur une cohorte prospective bicentrique regroupant les populations d'hématologie et d'oncologie solide (20). Ce nouvel outil était validé en interne, mais sa performance était comparable mais non supérieure aux précédentes RDC. Cet outil a donc été recalibré sur une cohorte prospective bicentrique en ajoutant certaines données et notamment celles des marqueurs de l'inflammation à 24-48 heures de l'admission (21). Cette nouvelle RDC, plus performante, a fait l'objet d'une validation interne et a confirmé sa reproductibilité sur la population de construction. Sa sensibilité était de 99 % et sa spécificité de 37 %. Actuellement, un projet de validation prospective multicentrique nationale est en cours.

Au cours de ces différentes études lilloises, une différence quantitative en termes de nombre d'infections sévères et également qualitative (type d'infections sévères différentes) était mise en évidence entre les patients d'hématologie et ceux suivis pour une tumeur solide. Ces résultats étaient confirmés sur l'ensemble des données lilloises disponibles entre 2005 et 2012 (1138 épisodes de neutropénies fébriles dont 244 avec infection sévère). Ces deux populations

ont de ce fait un risque d'infection sévère différent. A ce jour, aucune étude pédiatrique publiée n'a fait de distinction entre les facteurs de risque d'infection dans les épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie des patients traités dans un cas pour un cancer hématologique et dans l'autre cas pour une tumeur solide ; aucune étude n'a donc construit de règle de décision clinique séparant ces deux populations.

L'objectif principal de cette étude était de construire deux règles de décision clinique pour différencier les épisodes de neutropénies fébriles post chimiothérapie à bas risque d'infection sévère en séparant la population suivie pour une tumeur solide de celle suivie pour un cancer hématologique. Les objectifs secondaires étaient de confirmer les différences entre les populations d'hématologie et de tumeurs solides et de déterminer les meilleures variables anamnestiques, cliniques et paracliniques à l'admission et entre 24 et 48 heures après l'admission permettant la distinction des patients à haut risque d'infection sévère, toujours en considérant séparément ces deux populations.

II. Matériels et méthodes

1. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte, prospective, bicentrique et analytique. Le recueil de données était effectué dans les services d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre et d'oncologie pédiatrique du Centre Oscar Lambret, à Lille, de février 2009 à octobre 2011.

2. Populations étudiées

2.1. Critères d'inclusions

Les patients devaient être âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic de cancer. Tous les patients présentant un épisode de neutropénie fébrile post chimiothérapie dans le cadre d'un traitement d'un cancer étaient inclus.

La population des patients suivis pour une tumeur solide était considérée séparément de celle suivie pour un cancer hématologique. Les cancers hématologiques regroupaient les leucémies, les lymphomes non hodgkiniens, les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques ainsi que les histiocytoses. Les maladies de Hodgkin étaient incluses dans les tumeurs solides.

2.2. Critères de non inclusion

Ils étaient les suivants :

- Les patients traités par une antibiothérapie curative préalablement et encore en cours lors de l'épisode de neutropénie fébrile (NF).
- Les patients présentant une NF non induite par la chimiothérapie, comme les neutropénies liées à un envahissement médullaire tumoral, les neutropénies congénitales ou toxiques par exemple.
- Les patients ayant été traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un délai inférieur à un an par rapport à l'épisode de NF relevé.
- Les patients présentant une NF immédiatement post auto greffe.
- Les patients en soins palliatifs.
- Les patients (et/ou leurs parents ou tuteurs légaux) refusant de participer à l'étude.

3. Définitions

3.1. Critères d'inclusion

- **La fièvre** était définie par une température centrale ou axillaire corrigée supérieure ou égale à 38,5°C sur une mesure ou par deux mesures comprises entre 38°C et 38,5°C à 12 heures d'intervalle.

- **La neutropénie** était définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur ou égal à $500/\text{mm}^3$ ou inférieur à $1000/\text{mm}^3$ en phase descendante (6).
- **La neutropénie fébrile** post-chimiothérapie était définie par l'association d'une neutropénie et d'une fièvre, telles que définies précédemment, survenant au décours d'un traitement par chimiothérapie cytotoxique.

3.2. Définitions des variables prédictives potentielles

La plupart des variables potentiellement prédictives d'infection sévère ont une définition non équivoque mais certaines nécessitent d'être clairement établies :

- **Les tumeurs à haut risque** de neutropénie profonde et prolongée (22,23) :

Il s'agissait des tumeurs ayant un traitement intensif avec une toxicité médullaire importante et donc à risque de neutropénie plus profonde et prolongée (tableau I).

Tableau I : Tumeurs à haut risque de neutropénie profonde et prolongée (22,23)

Hémopathies malignes	Tumeurs solides
Leucémie aiguë myéloblastique	Neuroblastome stade IV
Leucémie aiguë lymphoblastique groupe à haut risque	Néphroblastome stade IV
Leucémie de Burkitt	Tumeur cérébrale de haut grade
Lymphome T	Rhabdomyosarcome
Syndrome myélodysplasique ou myeloprolifératif	Sarcome d'Ewing
Rechute	Rechute

- **La polypnée** était définie par une fréquence respiratoire supérieure à 2 déviations standard pour l'âge.
- **La tachycardie** était définie par une fréquence cardiaque supérieure à 2 déviations standard pour l'âge.
- **Le sepsis** était défini par un syndrome de réponse inflammatoire systémique (au moins quatre des critères suivants : température centrale $>$ à $38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<$ à 36°C , une polypnée ou la nécessité d'une ventilation mécanique, une tachycardie ou une bradycardie, un taux de leucocytes augmenté ou diminué non causé par une chimiothérapie) avec une infection prouvée ou suspecte (24).
- **Le sepsis grave** était défini par l'association d'un sepsis avec l'une des situations suivantes : présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'une dysfonction cardiovasculaire, d'au moins deux autres dysfonctions d'organes (neurologique, hématologique, rénale ou hépatique) (24).
- **le choc septique** était défini par l'association d'un sepsis grave avec une dysfonction cardiovasculaire, celle-ci étant définie selon les critères suivants : hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire dépassant 40 ml/kg en une heure, ou nécessité d'administrer un traitement vaso-actif, ou présence d'au moins deux signes d'hypo perfusion (lactatémie >2 fois la normale, acidose avec un déficit de base $>5\text{ mmol/l}$, diurèse $<0,5\text{ ml/kg/h}$, temps de recoloration cutanée >5 secondes, différence entre les températures centrales et périphériques $>3^{\circ}\text{C}$) (24).

3.3. Définition de la variable à prédire : l'infection sévère

L'infection sévère était définie, dans un contexte de neutropénie fébrile, soit par la présence d'une bactériémie, ou la présence d'une culture positive dans un milieu normalement stérile (urines, liquide céphalo-rachidien, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, os), soit par une infection fongique documentée. Elle était également définie par l'association de signes cliniques et paracliniques évocateurs d'une infection sévère sans documentation microbiologique nécessitant une prise en charge thérapeutique adaptée (un tableau clinique de sepsis grave ou de choc septique, une infection localisée à haut risque de dissémination locale ou générale comme une cellulite, une appendicite, une pneumopathie).

- **La bactériémie** était définie par la présence d'une hémoculture positive prélevée sur une voie centrale ou un abord veineux périphérique. En cas de bactériémie à staphylocoque coagulase négative, deux hémocultures positives étaient nécessaires (25).
- **Les infections fongiques** étaient définies en termes d'infection possible, probable ou prouvée selon les critères de l'IFICG (Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer) (26)

4. Variables recueillies

Le recueil de données était effectué sur une fiche standardisée avec 83 % de questions fermées (annexe 1).

Les données recueillies étaient celles de l'anamnèse, de l'examen clinique, des résultats paracliniques et de l'évolution de l'épisode de NF. Concernant les données cliniques et paracliniques, elles étaient recueillies à l'admission et entre 24 à 48 heures après l'admission. Il s'agissait essentiellement de paramètres d'évaluation clinique de la tolérance de l'infection et de paramètres biologiques indiquant la profondeur de la neutropénie (numération de formule sanguine), l'importance du syndrome inflammatoire (CRP et PCT) et les résultats des prélèvements microbiologiques.

5. Analyses statistiques

Tout d'abord, une analyse descriptive des épisodes de neutropénie fébrile post-chimiothérapie de l'enfant dans nos deux centres lillois était effectuée ainsi qu'une analyse des caractéristiques cliniques et microbiologiques des infections sévères. Nous avons étudié ces paramètres dans la cohorte globale mais également en considérant deux populations distinctes, celle des patients suivis pour un cancer hématologique et celle des patients suivis pour une tumeur solide. Nous avons comparé ces deux populations avec un test paramétrique (test T de Student) pour les variables continues et avec un test de chi-2 pour les variables binaires.

Ensuite, nous avons réalisé une analyse pour prédire l'infection sévère en étudiant la performance des variables potentiellement prédictives d'infection sévère lors des épisodes de neutropénie fébrile post chimiothérapie de l'enfant. Cette analyse était effectuée séparément sur les deux populations précédemment définies. Pour la population des tumeurs solides, les données de l'étude prospective sur les paramètres cliniques et biologiques à l'admission uniquement, recueillies de mai 2007 à janvier 2009, étaient incluses en raison du plus faible nombre d'infections sévères dans cette population (20). Toute l'analyse statistique était effectuée séparément et à l'identique sur les deux populations.

Premièrement, pour les variables continues, les moyennes étaient comparées dans les deux groupes, avec et sans infection sévère, par un test paramétrique T de Student dans le cadre des grands échantillons (deux groupes $n > 30$ éléments) ou de variables suivant une loi normale. Dans le cadre des petits échantillons (l'un des groupes à $n < 30$ éléments), un test de normalité de Shapiro–Wilk était effectué puis en cas de non normalité de la distribution de la variable, un test non paramétrique de Mann-Whitney était réalisé. Une courbe ROC était tracée pour chacune des variables significatives, avec calcul de l'aire sous la courbe ROC et de son intervalle de confiance à 95 %. Des seuils étaient déterminés en fonction des points d'inflexion de la courbe ROC maximisant la sensibilité et la spécificité. Une analyse des seuils les plus fréquemment étudiés dans la littérature était également réalisée. Les variables montrant une différence significatives ($p < 0,05$) pour l'infection sévère étaient donc dichotomisées et gardées pour la suite de l'analyse formant des néo variables.

Deuxièmement, pour les variables binaires, l'analyse univariée était effectuée par un test de chi-2 avec détermination de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives positive et négative pour chaque variable dichotomique ainsi que pour les néo variables issues des variables continues. De la même manière, les variables montrant une différence significative pour l'infection sévère étaient gardées pour la suite de l'analyse ($p < 0,10$).

Troisièmement, une étude des colinéarités était réalisée. En effet, certaines variables apportant une information redondante, une recherche de liens entre les variables sélectionnées était faite par un test de chi-2.

Enfin, une analyse multivariée à partir des variables sélectionnées ($p < 0,10$ en univariée) était effectuée par la construction d'un modèle de régression logistique pas à pas descendante dans chacune des cohortes (hématologie et tumeurs solides).

La dernière partie de ce travail était l'élaboration de deux règles de décision clinique différentes pour chacune des populations. A partir des coefficients de la régression logistique, des pondérations simples étaient choisies pour construire chacune des règles de décision clinique. La performance de chacune de ces règles était évaluée dans sa population de construction par le calcul de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives positive et négative et des rapports de vraisemblance positif et négatif avec calcul de leur intervalle de confiance à 95 %.

Toutes les analyses statistiques étaient effectuées avec le logiciel SPSS version 15.0.

III. Résultats

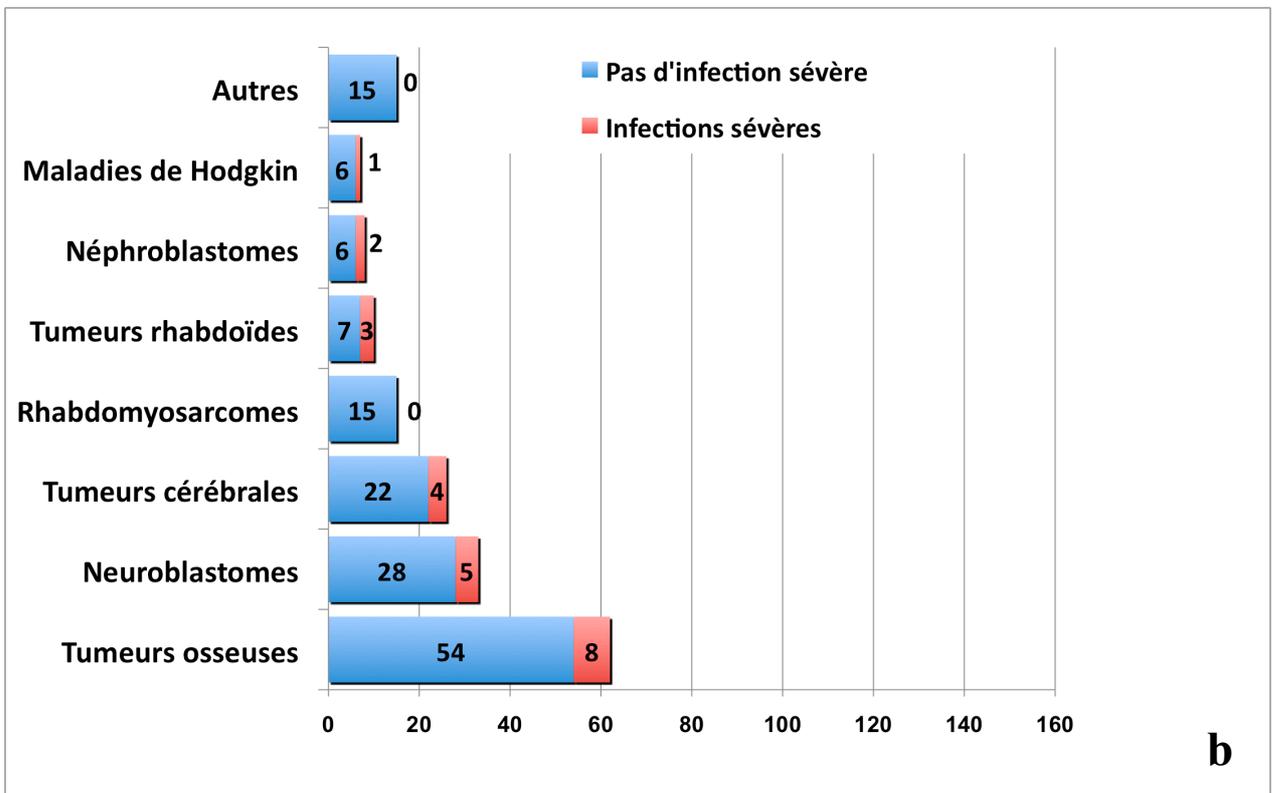
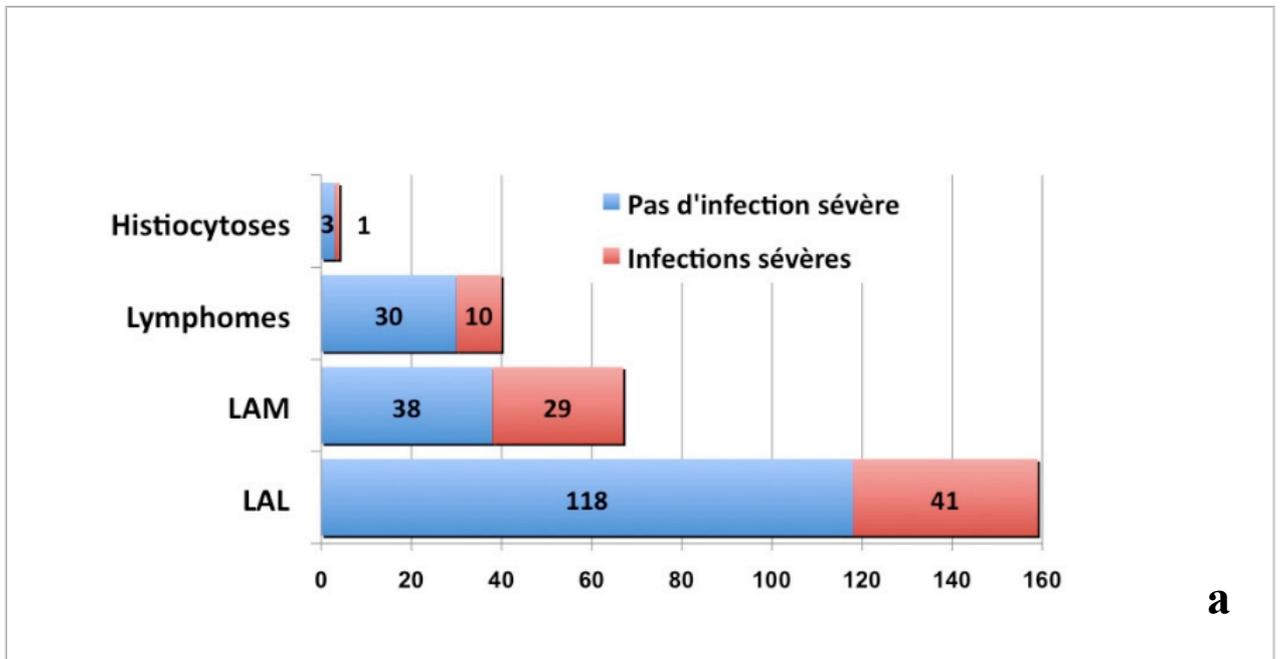
1. Description des caractéristiques générales de la population

1.1. Patients

Entre février 2009 et octobre 2011, 446 épisodes de NF ont été recueillis chez 205 enfants. L'âge moyen était de huit ans (médiane : 8 ans ; extrêmes : 7 mois-18,5 ans). Le sex ratio garçon/fille était de 1,2.

Deux cent soixante dix épisodes, soit 61 % des épisodes concernaient 122 patients suivis pour un cancer hématologique dont la majorité était suivie pour une leucémie (84 %). Pour les patients suivis pour une tumeur solide, 176 épisodes (39 %) étaient recensés chez 83 patients dont 31 % étaient suivis pour une tumeur osseuse et 18 % pour un neuroblastome. Une infection sévère était identifiée dans 23 % (n=104) des épisodes de NF.

La proportion d'infection sévère dans les épisodes de NF était de 30 % (n=81) en hématologie et de 13 % (n=23) pour les patients suivis pour une tumeur solide. Cette proportion variait également en fonction de la pathologie tumorale. En hématologie, une infection sévère était identifiée dans 43 % des épisodes de NF des patients suivis pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et dans 26 % pour les patients suivis pour une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (figure 2a). Dans la population suivie pour une tumeur solide, une infection sévère était diagnostiquée dans 15 % des épisodes de NF des patients traités pour un neuroblastome et dans 13 % des épisodes des patients traités pour une tumeur osseuse (figure 2b).



LAM, leucémies aiguës myéloblastiques ; LAL, leucémies aiguës lymphoblastiques. Autres : myxofibrosarcome cardiaque (n=1), pleuropneumoblastome type 3 (n=1), rétinoblastome (n=1), synoviosarcome (n=8), tumeur desmoplasique paratesticulaire (n=2), tumeur maligne de haut grade très indifférenciée (n=1), hépatoblastome (n=1).

Figure 2 a et b : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile avec et sans infections sévères en fonction de la pathologie dans la population d'hématologie (a) et des tumeurs solides (b).

1.2. Caractéristiques des infections sévères

Une infection sévère était identifiée dans 104 épisodes de NF. Dans la population d'hématologie, une infection sévère était mise en évidence dans 81 cas. Il s'agissait dans 49 % d'une bactériémie isolée, dans 14 % des cas d'une infection fongique, dans 11 % des cas d'une infection urinaire et dans 9 % d'une pneumonie. Deux appendicites et une angiocholite associée à une bactériémie étaient également recensées. Parmi les sept cellulites, quatre étaient de localisation pelvienne dont deux étaient associées une bactériémie. Les autres cellulites étaient secondaires à des surinfections cutanées de plaies, dont une sur lésions cutanées d'histiocytose. Trois colites invasives bactériennes et une infection de cathéter central étaient également identifiées (figure 3a).

Dans la population des patients suivis pour une tumeur solide, une infection sévère était diagnostiquée dans 23 épisodes de NF. La majorité de ces infections était une bactériémie (57 %). Une colite invasive était identifiée dans 13 % des infections sévères et une infection urinaire dans 9 %. Une pneumonie, une cellulite dentaire et une appendicite étaient également recensées. Un patient présentait un choc septique sans documentation microbiologique. Une seule infection fongique était identifiée chez les patients suivis pour une tumeur solide (figure 3b).

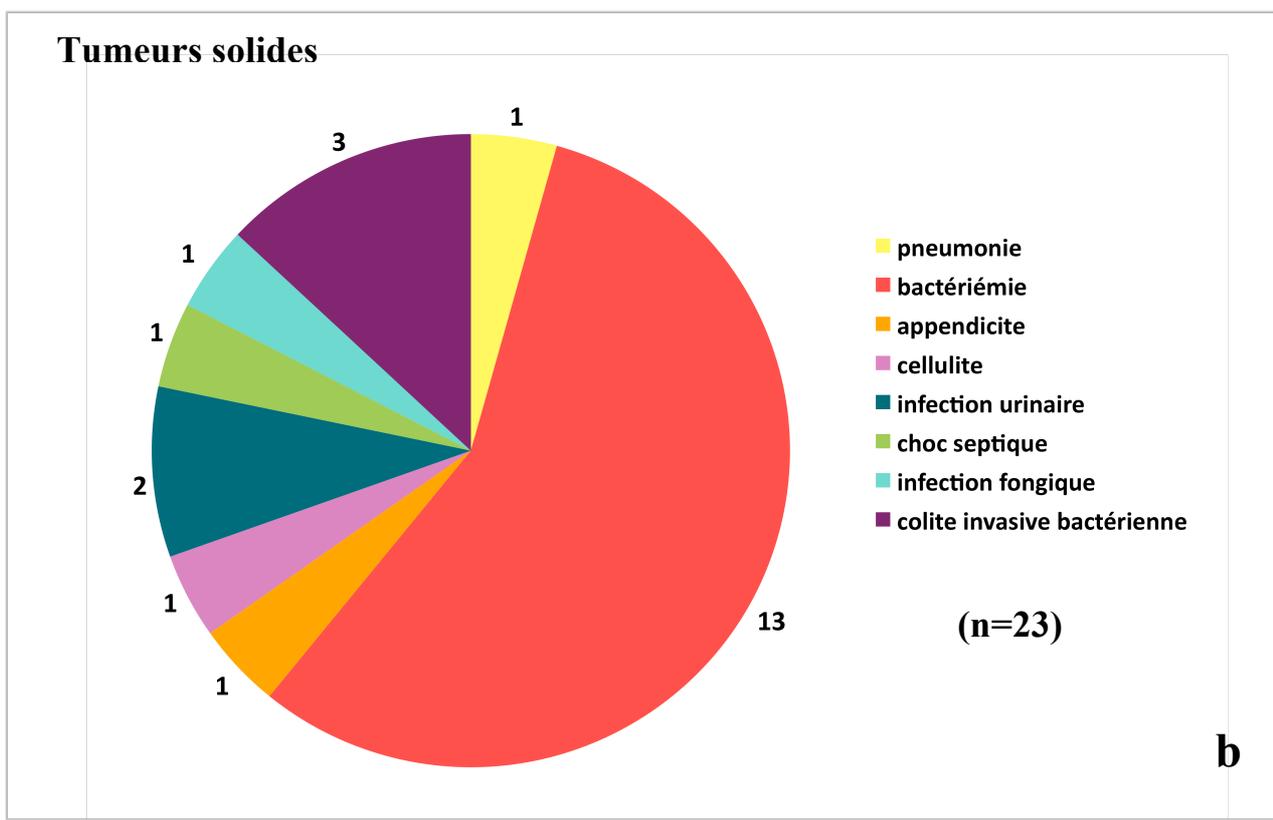
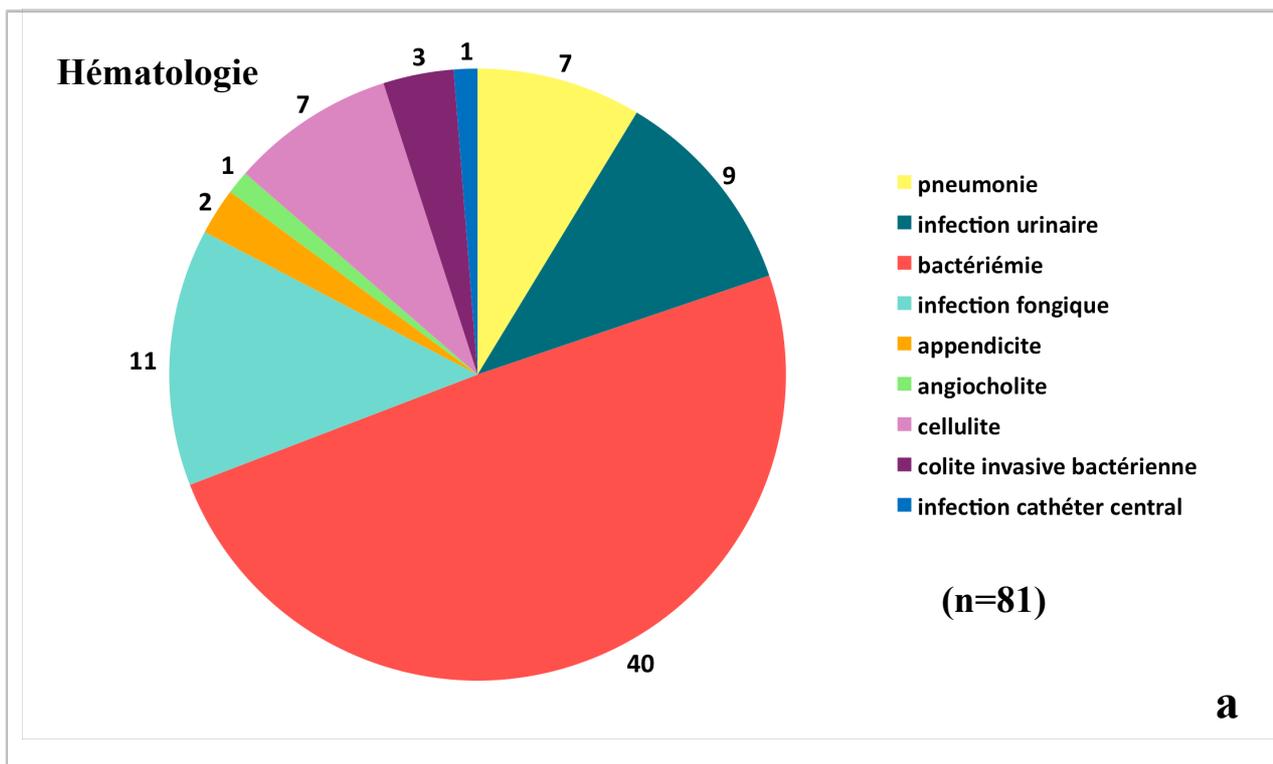


Figure 3 a et b : Répartition du type d'infection sévère, pour la population d'hématologie (a) et pour la population des patients suivis pour une tumeur solide (b)

Un microorganisme était identifié dans 82 des 104 infections sévères répertoriées soit 79 % des cas. Des prélèvements positifs étaient parfois multiples pour un épisode. Soixante hémocultures étaient positives dont 33 à cocci gram positif, 26 à bacilles gram négatif et une à *candida*. Quatorze ECBU étaient positifs dont six à *Escherichia coli* et trois à *Pseudomonas aeruginosa*. Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) permettait le diagnostic de pneumocystose. Six colites invasives étaient diagnostiquées avec une documentation sur les prélèvements de selles (quatre à *Clostridium difficile* sécréteur de toxines et deux à *Campylobacter*). La culture d'un cathéter central était positive à *Staphylococcus aureus* (tableau II).

Tableau II : Répartition des microorganismes identifiés dans les infections sévères

Microorganismes mis en évidence	Hématologie			Tumeurs solides		
	Hémoc	ECBU	Autres	Hémoc	ECBU	Autres
Cocci* (42%)		38 %			58 %	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	cathéter : 1	0	0	
<i>Staphylococcus coagulase négative**</i>	2	0		10	0	
<i>Streptococcus mitis</i>	5	0		0	0	
<i>Streptococcus alpha haemolyticus</i>	3	0		0	0	
<i>Autres streptococcus</i>	4	0		0	0	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2	cellulite : 1	1	0	
<i>Neisseria spp</i>	4	0		0	0	
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2	0		0	0	
Bacilles * (55 %)		58 %			42 %	
<i>Escherichia coli</i>	16	4	cellulite : 1	2	2	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1		0	0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3	ECBC : 1 cellulite : 3	1	0	
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	Selles : 1	0	0	Selles : 3
<i>Campylobacter</i>	0	0	Selles : 2	0	0	
<i>Enterobacter</i>	0	1		0	0	
<i>Acinetobacter jejunii</i>	1	0		0	0	
Champignons * (3 %)		4 %			0 %	
<i>Candida</i>	1	1		0	0	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	0	0	LBA : 1	0	0	
Total (n=88)		69			19	

* Pourcentage d'infection sévère documentée (prélèvements parfois multiples pour un épisode).

** ≥ 2 hémocultures positives.

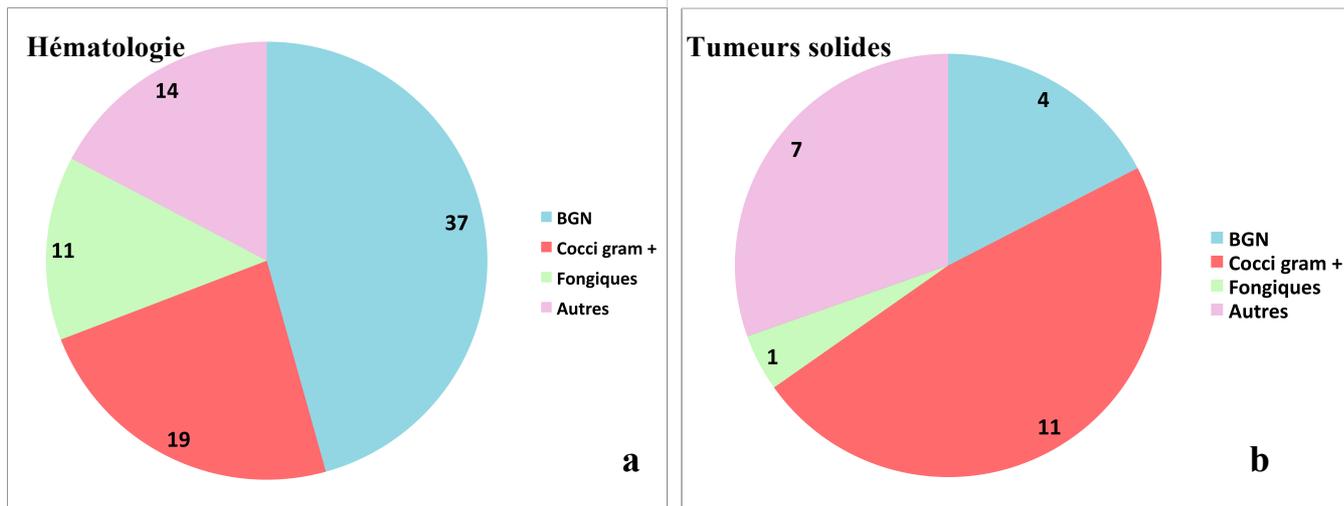
Hémoc, hémoculture ; ECBU, examen cytobactériologique des urines ; ECBC, examen cytobactériologique des crachats ; LBA, lavage broncho alvéolaire.

Nous avons analysé séparément la répartition des microorganismes selon le type de cancer (figure 4a et b).

En hématologie, une infection sévère à bacille gram négatif (BGN) était identifiée dans 46 % des infections sévères. On identifiait également 23 % d'infection à cocci gram positif. Dans 67 % des cas d'infections à cocci gram positif, il s'agissait d'infections à streptocoque et dans 23 % à staphylocoque. Une infection fongique était mise en évidence dans 14 % des infections sévères (figure 4a).

Dans la population des patients suivis pour une tumeur solide, 48 % des infections sévères étaient à cocci gram positif. Il s'agissait dans 91 % des cas de bactériémies à staphylocoque coagulase négative. Cinq infections à BGN étaient identifiées. Une infection fongique était mise en évidence (figure 4b).

Pour les 22 infections sévères sans documentation microbiologique, le diagnostic était retenu sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques avec notamment les résultats de l'imagerie (radiographie du thorax et scanner thoracique pour le diagnostic des pneumonies et des aspergilloses pulmonaires) ou d'anatomopathologie (résultat de pièce d'exérèse d'appendicectomie par exemple).



Autres (a) : bactériémie à *Neisseria spp* (n=4), colite invasive à *Clostridium difficile* (n=1), infections non documentées (n=14) dont pneumonie (n=6), cellulite (n=2), appendicite (n=2). Autres (b) : *Clostridium difficile* (n=3), infections non documentées (n=4) dont pneumonie (n=1), cellulite (n=1), appendicite (n=1) et choc septique sans germe identifié (n=1). BGN, bacilles gram négatif.

Figure 4 a et b : Répartition du type d'infection sévère par grandes classes selon le type de cancer pour les patients d'hématologie (a) et pour ceux suivis pour une tumeur solide (b).

1.3. Evolution des épisodes de NF

L'évolution était favorable dans 98 % des cas avec une bonne réponse initiale au traitement, sans nécessité de prise en charge en réanimation. Les durées de l'hyperthermie et de l'hospitalisation, recueillies uniquement à partir de fin 2010, étaient rapportées pour 35 % des épisodes de NF (n=152). La durée moyenne de l'hyperthermie était de quatre jours en hématologie (extrêmes : 1-17 jours) et de trois jours (extrêmes : 1-30 jours) pour la population suivie pour une tumeur solide. La durée moyenne d'hospitalisation pour la prise en charge d'un épisode de NF en hématologie était de 10 jours (extrêmes : 3-30 jours). Elle était de 5 jours pour les patients suivis pour une tumeur solide (extrêmes : 1-30 jours). Dix épisodes, dont neuf de patients d'hématologie, nécessitaient un transfert en réanimation. La mortalité globale était de 0,5 %. Deux patients d'hématologie décédaient des suites de leur infection sévère. Il s'agissait d'une patiente suivie pour une LAM décédée d'une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* et

d'une patiente prise en charge pour une rechute de LAL B décédée d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* multi systémique (cellulite pelvienne, pneumonie et bactériémie). La mortalité était donc de 0,7 % pour les patients d'hématologie et il n'y avait aucun décès dans la population prise en charge pour une tumeur solide.

2. Comparaison des deux populations

Compte tenu des différences en termes de nombre, de type d'infection sévère et de germes en cause, nous avons comparé les populations d'hématologie et de tumeurs solides pour les variables recueillies.

Pour les variables continues, huit variables montraient une différence significative pour leur moyenne entre les populations d'hématologie et des tumeurs solides (tableau III). Elles étaient les suivantes :

- le nombre de cures plus élevé pour les tumeurs solides
- le délai entre la cure et l'épisode de NF plus élevé en hématologie
- le délai entre la neutropénie et l'apparition d'une hyperthermie plus élevé en hématologie
- le taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles (PNN), de monocytes entre H24-H48 plus bas en hématologie
- le taux de plaquettes à l'admission plus élevé pour les tumeurs solides
- le taux de PCT entre H24-H48 plus élevé en hématologie

Pour les variables discontinues, une différence significative entre les deux populations était identifiée pour huit variables (tableau IV) :

- le sexe avec plus de garçons en hématologie

- le haut risque de neutropénie profonde et prolongée et la rechute, plus fréquents en hématologie

- l'antécédent de bactériémie et d'infection fongique, plus fréquent en hématologie

- la tachycardie à l'admission, plus fréquente en hématologie et l'hypotension artérielle entre H24-H48, plus fréquente pour les tumeurs solides, mais restant un événement rare

- l'évolution marquée par un passage en réanimation plus fréquent en hématologie

Le taux d'infection sévère était significativement différent entre les deux populations.

Tableau III : Comparaison des variables continues recueillies entre les deux populations d'hématologie et de tumeurs solides

<i>Variables continues</i>	<i>Populations</i>				Test de Student
	Hématologie n=270		Tumeurs solides n=176		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	p
Age (ans)	7,7	0,28	8,5	0,45	0,09
Nombre de cures	3,3	0,12	7,2	0,42	0,00
Nombre d'épisodes de NF	1,5	0,09	1,5	0,13	1,00
Délai cure-fièvre	16,0	0,68	9,7	0,30	0,00
Délai neutropénie-fièvre	5,8	0,41	2,0	0,23	0,00
T° max admission (°C)	38,8	0,03	38,7	0,04	0,76
T° max H24-48 (°C)	39,0	0,04	39,1	0,05	0,16
Leucocytes admission (/mm ³)	730	88,95	610	57,83	0,25
Leucocytes H24-48 (/mm³)	750	74,95	1250	145,08	0,00
Monocytes admission (/mm ³)	225	61,37	200	34,13	0,74
Monocytes H24-48 (/mm³)	250	34,02	400	38,55	0,01
PNN admission (/mm ³)	150	20,57	170	20,83	0,60
PNN H24-48 (/mm³)	170	27,29	800	185,03	0,00
Plaquettes admission (/mm³)	67000	5468	96000	7798	0,00
Plaquettes H24-48 (/mm ³)	75000	6258	90000	7483	0,15
CRP admission (mg/l)	41	2,99	38	3,43	0,50
CRP H24-48 (mg/l)	70	4,12	60	5,04	0,20
PCT admission (ng/ml)	0,86	0,19	0,38	0,08	0,06
PCT H24-48 (ng/ml)	2,70	0,62	0,76	0,26	0,01
Infections sévères	30,0 %		13,1 %		0,00

NF, neutropénie fébrile ; T°, température ; PNN, polynucléaires neutrophiles ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

Tableau IV : Comparaison des variables binaires recueillies entre les deux populations d'hématologie et de tumeurs solides

<i>Variables binaires</i>	<i>Populations</i>		Test de chi-2
	Hématologie n=270	Tumeurs solides n=176	p
	%	%	
Sexe (% de garçons)	58,5 %	46,0 %	0,01
Haut risque*	72,6 %	52,0 %	0,00
Rechute	13,3 %	5,1 %	0,01
Antécédent de bactériémie	18,1 %	8,5 %	0,01
Antécédent d'infection fongique	7,4 %	2,8 %	0,04
FC > 2 DS	32,8 %	22,7 %	0,02
FC H24-48 > 2 DS	40,9 %	36,9 %	0,40
TA < 2 DS	0,0 %	0,0 %	-
TA H24-48 < 2 DS	0,4 %	2,5 %	0,05
TRC > 3 SEC	0,0 %	0,6 %	0,22
TRC > 3 SEC H24-48	1,1 %	1,1 %	0,98
Polypnée	2,2 %	2,3 %	0,97
Polypnée H24-H48	3,0 %	2,3 %	0,66
Frissons	7,0%	11,4%	0,11
Frissons H24-H48	8,5 %	8,5 %	0,10
Mucite	31,5 %	29,0 %	0,57
Anite	15,6 %	11,9 %	0,28
Réanimation	3,3 %	0,6 %	0,05
Décès	0,7 %	0,0 %	0,25
Infections sévères	30,0 %	13,1 %	0,00

*haut risque de neutropénie profonde et prolongée ; FC, fréquence cardiaque ; DS, déviation standard ; TA, tension artérielle ; TRC, temps de recoloration cutanée ; SEC, secondes.

La suite des analyses a été effectuée en séparant la population d'hématologie de celle des patients suivis pour une tumeur solide.

3. Population de patients suivis pour un cancer hématologique

3.1. Performance des variables potentiellement prédictives d'infection sévère

3.1.1. Variables continues : comparaison des moyennes

Douze variables montraient une différence significative pour leur moyenne entre les épisodes de NF avec et sans infection sévère (tableau V). Il s'agissait :

- Parmi les variables anamnestiques et cliniques : l'âge, la température à l'admission et la température maximale entre H24 et H48.
- Parmi les variables paracliniques à l'admission : les taux de monocytes, de plaquettes, de CRP et de PCT.
- Parmi les variables paracliniques entre H24 et H48 : les taux de leucocytes, de monocytes, de plaquettes, de CRP et de PCT.

Tableau V : Comparaison des moyennes des épisodes de NF avec ou sans infection sévère, en hématologie

Variables	Sans infection sévère (n=189)				Avec infection sévère (n=81)				p
	n	méd	moy	extrêmes	n	méd	moy	extrêmes	
Age (ans)	189	6,5	7,2	0,2-16,8	81	10	8,7	0,07-17,9	0,02
Nombre de cure	189	3	3,4	1,0-13,0	81	3	3,3	1,0-11,0	0,84
Nombre de NF	189	1	1,4	0,0-6,0	81	1	1,5	0,0-8,0	0,61
Délai cure-fièvre (j)	189	13	16,6	0,0-68,0	81	12	14,6	0,0-70,0	0,17
Délai N-fièvre (j)	189	4	5,4	0,0-41,0	81	4	6,7	0,0-32,0	0,15
T° (°C)	189	38,6	38,7	38,0-40,7	81	38,9	39,0	38,0-40,6	0,00
T° max H24-48 (°C)	189	38,8	38,9	38,0-40,7	81	39,3	39,3	38,0-40,6	0,00
A Leucocytes (/mm ³)	189	450	756	(10-11800)	81	200	680	(10-17550)	0,75
d Monocytes (/mm ³)	63	20	260	(0-3500)	15	0	78	(0-400)	0,03
m Plaquettes (G/l)	189	41	80,0	(1-53,7)	81	22	38,0	(1-359)	0,00
i Hémoglobine (g/dl)	189	9,1	9,3	(4,1-15,2)	81	9,4	9,3	(4,1-14,4)	0,94
s CRP (mg/l)	187	27	37	(1-302)	81	31	52	(1-248)	0,02
i PCT (ng/ml)	184	0,22	0,58	(0,0-28,6)	74	0,43	1,55	(0,1-36,6)	0,02
o Leucocytes (/mm ³)	189	580	850	(20-14300)	81	230	510	(10-7930)	0,03
n Monocytes (/mm ³)	84	200	275	(0-2000)	12	0	42	(0-200)	0,02
H Plaquettes (G/l)	189	47	89	(1,0-62,4)	81	26	41,3	(2,0-40,6)	0,00
2 Hémoglobine (g/dl)	189	9,3	9,7	(3,4-15,1)	81	9,2	9,0	(4,8-13,4)	0,09
4 CRP (mg/l)	186	35	52	(1-261)	80	78	106	(1-357)	0,00
- PCT (ng/ml)	132	0,23	0,87	(0,0-26,1)	53	1,09	7,32	(0,1-65,5)	0,00
4									
8									

n, nombre d'épisodes de neutropénie fébrile où la variable est documentée ; méd, médiane ; moy, moyenne NF, neutropénie fébrile ; N, neutropénie ; T°, température ; max, maximale ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

3.1.2. Variables continues : courbes ROC

Des courbes ROC étaient tracées pour les variables continues montrant une différence significative entre les groupes avec et sans infection sévère. Des seuils étaient déterminés pour chacune des variables en maximisant la sensibilité et la spécificité, aux points d'inflexion s'ils existaient. Deux courbes ont été réalisées si les variables étaient recueillies à l'admission et à 24-48 heures.

Il existait une augmentation de l'aire sous la courbe ROC (ASC) pour toutes les variables entre l'admission et à H24-H48 (tableau VI). Les variables ayant la meilleure ASC étaient les monocytes et la PCT mesurés à H24-48.

Tableau VI : Aires sous la courbe ROC des variables continues en hématologie

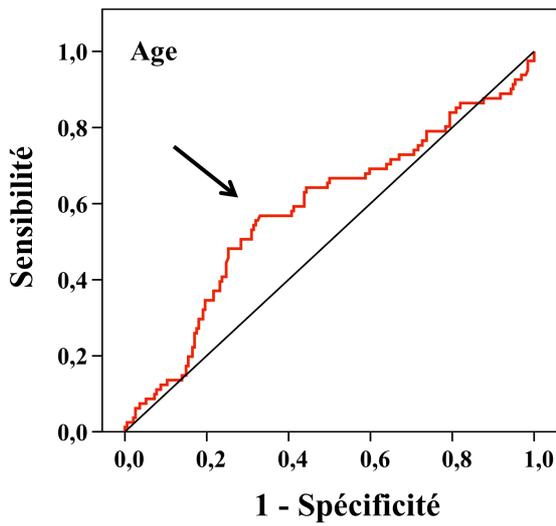
Variables	A l'admission		Entre H24 et H48	
	ASC	IC 95%	ASC	IC 95%
Age (ans)	0,58	0,50-0,66	-	-
Température (°C)	0,66	0,59-0,73	0,70	0,64-0,77
Leucocytes (/mm ³)	0,65	0,58-0,73	0,69	0,62-0,76
Monocytes (/mm ³)	0,60	0,45-0,75	0,77	0,66-0,89
Plaquettes (/mm ³)	0,66	0,60-0,73	0,69	0,62-0,75
CRP (mg/l)	0,58	0,51-0,66	0,73	0,66-0,79
PCT (ng/ml)	0,70	0,63-0,77	0,78	0,71-0,85

ASC, aire sous la courbe ; IC, intervalle de confiance ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

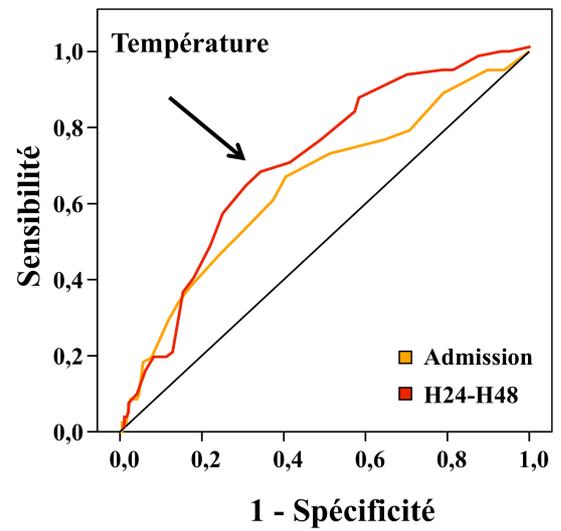
3.1.3. Variables continues : choix des seuils

Des seuils étaient déterminés pour chacune des variables correspondant aux points d'inflexion de la courbe ROC. Il s'agissait :

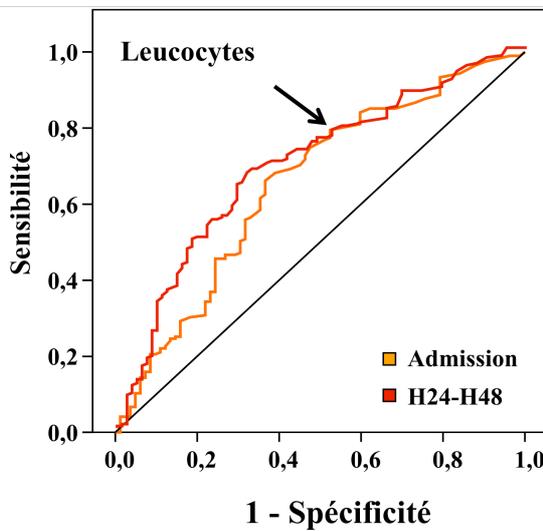
- De l'âge supérieur ou égal à 9 ans (figure 5a)
- De la température supérieure ou égale à 38,7°C. Nous avons également utilisé le seuil de 39°C dans la suite de l'analyse, souvent utilisé dans la littérature (5,13) (figure 5b).
- Du taux de leucocytes supérieur ou égal à 500/mm³ (figure 5c).
- Du taux de monocytes supérieur ou égal à 100/mm³ (figure 5d).
- Du taux de plaquettes supérieur ou égal à 35 000/mm³. Le seuil de 50 000/mm³, souvent utilisé dans la littérature (27), était également retenu pour la suite de l'analyse.
- Pour le dosage de la CRP à H24-48, un seuil à 40 mg/ml était déterminé (figure 5e). Le seuil de 90 mg/l était également retenu dans la suite de l'analyse car déjà décrit dans la littérature (27).
- Pour le dosage de la PCT, un seuil à 0,5 ng/ml était identifié (figures 5f). Nous avons également retenu le seuil de 0,3 ng/ml, identifié dans les travaux précédents lillois (20).



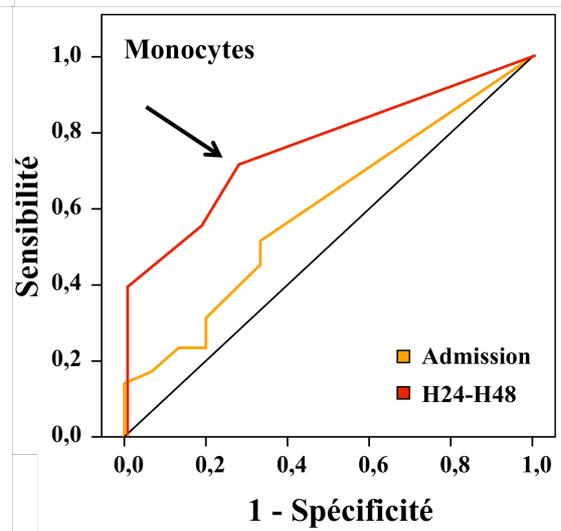
a



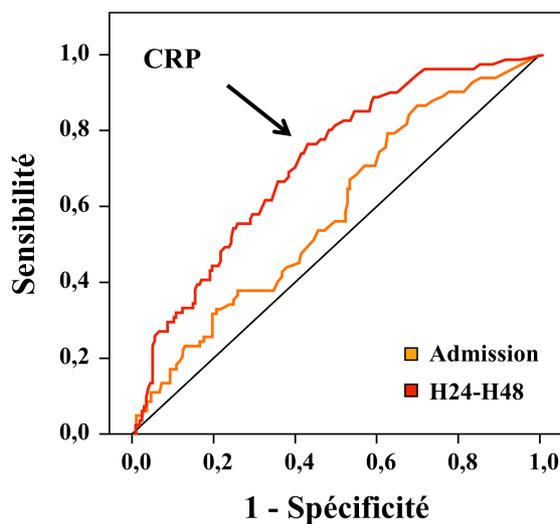
b



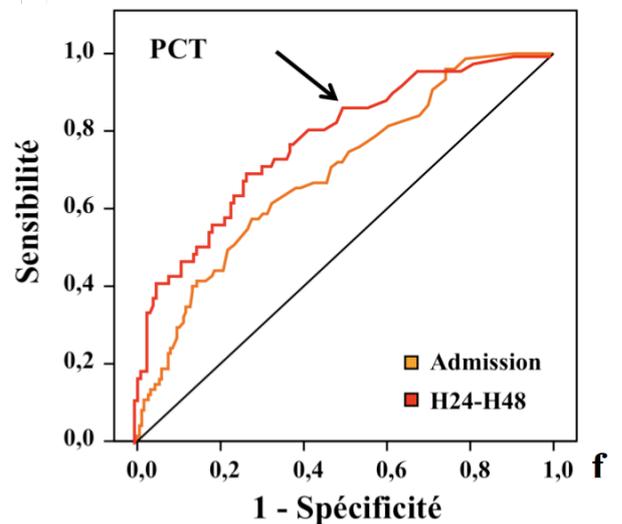
c



d



e



f

CRP, C-réactive protéine ; PCT : procalcitonine.

Figure 5 a, b, c, d, e et f : Courbes ROC. La flèche correspond au seuil déterminé à partir d'un point d'inflexion. Courbes ROC : de l'âge, seuil 9 ans (a), de la température, seuil 38,7°C (b), des taux de leucocytes, seuil 500/mm³ (c) et de monocytes, seuil 100/mm³ (d), des taux de CRP, seuil 40 ng/ml (e) et de PCT, seuil 0,5 ng/ml (f), en hématologie.

3.1.4. Variables binaires : test de chi-2

Sur les 39 variables binaires analysées, 27 montraient une différence significative ($p < 0,05$) pour distinguer les infections sévères. Il s'agissait (tableau VII) :

- pour les variables cliniques et anamnestiques : de l'âge supérieur ou égal à 9 ans, de la présence d'une pathologie classée à haut risque de neutropénie profonde et prolongée, de la fréquence cardiaque supérieure à deux déviations standards (DS) à l'admission et entre H24 et H48, du TRC allongé entre H24 et H48, d'une polypnée entre H24 et H48, de la présence de frissons à l'admission et entre H24 et H48 et d'une fièvre supérieure ou égale à 38,7 et 39° à l'admission et entre H24 et H48.
- Pour les variables paracliniques : les taux de CRP à H24-H48 et de PCT à l'admission et entre H24-H48 ainsi que les taux de plaquettes et de leucocytes à l'admission et entre H24-H48.

Le taux de monocytes à $100/\text{mm}^3$ à l'admission, seuil souvent choisi dans la littérature, ne montrait pas de différence significative dans la distinction des infections sévères. Cependant, le taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$ n'était évalué que dans 30 épisodes dans le groupe infecté et dans 41 dans le groupe non infecté. Pour palier à cette difficulté, une variable composite associant un taux de leucocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou un taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$ était créée. Elle montrait une différence significative entre les deux groupes à l'admission et entre H24-H48 (tableau VII).

Tableau VII : Analyse des variables binaires potentiellement prédictives d'infection sévère, en hématologie

<i>Variables anamnestiques et cliniques</i>	n/n total		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>Se*</i>	<i>Sp*</i>	<i>VPP*</i>	<i>VPN*</i>
	Infection sévère							
	<i>Avec</i>	<i>Sans</i>						
Sexe	42/81	116/189	0,15	0,68	52	39	27	65
Age ≥ 9 ans	45/81	58/189	0,00	2,67	56	69	44	79
Haut risque*	66/81	130/189	0,03	2,00	82	31	34	80
Rechute	14/81	22/189	0,21	1,59	17	88	39	71
ATCD de bactériémie	17/81	32/189	0,43	1,30	21	83	35	71
ATCD d'infection fongique	4/81	16/189	0,31	0,56	5	92	20	69
FC > 2DS	34/77	51/182	0,01	2,03	44	72	40	75
FC H24-H48 > 2DS	48/77	58/182	0,00	3,54	62	68	45	81
TA < 2DS	0/77	0/182	-	-	-	100	-	70
TA H24-H48 < 2DS	1/77	0/182	0,12	-	1	100	100	71
TRC allongé	0/81	0/189	-	-	-	100	-	70
TRC allongé H24-H48	3/81	0/189	0,01	-	4	100	100	71
Polypnée	4/81	2/189	0,05	4,86	5	99	67	71
Polypnée H24-H48	6/81	2/189	0,01	7,48	7	99	75	72
Frissons	14/81	5/189	0,00	7,69	17	97	64	73
Frissons H24-H48	18/81	5/189	0,00	10,51	22	97	78	75
Mucite	25/81	60/189	0,89	0,96	31	68	29	70
Anite	15/81	27/189	0,38	1,36	19	86	36	71
T° ≥ 38,7°C	56/81	75/189	0,00	3,41	69	60	43	82
T° ≥ 39°C	38/81	46/189	0,00	2,75	47	76	45	77
T°max H24-H48 ≥ 38,7°C	71/81	108/189	0,00	5,33	88	43	40	89
T°max H24-H48 ≥ 39°C	56/81	78/189	0,00	3,20	69	59	42	82

<i>Variables biologiques</i>	n/n total Infection sévère		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>Se*</i>	<i>Sp*</i>	<i>VPP*</i>	<i>VPN*</i>
	<i>Avec</i>	<i>Sans</i>						
GB < 500/mm³	57/81	99/189	0,01	2,16	70	48	37	79
GB H24-48 < 500/mm³	63/81	88/189	0,00	4,02	78	53	42	85
Monocytes < 100/mm ³	1/30	7/41	0,07	0,17	3	83	13	54
Monocytes H24-48 < 100/mm³	09/12	24/84	0,00	7,50	75	71	27	95
GB < 500/mm³ ou monocytes < 100/mm³	70/81	142/189	0,04	2,11	86	25	33	81
GB < 500/mm³ ou monocytes < 100/mm³ H24-48	71/81	126/189	0,00	3,55	88	33	36	86
Plaquettes < 50 G/l	66/81	101/189	0,00	3,83	82	47	40	85
Plaquettes < 35 G/l	66/81	101/189	0,00	3,83	82	47	40	85
Plaquettes H24-48 < 50 G/l	64/81	102/189	0,00	3,21	79	46	39	84
Plaquettes H24-48 < 35 G/l	57/81	72/189	0,00	3,86	70	62	44	83
CRP ≥ 90 mg/l	13/81	15/187	0,05	2,19	16	92	46	72
CRP H24-48 ≥ 90 mg/l	36/80	32/186	0,00	3,94	45	83	53	78
CRP H24-48 ≥ 40 mg/l	62/80	84/186	0,00	4,18	78	55	43	85
PCT ≥ 0,5 ng/ml	32/74	33/184	0,00	3,49	43	82	49	78
PCT ≥ 0,3 ng/ml	49/74	70/184	0,00	3,19	66	62	41	82
PCT H24-48 ≥ 0,5 ng/ml	37/53	40/132	0,00	5,32	70	70	48	85
PCT H24-48 ≥ 0,3 ng/ml	43/53	55/132	0,00	6,02	81	58	44	89

n/n total, nombre d'épisodes pour lesquels la variable était positive/nombre total d'épisodes où la variable est relevée dans chaque groupe (infectés et non infectés); OR, odds ratio; Se, sensibilité; Sp, spécificité; VPP, valeur prédictive positive; VPN, valeur prédictive négative; * haut risque de neutropénie profonde et prolongée; ATCD, antécédent; FC, fréquence cardiaque; DS, déviation standard; TA, tension artérielle; TRC, temps de recoloration cutanée; T°, température; max, maximale; GB, leucocytes; CRP, C-réactive protéine; PCT, procalcitonine.

3.2. Etude des colinéarités

Compte tenu du nombre important de variables significativement différentes en analyse univariée, entre les groupes avec et sans infection sévère, nous avons cherché à déterminer si certaines de ces variables n'apportaient pas d'informations redondantes. En effet, dans la pratique clinique, lorsque la température corporelle s'élevait, la fréquence cardiaque augmentait. Il semblerait donc possible d'imaginer que ces deux variables soient liées et apportent une information redondante. Il en est de même pour le taux de leucocytes et de plaquettes, qui donnent tous les deux une information sur la profondeur de l'aplasie, ainsi que pour la CRP et la PCT en ce qui concerne la présence d'une inflammation chez le patient. Un test de liaison par test de chi-2 a donc été fait pour confirmer ces liens (tableau VIII).

Tableau VIII : Etude des colinéarités, en hématologie

Variable n°1	Variable n°2	p
FC \geq 2DS	Température \geq 38,7°C	0,00
FC H24-H48 \geq 2DS	Température H24-H48 \geq 38,7°C	0,00
Frissons	Température \geq 38,7°C	0,00
Frissons H24-H48	Température H24-H48 \geq 38,7°C	0,00
Polypnée H24-H48	Frissons H24-H48	0,09
GB $<$ 500/mm ³ ou monocytes $<$ 100/mm ³	Plaquettes $<$ 50 G/l	0,00
GB $<$ 500/mm ³ ou monocytes $<$ 100/mm ³ H24-48	Plaquettes H24-H48 $<$ 50 G/l	0,00
CRP \geq 40 ng/ml H24-H48	PCT \geq 0,5 ng/ml H24-H48	0,00

FC, fréquence cardiaque ; DS, déviation standard ; GB, leucocytes ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

Pour les marqueurs de l'inflammation, en excluant les patients dont la PCT était supérieure ou égale à 0,5 ng/ml entre H24-H48, la CRP au seuil de 40 mg/l entre H24-H48 restait prédictive d'infection sévère de manière significative ($p < 0,001$). Nous avons donc conservé la CRP et la PCT dans la suite de l'analyse.

3.3. Performance des variables recueillies, analyse multivariée

3.3.1. *Choix des variables introduites dans l'analyse multivariée*

Nous avons donc 27 variables pouvant être incluses dans l'analyse multivariée. Parmi celles-ci, certaines n'ont pas été sélectionnées dans l'analyse multivariée en raison du nombre trop faible de patients concernés. Il s'agissait de la polypnée entre H24-H48 et du temps de recoloration cutanée entre H24-H48. Le taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$ entre H24-H48 ne pouvait pas être utilisé car cette variable n'était disponible que dans moins d'un tiers de cas.

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à une sélection des variables en tenant compte des résultats de l'étude des colinéarités. Ainsi, nous n'avons pas inclus la fréquence cardiaque pour conserver la variable température dans l'analyse multivariée. Pour l'évaluation de la profondeur de l'aplasie, nous avons exclu le taux de plaquettes car celui-ci présentait un biais lié aux transfusions en cas de thrombopénie importante. Nous avons donc conservé la variable composite «taux de leucocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$ ».

Enfin, nous avons inclus pour chacune des variables issues des variables continues la variable dichotomisée ayant le seuil le plus performant, et pour les variables disponibles à l'admission et entre H24 et H48, nous avons gardé la période de mesure donnant les meilleures

performances. Cette sélection permettra en plus de limiter les colinéarités pouvant altérer la qualité du modèle multivarié.

Au final, six variables ont été introduites dans le modèle multivarié. Il s'agissait :

- Pour les variables anamnestiques : l'âge supérieur ou égal à 9 ans, le haut risque de neutropénie profonde et prolongée.
- Pour les variables cliniques : la température supérieure ou égale à 38,7 °C entre H24-H48.
- Pour les variables paracliniques : « le taux de leucocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou le taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$ » à H24-H48, la CRP à H24-H48 supérieure ou égale à 40 mg/l et la PCT entre H24-H48 supérieure ou égale à 0,5 ng/ml.

3.3.2. Analyse multivariée en hématologie

Nous avons procédé à une analyse en régression logistique, pas à pas descendante, en y introduisant les six variables précédemment sélectionnées (tableau IX).

Tableau IX : Résultat de l'analyse multivariée des variables associées au risque d'infection sévère en cas de NF post-chimiothérapie en hématologie

Variables	Univariée	Régression logistique		
	OR	ORa	IC 95 %	p
Age \geq 9 ans	2,67	1,82	0,91-3,89	0,087
Haut risque*	2,0	-	-	0,325
T maximale entre H24-H48 \geq 38,7°C	5,33	2,38	0,91-6,23	0,077
Leucocytes $<$ 500/mm ³ ou monocytes $<$ 100/mm ³ entre H24-H48	3,55	2,15	0,86-5,40	0,103
CRP entre H24-H48 \geq 40 mg/ml	4,18	2,49	1,09-5,72	0,031
PCT entre H24-H48 \geq 0,5 ng/ml	5,32	3,00	1,38-6,52	0,005

IC, intervalle de confiance ; OR, odds ratio ; ORa : odds ratio ajusté ; * haut risque de neutropénie profonde et prolongée T, température ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

3.4. Règle de décision clinique en hématologie

3.4.1. Construction

Nous avons construit un score à partir des variables du modèle multivarié significativement et indépendamment associées au risque d'infection sévère chez les patients d'hématologie, en donnant une pondération simple à chaque variable la plus proche possible des odds ratio ajustés (tableau X).

Tableau X : Règle de décision clinique pour distinguer l'infection sévère en hématologie pédiatrique

REGLE DE DECISION	
Facteurs de risque d'infections sévères	Pondération du score
Age \geq 9 ans	2
Température maximale entre H24-H48 \geq 38,7°C	2
Leucocytes $<$ 500/mm ³ ou monocytes $<$ 100/mm ³ entre H24 et H48	2
CRP entre H24-H48 \geq 40 mg/ml	2
PCT entre H24-H48 \geq 0,5 ng/ml	3

Un score \geq 4 définit le haut risque d'infection sévère

CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

Les patients dont le score était inférieur à quatre étaient classés à bas risque d'infection sévère. Pour ces patients, la prise en charge pourrait être allégée par rapport aux recommandations actuelles, à savoir une hospitalisation en secteur protégé associée à une antibiothérapie large spectre.

3.4.2. Performance de la règle clinique

L'application de cette RDC sur notre population est détaillée dans le tableau XI. La sensibilité et la spécificité de cette règle étaient respectivement de 99 % (IC 95 % : 93-100) et 30 % (IC 95 % : 24-37). La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de cette règle étaient respectivement de 38 % (IC 95 % : 31-44) et 98 % (IC 95 % : 91-100). Les rapports de vraisemblance positif et négatif de cette règle étaient respectivement de 1,42 (IC 95 % : 1,28-1,56) et de 0,03 (IC 95 % : <0,01-0,29). L'aire sous la courbe ROC du score était de 0,79 (IC 95 % : 0,723-0,855) (figure 6).

Tableau XI : Tableau de contingence d'application de la RDC, en hématologie

Règle	Infection sévère		Total
	OUI	NON	
Positif	80	132	212
Négatif	1	57	58
Total	81	189	270

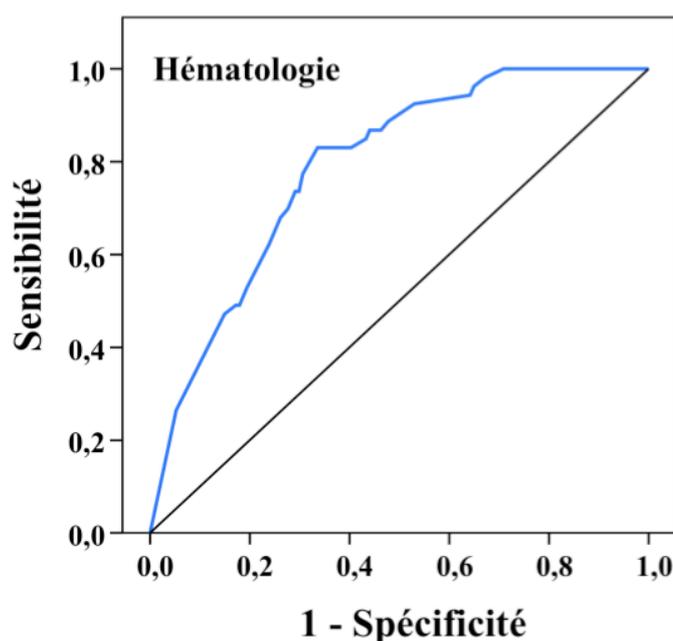


Figure 6 : Courbe ROC de la règle de décision clinique, en hématologie.

4. Population de patients suivis pour une tumeur solide

Entre janvier 2009 et octobre 2011, 176 épisodes de NF dont 23 infections sévères étaient recensés chez 83 patients. Nous avons inclus dans les analyses les données prospectives recueillies de janvier 2007 à janvier 2009, soit 93 épisodes de NF dont sept infections sévères, pour lesquelles seules les données à l'admission étaient disponibles (20). Au total, 269 épisodes de NF, dont 30 infections sévères, étaient collectés chez les enfants suivis pour une tumeur solide sur la période 2007-2011.

4.1. Performance des variables potentiellement prédictives d'infection sévère

4.1.1. Variables continues : comparaison des moyennes

Il existait une différence statistique significative dans les groupes avec infection sévère et sans infection sévère pour quatre variables (tableau XII) :

- la température maximale entre H24 et H48.
- la CRP entre H24 et H48.
- la PCT à l'admission et entre H24-H48.

La température à l'admission et le taux de plaquettes entre H24 et H48 étaient à la limite de la significativité (respectivement $p= 0,06$ et $0,07$) (tableau XII).

Tableau XII : Comparaison des moyennes des épisodes de NF avec ou sans infection sévère pour les variables continues dans la population des tumeurs solides

Variables	Sans infection sévère (n=239)				Avec infection sévère (n=30)				p
	n	méd	moy	extrêmes	n	méd	moy	extrêmes	
Age (ans)	239	8,0	8,1	(0,2-18,5)	30	7,2	8,6	(0,7-18,3)	0,73
Nombre de cure	239	6	6,8	(1-36)	30	6	6,4	(1-23)	0,65
Nombre de NF	239	1	1,3	(0-9)	30	1	1,3	(0-5)	0,90
Délai cure-fièvre (j)	239	9	9,8	(0-39)	30	10	10,0	(3-21)	0,75
Délai neutropénie-fièvre (j)	224	1	1,9	(0-21)	29	1	1,9	(0-11)	0,85
T° (°C)	239	38,6	38,8	(37,9-40,5)	30	38,7	40,0	(38,0-39,9)	0,13
T° max H24-48 (°C)	153	39,0	39,0	(38,0-41,5)	23	39,5	39,5	(38,2-40,8)	0,00
A Leucocytes (/mm ³)	238	370	644	(30-5450)	29	260	550	(50-2400)	0,43
d Monocytes (/mm ³)	87	91	217	(0-1194)	10	40	148	(7-696)	0,46
m Plaquettes (G/l)	239	66	96,0	(3-611)	30	44	101,9	(3-307)	0,82
i Hémoglobine (g/dl)	224	8,8	8,8	(5,9-15,7)	29	8,9	9,0	(6,6-11,0)	0,78
s CRP (mg/l)	235	22	37	(0-263)	30	34	53	(5-292)	0,20
i PCT (ng/ml)	206	0,2	0,37	(0,0-2,9)	27	0,3	1,02	(0,1-9,6)	0,01
o Leucocytes (/mm ³)	152	670	1309	(30-18110)	23	360	904	(80-3910)	0,13
n Monocytes (/mm ³)	82	265	390	(0-1786)	10	284	419	(0-1500)	0,84
H Plaquettes (G/l)	152	54,5	93,6	(10-56,7)	23	36	57,2	(7-29,7)	0,10
2 Hémoglobine (g/dl)	138	8,5	8,8	(6-12,3)	22	8,8	8,7	(5,7-13,5)	0,93
4 CRP (mg/l)	135	35	51	(0-275)	21	108	117	(11-334)	0,00
4 PCT (ng/ml)	117	0,2	0,27	(0,0-3,0)	19	1,2	3,75	(0,1-27,7)	0,00

n, nombre d'épisodes de neutropénie fébrile où la variable est documentée ; méd, médiane ; moy, moyenne NF, neutropénie fébrile ; T°, température ; max, maximale ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

4.1.2. Variables continues : courbes ROC

De la même façon que dans la population d'hématologie, nous avons tracé des courbes ROC pour chacune des variables continues à l'admission et à H24-H48 montrant une différence significative entre le groupe infecté et le groupe non infecté et choisi des seuils en fonction des points d'inflexion de la courbe.

Concernant les marqueurs de l'inflammation, nous avons observé une nette amélioration de l'aire sous la courbe ROC à H24-H48. En effet, l'ASC du dosage de la CRP augmentait de 0,59 à 0,74. Le PCT, quant à elle, avait une aire sur la courbe à 0,90 entre H24 et H48, lui conférant une excellente performance diagnostique (tableau XIII, figures 6).

Tableau XIII : Seuils et aires sous la courbe ROC des variables continues dans la population des tumeurs solides

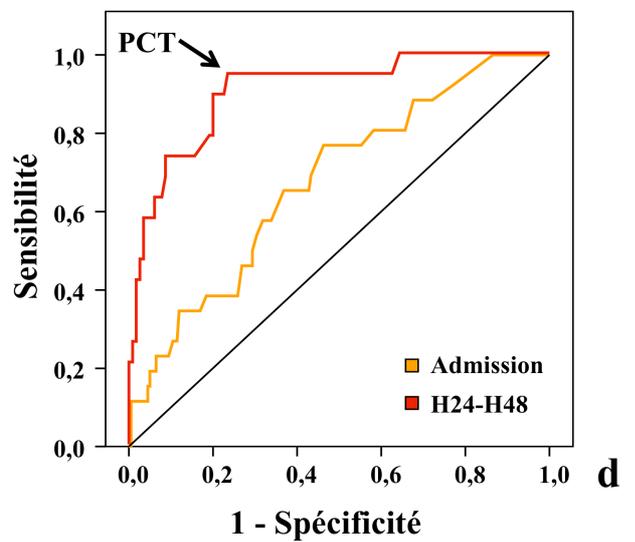
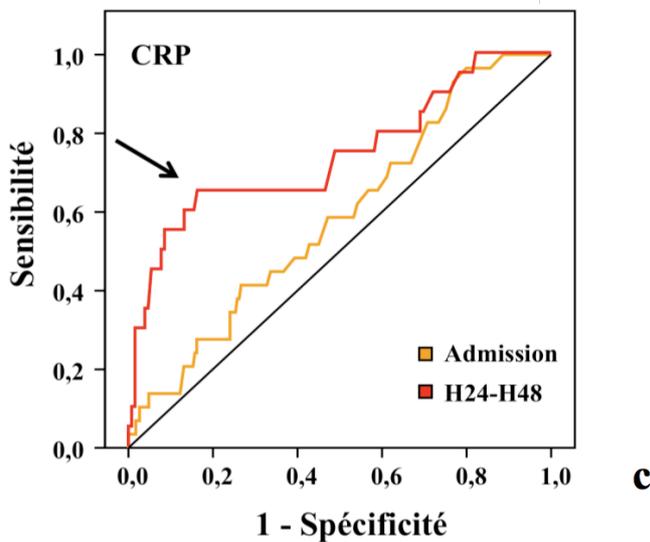
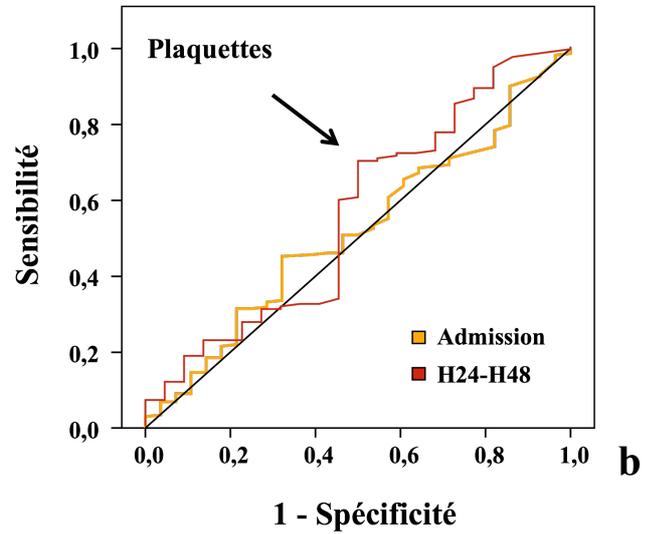
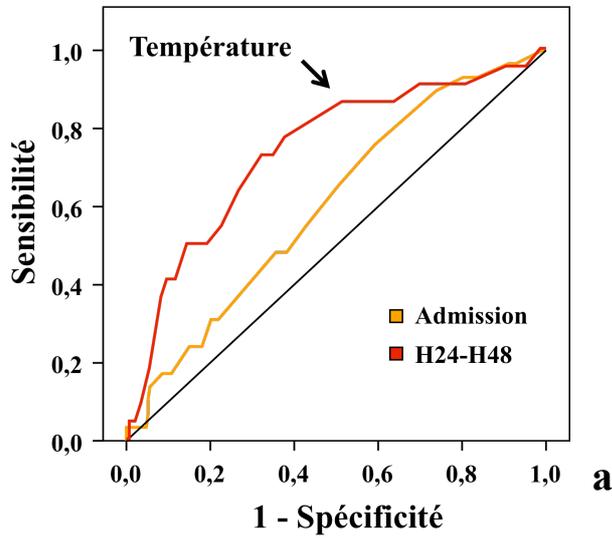
Variables	A l'admission		Entre H24 et H48	
	ASC	IC 95%	ASC	IC 95%
Température (°C)	0,59	0,49-0,70	0,74	0,62-0,85
Plaquettes (/mm ³)	0,53	0,41-0,65	0,62	0,50-0,74
CRP (mg/l)	0,59	0,48-0,69	0,73	0,60-0,86
PCT (ng/ml)	0,66	0,56-0,77	0,90	0,83-0,98

ASC, aire sous la courbe ; IC, intervalle de confiance ; CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

4.1.3. Choix des seuils

Des seuils étaient déterminés pour chacune des variables correspondant aux points d'inflexion de la courbe ROC. Il s'agissait :

- De la température supérieure ou égale à 38,7°C. Nous avons également utilisé le seuil de 39°C dans la suite de l'analyse, car souvent utilisé dans la littérature (5,13) (figure 7a).
- Du taux de plaquettes supérieur à 40 000/mm³ (figure 7b)
- Du taux de CRP supérieure ou égal à 70 mg/l. (figure 7c).
- Du taux de PCT à 0,3 ng/ml. Le seuil de 0,5 ng/ml rapporté dans les précédents travaux lillois était également utilisé (21) (figure 7d).



CRP, C-réactive protéine ; PCT, procalcitonine.

Figure 7 a, b, c et d : Courbes ROC. La flèche correspond au seuil déterminé à partir d'un point d'inflexion de la courbe. Courbe ROC de la température, seuil à 38,7°C (a), du taux de plaquettes, seuil à 40 000/mm³ (b), du taux de CRP, seuil à 50 mg/l (c) et du taux de PCT, seuil à 0,3 ng/ml (d), dans la population des patients suivis pour une tumeur solide.

4.1.4. Variables binaires : analyse univariée

Au sein des 35 variables binaires, 14 montraient une différence significative entre les groupes avec et sans infection sévère (tableau XIV). Il s'agissait :

- Pour les variables anamnestiques et cliniques : la présence d'une pathologie à haut risque de NF profonde et prolongée, la présence d'une tachycardie entre H24-H48, la tension artérielle inférieure à 2 DS entre H24-H48, une polypnée entre H24-H48, des frissons à l'admission et entre H24-H48 et une température maximale supérieure ou égale à 38,7 ou 39°C entre H24-H48.
- Pour les variables paracliniques : le taux de CRP supérieur ou égal à 70 mg/ml entre H24 et H48, le taux de PCT supérieur ou égal à 0,2 et 0,5 ng/ml à l'admission, le taux de PCT supérieur ou égal à 0,3 et 0,5 ng/ml entre H24-H48, le taux de plaquettes inférieur à 40 000/mm³ entre H24-H48.

La variable composite associant le taux de leucocytes inférieur à 500/mm³ ou le taux de monocytes inférieur à 100/mm³ était à la limite de la significativité avec une valeur de p à 0,07 (tableau XIV).

Tableau XIV : Analyse univariée des variables binaires dans la population des tumeurs solides

<i>Variables anamnestiques et cliniques</i>	n/n total		<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>Se*</i>	<i>Sp*</i>	<i>VPP*</i>	<i>VPN*</i>
	Infection sévère							
	<i>Avec</i>	<i>Sans</i>						
Sexe	14/30	126/239	0,79	0,82	47	47	10	88
Haut risque*	22/30	119/238	0,02	2,75	73	50	16	94
Rechute	2/30	16/239	0,10	1,00	7	93	11	89
ATCD de bactériémie	5/30	22/239	0,20	1,97	17	91	19	90
ATCD d'infection fongique	0/30	10/239	0,25	-	0	96	0	88
FC > 2DS	10/30	59/239	0,31	1,53	33	75	15	90
FC H24-H48 > 2DS	16/23	49/153	0,00	4,85	70	68	25	94
TA < 2DS	0/29	2/224	0,61	-	0	99	0	88
TA H24-H48 < 2DS	2/22	2/138	0,03	6,80	9	99	50	87
TRC allongé	1/30	1/239	0,08	8,21	3	100	50	89
TRC allongé H24-H48	1/23	1/153	0,12	6,91	4	99	50	87
Polypnée	3/30	15/239	0,44	1,66	10	94	17	89
Polypnée H24-H48	2/23	2/153	0,03	7,19	9	99	50	88
Frissons	6/30	19/239	0,03	2,90	20	92	24	90
Frissons H24-H48	5/23	10/153	0,02	3,97	22	94	33	89
Mucite	10/30	58/239	0,28	1,56	33	76	15	90
Anite	3/30	22/239	0,89	1,10	10	91	12	89
T° ≥ 39°C	14/30	84/239	0,22	1,62	47	65	14	91
T° ≥ 38,7°C	19/30	121/239	0,19	1,68	63	49	14	92
T° max H24-H48 ≥ 39°C	20/23	77/153	0,00	6,49	87	49	21	96
T° max H24-H48 ≥ 38,7°C	21/23	106/153	0,03	4,56	91	30	17	96

<i>Variables biologiques</i>	n/n total		<i>p</i>	OR	<i>Se*</i>	<i>Sp*</i>	<i>VPP*</i>	<i>VPN*</i>
	Infection sévère							
	<i>Avec</i>	<i>Sans</i>						
GB < 500/mm ³	20/29	140/238	0,29	1,56	69	41	13	92
GB H24-48 < 500/mm ³	13/23	62/152	0,16	1,89	57	59	17	90
Monocytes < 100/mm ³	2/11	21/55	0,20	0,36	18	62	9	79
Monocytes H24-48 < 100/mm ³	1/10	14/82	0,57	0,54	10	83	7	88
GB < 500/mm ³ ou monocytes < 100/mm ³	25/30	160/239	0,07	2,47	83	33	14	94
GB < 500/mm ³ ou monocytes < 100/mm ³ H24-48	14/23	77/152	0,36	1,52	61	49	15	89
Plaquettes < 50 G/l	14/30	97/239	0,52	1,28	47	59	13	90
Plaquettes H24-48 < 40 G/l	13/23	51/152	0,03	2,58	57	66	20	91
CRP ≥ 90 mg/l	5/30	20/235	0,15	2,15	17	92	20	90
CRP H24-48 ≥ 70 mg/l	14/21	30/135	0,00	7,00	67	78	32	94
PCT ≥ 0,5 ng/ml	9/27	30/206	0,01	2,93	34	85	23	91
PCT ≥ 0,2 ng/ml	20/27	96/206	0,03	2,58	74	53	17	94
PCT H24-48 ≥ 0,5 ng/ml	14/19	13/117	0,00	22,40	74	89	52	95
PCT H24-48 ≥ 0,3 ng/ml	18/19	31/117	0,00	49,94	95	74	37	99

n/n total=nombre d'épisodes pour lesquels la variable était positive/nombre total d'épisodes où la variable était relevée dans chaque groupe (infectés et non infectés) ; OR, odds ratio ; Se : sensibilité ; Spe : Spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative. * haut risque de neutropénie profonde et prolongée ; ATCD : antécédent ; FC : fréquence cardiaque ; TA : tension artérielle ; TRC : temps de recoloration cutané ; DS : déviation standard ; T° : température ; max : maximale ; CRP : C-réactive protéine ; PCT : procalcitonine ; Se : sensibilité ; Spe : Spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

4.2. Performance de la PCT entre H24 et H48

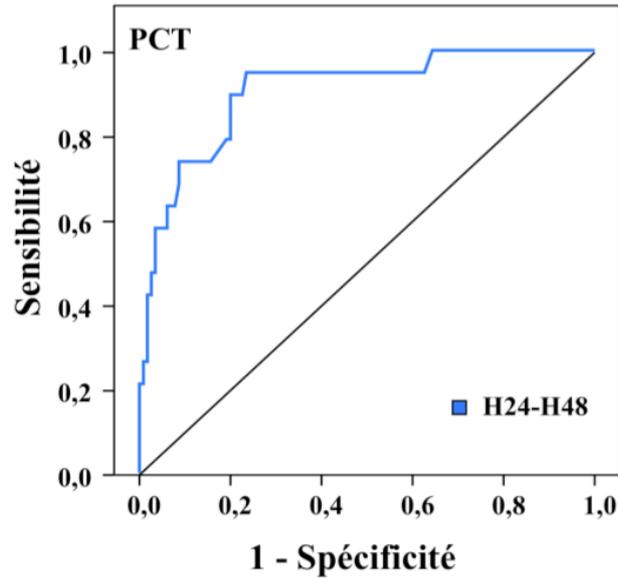
La PCT entre H24 et H48 supérieure ou égale à 0,3 ng/ml avait une excellente performance diagnostique à elle seule (tableau XV) dans la distinction des infections sévères. L'association de plusieurs variables au sein d'une RDC n'était donc pas nécessaire si l'évaluation du risque d'infection sévère se faisait entre H24 et H48.

Tableau XV : Tableau de contingence de l'application de la PCT avec un seuil de 0,3 ng/ml entre H24-H48, dans la population des tumeurs solides

Règle	Infection sévère		Total
	OUI	NON	
Positif	18	31	49
Négatif	1	86	87
Total	19	117	136

En effet, la sensibilité de la PCT entre H24 et H48 au seuil de 0,3 ng/ml et sa spécificité étaient respectivement de 95 % (IC 95 % : 75-99) et de 74 % (IC 95 % : 65-81). Quant à ses valeurs prédictives positive et négative, elles étaient respectivement de 63 % (IC 95 % : 49-75) et de 99 % (IC 95 % : 94-99). Les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient respectivement de 3,65 (IC 95 % : 2,65-5,05) et de 0,06 (IC 95 % : < 0,01-0,48). Aucune association de variables potentielles entre H24 et H48, en analyse multivariée par régression logistique, n'avait une aussi bonne performance diagnostique. L'aire sous la courbe ROC de la PCT entre H24-H48 était de 0,90 (IC 95 % : 0,83-0,98) (figure 8).

Donc les patients dont la PCT entre H24 et H48 est inférieure à 0,3 ng/ml pourraient avoir une prise en charge allégée par rapport aux recommandations actuelles.



PCT, procacitonine.

Figure 8 : Courbe ROC de la PCT entre H24-H48, dans la population des tumeurs solides.

4.3. Construction d'une RDC à l'admission

Il serait intéressant de construire une RDC à partir des variables recueillies uniquement à l'admission, ce qui permettrait de proposer un allègement plus précoce pour cette population dont la durée d'hospitalisation ainsi que la durée d'aplasie sont plus courtes (moyenne du taux de PNN à H24-H48 est de $800/\text{mm}^3$).

La suite de l'analyse était donc faite uniquement avec les variables disponibles à l'admission.

4.3.1. *Performance des variables recueillies, analyse multivariée*

- Choix des variables introduites dans l'analyse multivariée

Nous avons donc 6 variables disponibles à l'admission pouvant être incluses dans l'analyse multivariée ($p < 0.10$ dans l'analyse univariée).

De la même manière que précédemment, nous avons tenu compte du nombre de patients concernés par chacune des variables potentielles. Par conséquent, seulement cinq variables ont été utilisées dans l'analyse multivariée (TRC allongé non inclus compte tenu du nombre réduit de patients). Pour les variables continues, les meilleurs seuils sélectionnés en analyse univariée ont été conservés.

Il s'agissait des variables suivantes :

- le haut risque de neutropénie profonde et prolongée
- la présence de frissons
- la température supérieure ou égale à 38,7 °C.
- le taux de leucocytes inférieur à 500/mm³ ou le taux de monocytes inférieur à 100 /mm³
- le taux de PCT supérieur ou égal à 0,2 ng/ml.

- Analyse multivariée

Nous avons procédé à une analyse en régression logistique, pas à pas descendante, avec les variables précédemment sélectionnées (tableau XVI).

Tableau XVI : Résultats de l'analyse multivariée, pour l'identification des infections sévères dans la population des enfants avec une tumeur solide

Variables	Univariée	Régression logistique		
	OR	ORa	IC 95 %	p
Traitement à haut risque*	2,75	2,496	1,01-6,16	0,047
Température ≥ 38,7°C	1,68	-	-	0,803
Frissons	2,90	4,598	1,46-14,02	0,008
Leucocytes ≤ 500/mm ³ ou monocytes ≤ 100/mm ³	2,47	-	-	0,248
PCT ≥ 0,2 ng/ml	2,58	3,799	1,46-9,91	0,006

OR, odds ratio ; ORa : odds ratio ajusté ; IC : intervalle de confiance ; p : signification du test de régression logistique ; * haut risque de neutropénie profonde et prolongée ; PCT, procalcitonine.

4.3.2. La RDC à l'admission

Nous avons construit un score à partir des variables du modèle multivarié, en donnant une pondération simple à chaque variable la plus proche possible des odds ratio ajustés (tableau XVII).

Tableau XVII : Règle de décision clinique dans le groupe des tumeurs solides

REGLE DE DECISION	
Facteurs de risque d'infections sévères	Pondération du score
Traitement à haut risque*	2
Frissons	5
PCT \geq 0,2 ng/ml	4

Un score \geq 2 définit le haut risque d'infection sévère

* haut risque de neutropénie profonde et prolongée ; PCT, procalcitonine.

Les patients dont le score était inférieur à deux, étaient classés à bas risque d'infection sévère. Pour ces patients, la prise en charge pourrait être allégée par rapport aux recommandations actuelles, à savoir une hospitalisation en secteur protégé associée à une antibiothérapie large spectre. Cependant, la situation des patients à haut risque d'infection sévère pourrait être réévaluée avec la PCT réalisée entre 24 et 48 heures après l'admission pour permettre un allègement thérapeutique secondaire.

Performance de la règle clinique à l'admission :

L'application de cette RDC sur notre population est détaillée dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Tableau de contingence de l'application de la RDC à l'admission, dans la population des tumeurs solides

Règle	Infection sévère		Total
	OUI	NON	
Positif	29	173	202
Négatif	1	66	67
Total	30	239	269

La sensibilité et la spécificité de cette règle à l'admission étaient respectivement de 97 % (IC 95 % : 83-99) et 28 % (IC 95 % : 22-34). La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de cette règle étaient respectivement de 14 % (IC 95 % : 10-20) et 99 % (IC 95 % : 92-100). Les rapports de vraisemblance positif et négatif de cette règle étaient respectivement de 1,34 (IC 95 % : 1,22-1,49) et de 0,10 (IC 95 % : 0,01-0,82). L'aire sous la courbe ROC était de 0,72 (IC 95 % : 0,62-0,82) (figure 9).

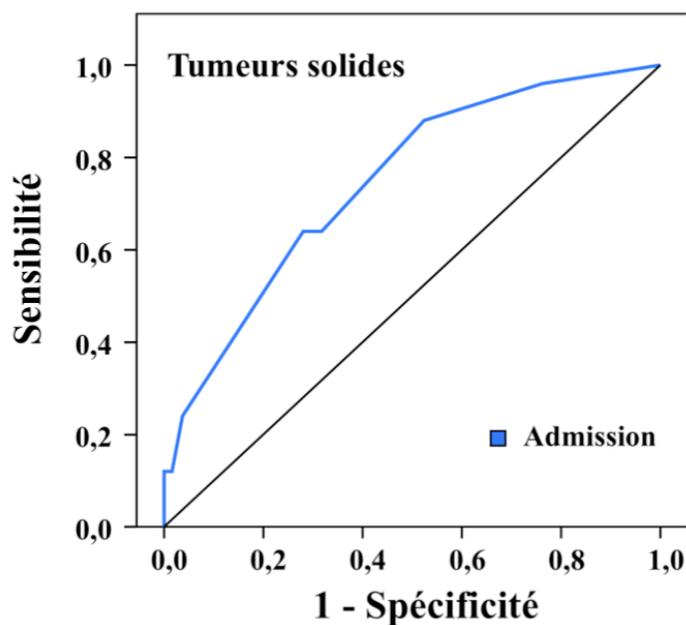


Figure 9 : Courbe ROC de la règle de décision clinique à l'admission, dans la population des patients suivis pour une tumeur solide.

IV. Discussion

1. Principaux résultats

Ce travail a permis de confirmer les nombreuses différences existant entre les populations d'hématologie et des tumeurs solides pour les épisodes de neutropénie fébrile post chimiothérapie. Tant la proportion que le type d'infection différaient entre ces deux populations. De plus, l'évolution des épisodes de NF en termes de durée de l'hyperthermie, de durée d'hospitalisation et de sévérité des infections était également dissemblable. Il semblait donc pertinent de les analyser séparément et d'élaborer une RDC propre à chacune des populations.

En hématologie, une nouvelle RDC a pu être construite pour prédire le risque d'infection sévère à partir des meilleures variables pour cette population. Ces variables ont été sélectionnées suite à une analyse univariée et à la réalisation de courbes ROC pour déterminer les meilleurs seuils des variables continues. Puis, elles ont été associées au sein d'un modèle multivarié pour élaborer la règle de décision en associant les paramètres suivants : l'âge supérieur ou égal à 9 ans, la température maximale supérieure ou égale à 38,7°C entre H24-H48, la variable composite associant un taux de leucocytes inférieur à 500/mm³ ou un taux de monocytes inférieur à 100/mm³, le dosage de la CRP supérieur ou égal à 40 mg/l entre H24-H48 ayant toutes une pondération de deux et le dosage de la PCT entre H24-H48 supérieur ou égal à 0,5 ng/ml avec une pondération de trois. Un score supérieur ou égal à quatre définissait le haut risque d'infection sévère. La performance de ce nouvel outil diagnostique était évaluée par le calcul de sa sensibilité à 99 %, sa spécificité à 30 %, son RVN à 0,03 et sa VPN à 98 %.

Pour la population des patients suivis pour une tumeur solide la même méthode était appliquée. En se plaçant à H24-H48, la PCT au seuil de 0,3 ng/ml prédisait à elle seule le haut risque d'infection sévère avec une grande performance (sensibilité de 95 % et spécificité de

74 %). Son association avec d'autres variables n'améliorait pas la performance de la prédiction du risque d'infection sévère.

Nous avons donc cherché à établir une RDC n'incluant que des variables à l'admission afin de permettre un allègement thérapeutique le plus précoce dans cette population à plus faible risque d'infection sévère. Ainsi, l'analyse multivariée pour construire la RDC à l'admission associait les paramètres suivants : le haut risque de NF profonde et prolongée avec une pondération de deux, la présence de frissons avec une pondération de cinq et le taux de PCT supérieur ou égal à 0,2 ng/ml avec une pondération de quatre. Un score supérieur ou égal à deux définissait le haut risque d'infection sévère dans cette population avec une sensibilité de 97 %, une spécificité de 28 %, un RVN à 0,10 et une VPN à 99 %. Il pourrait alors être proposé un allègement thérapeutique en deux temps pour cette population. Ainsi, les patients n'ayant pu bénéficier d'un allègement thérapeutique dès l'admission pourraient, si leur PCT entre H24-H48 était inférieure à 0,3 ng/ml, en bénéficier secondairement. Si nous suivons cette démarche et appliquons cet outil entre H24-H48 aux patients restants, en excluant la cohorte de patients dont les données n'ont été recueillies qu'à l'admission, 63 % (86/136) des épisodes de NF pourraient bénéficier d'un allègement thérapeutique dans un second temps.

2. Limites des règles de décision clinique

En hématologie, un seul épisode de NF avec infection sévère était classé dans le groupe à faible risque d'infection sévère. Il s'agissait d'un patient de deux ans et deux mois, traité pour une LAL B, sans antécédent de bactériémie ou d'infection fongique. La température à l'admission était de 38,8°C et le patient restait apyrétique par la suite. Le patient ne présentait aucun signe de mauvaise tolérance de l'hyperthermie. A l'admission, la CRP était à 1 mg/l et la PCT à 0,65 ng/ml. Entre H24-H48, la CRP était à 24 mg/l, la PCT n'avait pas été contrôlée. Un ECBU réalisé à l'admission était positif à *Escherichia coli* à 10^5 /ml multisensible. Le diagnostic

d'infection urinaire était retenu. Il recevait une antibiothérapie par piperacilline-tazobactam et amikacine pendant trois jours, relayée par de la rocéphine. L'évolution était rapidement favorable. Si nous avions appliqué la RDC et donc allégé la prise en charge de ce patient avec une sortie précoce et un relais antibiotique per os ou IV, le traitement proposé aurait probablement été suffisant pour que cette infection évolue favorablement.

Dans la population des tumeurs solides, un seul épisode de NF avec une infection considérée comme sévère selon nos critères était classé à bas risque d'infection sévère, après application de la RDC à l'admission et du seuil de PCT à 0,3 ng/ml entre H24-H48. Il s'agissait d'un patient de deux ans et deux mois, traité pour un médulloblastome, sans antécédent d'épisode de NF. Sa température à l'admission était de 38,2°C. Aucun signe de mauvaise tolérance de l'hyperthermie ou de sepsis n'était relevé. Il était en aplasie peu profonde avec un taux de PNN à 440/mm³ à l'admission et à 490/mm³ entre H24-H48. Le bilan biologique objectivait un syndrome inflammatoire peu marqué avec un taux de CRP à 8 mg/l et de PCT à 0,12 ng/ml à l'admission et un taux de CRP à 11 mg/l et de PCT à 0,13 ng/ml entre H24-H48. Une bactériémie à *Staphylococcus hominis* était diagnostiquée devant la positivité de deux hémocultures. Il recevait une antibiothérapie par piperacilline-tazobactam et amikacine. Il était apyrétique moins de 24 heures après l'admission avec une température n'excédant jamais 38°C et sortait d'aplasie en 72 heures. Le diagnostic de bactériémie à staphylocoque coagulase négative reste à ce jour difficile et repose principalement sur l'obtention d'au moins deux hémocultures positives (25). Toutefois, compte tenu de l'histoire clinique, des données biologiques et de l'évolution, il n'est pas possible d'exclure formellement que ces deux prélèvements identiques soient deux contaminations. Pour ce patient sorti d'aplasie en trois jours, sa durée d'hospitalisation était plus courte que la moyenne des épisodes de NF des patients suivis pour une tumeur solide. En cas de sortie plus précoce avec un relais antibiotique, les hémocultures positives auraient permis de rapidement adapter le traitement.

3. Pertinence de la séparation des deux populations

Notre analyse comparative des infections sévères selon le type de cancer, hématologique ou tumeur solide, confirmait les résultats de l'analyse quantitative et qualitative des infections sévères des précédents travaux lillois (20,21). De même, en regroupant les patients traités pour un cancer hématologique, Lucas *et coll.* montraient qu'une bactériémie était identifiée dans 25 % des épisodes de NF post chimiothérapie contre 12 % dans la cohorte des patients suivis pour une tumeur solide (27). Ces résultats étaient comparables aux nôtres. Une étude multicentrique du groupe EORTC montrait également que les patients suivis pour une tumeur solide avaient une incidence plus faible de bactériémie comparativement aux patients d'hématologie (28). La différence de proportion d'infections sévères entre ces deux populations peut-être expliquée par la durée et la profondeur de la neutropénie significativement plus importantes en hématologie. En effet, les protocoles de chimiothérapies plus intensifs utilisés en hématologie ont pour principale cible la moelle osseuse et ses dérivés, origine de la maladie tumorale (23), ce qui n'est pas le cas dans la prise en charge des tumeurs solides où la toxicité médullaire ne représente qu'un effet secondaire des traitements que l'on cherche à éviter. Ainsi, les patients traités pour une tumeur solide à haut risque de neutropénie profonde et prolongée ont de manière systématique des injections de G-CSF afin de raccourcir la durée d'aplasie mais leur impact sur le risque infectieux n'est pas clairement établi (29).

Dans notre étude, nous avons également montré que le spectre microbiologique des infections sévères était différent, avec une prédominance d'infections à BGN en hématologie et à cocci gram positif pour les tumeurs solides. Les bactériémies à staphylocoques représentaient près de 50 % des infections sévères pour la population des tumeurs solides et seulement 23 % en hématologie. En hématologie, les infections sévères documentées à cocci gram positif étaient en majorité à streptocoques soit à tropisme oral (*Streptococcus mitis*, *S. oralis*...) soit de groupe D (entérocoques) d'origine digestive. Cette notion était également décrite dans plusieurs études

menées en oncologie adulte, où les infections à cocci gram positif prédominaient chez les patients suivis pour une tumeur solide (30,31). Les infections à staphylocoque, germe saprophyte de la peau, ont donc comme porte d'entrée une origine cutanée. Les patients pris en charge pour une tumeur solide ont comme voie centrale une chambre implantable. La barrière cutanée franchie fréquemment pour la réalisation des prélèvements ou des injections pourrait être la porte d'entrée privilégiée. De même, ces patients sont opérés plus fréquemment, avec pour certains, la pose de matériel (prothèses...) qui représente une porte d'entrée pour ce type de germe. En hématologie, les cathéters centraux sont quasi exclusivement de type Broviac et les interventions chirurgicales dans cette population sont rares. Par contre, leurs protocoles de traitement utilisent plus fréquemment l'aracytine et le méthotrexate en perfusion longue (24 à 36 heures) ; ces chimiothérapies ont une toxicité digestive importante responsable d'une atteinte de tout le tube digestif (mucite, colite du neutropénique, anite). Ainsi, une porte d'entrée digestive est plus fréquente en hématologie, responsable d'infections sévères documentées à BGN ou streptocoques, candidoses ou cellulites pelviennes...

L'évolution des épisodes de NF post chimiothérapie, elle-même différente entre ces deux populations, était marquée par l'absence de décès par infection sévère et par un seul transfert en réanimation dans la population des tumeurs solides. Il semble que la gravité des infections soit moindre pour les patients suivis pour une tumeur solide. Il existe en effet une gradation dans la sévérité de l'infection au sein de notre définition de l'infection sévère.

Au vu de l'ensemble de ces différences, l'élaboration d'une RDC propre à chacune de ces populations semblait donc plus pertinente.

4. Pertinence du choix des variables

4.1. La variable à prédire : l'infection sévère

Dans les études portant sur le risque infectieux lors des épisodes de NF post chimiothérapie, la variable à prédire n'est pas toujours la même. Il peut s'agir de la bactériémie, dont la définition est simple et non équivoque (6,13,32). D'autres études cherchaient à prédire le risque d'infection bactérienne sévère (5,12,33). A l'heure actuelle, la variable à prédire évolue vers une définition plus large intégrant toutes les complications d'origine infectieuse bactérienne ou autres (fongique, virale ou non documentée). Certaines études utilisent la notion de « complication infectieuse sévères » (34) ou encore « adverse events » (35) reprenant les effets indésirables d'origine infectieuse. Dans notre travail, nous avons voulu également prendre en compte toutes les complications d'origine infectieuse que nous avons nommées « infection sévère ». L'infection sévère, dans le contexte de NF, regroupait donc toute cause d'infection requérant d'emblée une prise en charge maximale. Ainsi, la définition englobait l'infection bactérienne prouvée, l'infection fongique ou l'association de signes cliniques et paracliniques évocateurs d'infection sévère même en l'absence de documentation microbiologique.

4.2. Les variables introduites dans la construction des règles de décision

Pour mesurer la profondeur de l'aplasie, facteur de risque connu d'infection sévère, plusieurs variables pouvaient être utilisées. C'était le cas notamment du taux de plaquettes, utilisé dans plusieurs règles de décision (36,37). Cependant, son interprétation était rendue difficile par un biais lié aux transfusions de culots plaquettaires. Dans notre recueil, nous n'avions pas la notion d'une éventuelle transfusion. Mais même en relevant cette donnée, il

semble difficile de connaître la proportion de plaquettes propres aux patients et donc représentant la profondeur de l'aplasie et celle liée à la transfusion. En effet, le rendement plaquettaire est imprévisible en raison de la quantité variable de plaquettes dans un culot et de l'allo immunisation fréquente chez ces patients multi transfusés (plus de 25 % des patients) (38). Il paraît donc difficile de retenir cette variable pour juger de la profondeur de l'aplasie. De même, le taux de monocytes, utilisé couramment dans la littérature (6,13), posait le problème majeur de ne pouvoir être déterminé quand le taux de leucocytes était inférieur à $500/\text{mm}^3$ (39). Dans notre étude, cette variable n'était disponible que pour 30 % des épisodes. Pour cette raison, nous n'avons pas pu inclure cette variable telle quelle. Par contre, le taux de leucocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ était également rapporté dans la littérature (32) et montrait une différence significative dans la population d'hématologie. Afin d'évaluer la profondeur de l'aplasie en se servant d'un maximum d'informations recueillies, nous avons donc créé une variable composite associant le taux de leucocytes inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou le taux de monocytes inférieur à $100/\text{mm}^3$.

Dans l'élaboration des RDC, nous avons confirmé l'amélioration du pouvoir prédictif des variables entre l'admission et à H24-H48 notamment pour les marqueurs de l'inflammation (la CRP et la PCT) et les variables indiquant la profondeur de la neutropénie (leucocytes, monocytes, plaquettes) comme cela avait déjà été décrit dans les précédents travaux lillois (21) et dans la littérature (33). En hématologie, certaines variables continues comme le taux de leucocytes devenaient significatives à H24-H48. Pour la population des tumeurs solides, la variable PCT à H24-H48 était suffisamment performante à elle seule. Mais compte tenu du risque plus faible d'infection sévère et de la moindre gravité de ces infections sévères dans cette population, nous avons décidé de construire une RDC uniquement avec les variables disponibles à l'admission pour cette population afin d'alléger le traitement des NF le plus rapidement possible. Ainsi, la prise en charge des épisodes de NF dans cette population pourrait se dérouler en deux temps. La première étape serait l'identification des patients à bas risque d'infection

sévère à l'admission en appliquant la RDC et la seconde à H24-H48 avec l'utilisation de la PCT au seuil de 0,3 ng/ml.

5. Comparaison aux autres règles

A ce jour aucune RDC publiée n'a été construite en distinguant les épisodes de NF post chimiothérapie des patients traités pour un cancer hématologique de ceux traités pour une tumeur solide. En privilégiant une excellente sensibilité de 99 % en hématologie et de 97 % pour la RDC à l'admission de la population des tumeurs solides, nous avons pu atteindre notre objectif initial de spécificité de 30 %.

La RDC lilloise regroupant les deux populations élaborée dans une étude précédente avait une sensibilité comparable de 99 % et une spécificité de 37 % (21). Cette RDC semble à première vue plus performante que la RDC que nous proposons en hématologie. Mais en évaluant sa reproductibilité sur la population d'hématologie seule, les sensibilité et spécificité de cette RDC globale étaient respectivement de 96 % et 18 %. Dans la population des patients suivis pour une tumeur solide, la spécificité était meilleure à H24-H48 (74 %) avec la PCT seule avec une sensibilité identique.

Dans la littérature, plusieurs RDC ont été élaborées mais très peu ont été validées sur une population externe de patients. Pour la majorité des RDC, seules les données à l'admission étaient recueillies (6,32). En 2002, Santolaya *et coll.* élaboraient un modèle prédictif d'infection bactérienne sévère, basé sur la présence d'une rechute de leucémie, d'une chimiothérapie récente, d'une hypotension artérielle, d'un taux de plaquettes ≤ 50 G/l et d'une CRP ≥ 90 mg/l (33). La performance de cette RDC dans leur population de construction était meilleure lorsque les variables étaient recueillies 24 heures après l'admission. La sensibilité et la spécificité de cette règle étaient respectivement de 92 % et 76 % dans la population de construction (33) mais

seulement de 67 % et 39 % dans notre population externe (18). Cependant, peut-on vraiment évaluer la reproductibilité d'une RDC quand les populations testées sont si différentes ? La RDC de Santolaya *et coll.* a été construite sur une population chilienne (37), où les protocoles de chimiothérapie, le type d'infection, la prise en charge des épisodes de NF et l'accès aux soins étaient probablement différents. En 2005, Nijhuis *et coll.* proposaient un modèle de stratification du risque d'infection bactérienne sévère basé sur la présence de signes d'infection localisée, la présence de signes de sepsis et sur le dosage de l'interleukine 8 (IL-8) avec un seuil de 60 ng/ml. Les patients étaient alors classés à bas risque, à risque moyen et à haut risque de développer une infection bactérienne sévère (40). La performance de cette RDC était excellente avec une sensibilité de 100 % (IC 95 % : 90-100) mais la spécificité n'était que de 21 %, ne permettant de proposer un allègement thérapeutique que pour un petit nombre de patients.

Dans notre étude, la PCT réalisée entre H24-H48 avait une sensibilité de 95 % et surtout une spécificité de 74 % dans la population des patients suivis pour une tumeur solide. Seul un patient ayant présenté une infection sévère selon nos critères n'était pas identifiée par le seuil à 0,3 ng/ml de la PCT entre H24-H48 faisant chuter la sensibilité à 95 %. Une validation sur un plus grand nombre de patients donnerait certainement une meilleure sensibilité. Dans la littérature, le rôle prédictif d'infection sévère de la PCT dans un contexte de NF a déjà été décrit (41,42). Une étude menée sur une population pédiatrique de patients traités pour une tumeur solide montrait qu'une PCT à l'admission supérieure à 0,12 ng/ml était prédictive d'une évolution défavorable de l'épisode de NF (41). La spécificité était alors de 64 %, et la sensibilité de 82 %. La comparaison avec notre seuil de PCT était difficile car la population concernée n'était pas la même. Dans ce centre, les patients traités pour un lymphome, y compris les lymphomes non hodgkiniens, étaient pris en compte, à la différence de notre population de tumeurs solides. De plus, la performance de la PCT s'améliorait dans notre travail entre H24-H48, et la valeur de la PCT dans cette étude n'était analysée qu'à l'admission. Par ailleurs, un

critère essentiel dans l'élaboration d'une RDC est de prendre en compte la facilité de son application. Or, un seuil de 0,12 ng/ml ne semble pas pratique, d'autant plus que les techniques de dosage de la PCT ne sont pas toutes suffisamment performantes pour interpréter des seuils aussi bas (communication personnelle du laboratoire de médecine nucléaire du CHRU de Lille).

6. Limites de l'étude

Afin de limiter les biais liés au recueil de données, une fiche standardisée identique dans les deux centres lillois était utilisée pour le recueil. Elle était composée en majorité de questions fermées, ne laissant que peu d'interprétation aux investigateurs (annexe 1). Une aide au recueil était également à disposition au dos de la fiche de recueil avec notamment les définitions des variables recueillies comme les signes de sepsis, la tachycardie interprétée selon l'âge, permettant également d'homogénéiser le recueil de données. Une information sur le recueil était donnée aux internes à chaque début de semestre afin de les sensibiliser et de limiter le biais d'inclusion. Les investigateurs remplissant les fiches avaient également à leur disposition le protocole d'étude complet.

Néanmoins, des données manquantes pour les variables prédictives d'infection sévère ne dépassaient pas 4,5 % du total des événements (permettant une analyse sur les cas complets non biaisée) à l'exception de la procalcitonine H24-H48 pour laquelle 28 % des données étaient manquantes. Ceci peut s'expliquer par plusieurs phénomènes. Premièrement, des problèmes techniques pouvaient survenir à différents niveaux (prélèvement, acheminement, manipulation au laboratoire). Deuxièmement, cet examen n'étant pas réalisé la nuit ou le week-end, les résultats n'étant alors disponibles que 24 heures plus tard, ce prélèvement ne peut être refait en cas de problème technique. Enfin, les changements des habitudes de service pouvaient expliquer que cet examen n'était plus prescrit de manière systématique pendant une période s'étalant de

février à octobre 2009. L'analyse n'a donc pu se faire pour cette variable que sur les cas complets.

Une comparaison des populations ne mettait pas en évidence de différences dans les groupes avec ou sans la donnée PCT à H24-H48. Compte tenu de ce résultat et du mécanisme des données manquantes (non lié aux résultats de la donnée), il est probable que l'analyse ne soit pas biaisée. Mais cette variable étant l'une des plus performantes pour prédire l'infection sévère lors des épisodes de NF, il serait donc intéressant d'utiliser des méthodes statistiques complémentaires comme l'imputation multiple de données pour gérer ces données manquantes le plus pertinemment possible sans perdre de puissance statistique.

7. Perspectives

7.1. Amélioration de la performance des deux règles

Afin d'améliorer la performance de nos règles de décision clinique, une autre approche par la construction d'arbres de décision est actuellement en cours. L'arbre de décision permet de modéliser une démarche diagnostique en stratifiant les différentes possibilités en fonction des résultats de chacune des étapes. Il permet pour les variables continues, à la différence de la sélection de seuils sur la courbe ROC, de tester tous les points de coupure possibles pour chacune des variables et donc d'envisager plusieurs seuils de segmentation pour une même variable. De plus, il a l'avantage d'être un outil lisible, facile à comprendre et à utiliser pour le clinicien dans sa démarche diagnostique.

Une autre possibilité pour améliorer la performance de nos règles serait d'introduire de nouvelles variables. L'ajout d'un autre marqueur de l'inflammation comme l'IL-8 pourrait être envisageable selon la disponibilité des laboratoires. En utilisant un seuil à 60 ng/ml, Miedema *et coll.* montraient que le dosage de l'IL-8 à l'admission avait à lui seul une sensibilité de 92 % et

une spécificité de 54 % pour identifier les infections bactériennes lors des épisodes de NF (43). Sa performance était améliorée entre H24-H48 avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 57 % mais l'aire sous la courbe ROC était de 0,80 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,66-0,97 (43). Pour l'instant ce marqueur ne se fait pas en pratique courante dans notre centre et n'a donc pas pu être évalué dans ce travail.

7.2. Validation de la règle

Pour suivre les standards méthodologiques de développement d'une RDC et pour pouvoir utiliser nos deux RDC en pratique clinique, une validation sur une population externe multicentrique à leur construction est nécessaire, qui permettrait ainsi d'atteindre un niveau d'évidence II selon McGinn *et coll.* (16). Les données seraient alors recueillies sur la même fiche de recueil standardisée. Puis, chacune des règles pourra être appliquée *a posteriori* sur sa population, d'hématologie ou des tumeurs solides. Un protocole multicentrique dans 27 centres français d'hémato-oncologie pédiatrique recueille actuellement des données portant sur les épisodes de NF post chimiothérapie et pourra servir à la validation externe de ces règles de décision cliniques distinctes.

7.3. Application de la règle de décision clinique

Une fois validées et donc le niveau II d'évidence selon McGinn *et coll.* atteint, les RDC pourront être appliquées en pratique clinique (16). Un groupe de patients pourra donc être identifié de manière sûre et un allègement thérapeutique pourra leur être proposé.

7.3.1. *Ce qui est fait dans d'autres centres*

Plusieurs équipes procèdent déjà à un allègement thérapeutique de la prise en charge des épisodes de NF post chimiothérapie pour les patients considérés à bas risque. Au Canada au cours d'une étude multicentrique observationnelle, Boragina *et coll.* ont rapporté les différentes modalités de prise en charge des épisodes de NF post chimiothérapie dans les centres d'hématologie pédiatrique (15). Parmi les 17 centres observés, une alternative thérapeutique à la prise en charge recommandée était rapportée dans 14 centres. La majorité proposait une prise en charge ambulatoire après une période d'observation et d'antibiothérapie parentérale de 48 à 72 heures. L'antibiothérapie était alors soit arrêtée, soit poursuivie au domicile. Quatre centres proposaient une prise en charge exclusivement ambulatoire selon certains critères d'évaluation initiaux. Ces divergences dans la prise en charge des épisodes de NF étaient également rapportées au Royaume Uni (44) et en Italie au cours d'une conférence de consensus (45). En ayant une sensibilité de 100 % mais une spécificité de 21 %, Nijhuis *et coll.* proposaient un allègement thérapeutique important avec un arrêt de l'antibiothérapie après 24 heures d'hospitalisation (40). Santolaya *et coll.*, avec une règle de décision moins sensible (92 %) mais plus spécifique (76 %), proposaient un allègement thérapeutique plus modéré mais à un plus grand nombre de patients, avec une prise en charge ambulatoire et une antibiothérapie orale après une période d'hospitalisation et d'antibiothérapie parentérale de 24 à 36h pour les patients à bas risque d'infection bactérienne sévère (46).

En France, il est probable que certains centres d'hémo-oncologie pédiatrique proposent déjà des allègements thérapeutiques. C'est déjà le cas à Lille, où l'antibiothérapie parentérale est arrêtée après 5 jours sans fièvre sous condition d'une réascension du taux de leucocytes et de l'absence de prélèvements microbiologiques positifs. Après un délai de 24 heures sans antibiothérapie et si le patient n'est pas fébrile, un retour au domicile est possible. Cette prise en charge constitue déjà un allègement thérapeutique par rapport aux recommandations, même s'il est modéré. Afin d'évaluer les modalités de prise en charge des NF en France, une enquête nationale est actuellement en cours. Ce travail a pour but de recenser les pratiques concernant la prise en charge des épisodes de NF post chimiothérapie dans les différents centres français prenant en charge des enfants atteints de cancer. Ce travail permettra de connaître l'évolution des pratiques actuelles en France par rapport aux recommandations.

L'ensemble de ces pratiques est basé sur l'expérience de chaque centre. Il paraît donc essentiel de définir les conditions requises pour bénéficier d'un allègement thérapeutique afin d'uniformiser les prises en charge des épisodes de NF à bas risque d'infection sévère.

7.3.2. Ce qu'il est possible de proposer

Pour les patients identifiés à bas risque d'infection sévère et qui rempliraient les conditions sus citées, il reste à définir les modalités de leur prise en charge.

Compte tenu des différences mises en évidence entre les deux populations, il semble pertinent de proposer une prise en charge adaptée à chacune d'elles, en tenant compte du risque infectieux et du type d'infection.

En hématologie, un allègement thérapeutique avant 24 à 48 heures d'hospitalisation semble difficile. Pour cette raison la RDC a été construite à ce temps. Après 24 à 48 heures d'hospitalisation, une alternative acceptable pourrait alors être envisagée avec une sortie après une courte hospitalisation de 24 à 48 h pour les patients à bas risque d'infection sévère. En cas de

prise en charge ambulatoire dans un second temps, l'antibiothérapie doit-elle être poursuivie ou une fenêtre thérapeutique est-elle envisageable ? Et cette antibiothérapie doit-elle être uniquement délivrée par voie parentérale, ou peut-elle être donnée par voie orale en relais ou en première intention ? Plusieurs équipes se sont intéressées à la place de l'antibiothérapie orale dans la prise en charge des épisodes de NF (47–51). Dans une méta analyse réalisée en 2011, il était démontré une efficacité similaire entre l'antibiothérapie orale et parentérale (52). Il semble également que plus la RDC est performante en termes de sensibilité, plus l'allègement peut être important. Cet allègement thérapeutique serait donc à moduler en fonction de la performance de la règle sur la population de validation externe.

Pour la population des tumeurs solides, un allègement thérapeutique plus précoce semble envisageable compte tenu du risque d'infection sévère moins important et moins grave dans cette population. Les patients identifiés à bas risque d'infection sévère avec notre règle de décision clinique à l'admission pourraient, après évaluation, bénéficier d'une prise en charge exclusivement ambulatoire. A ce jour, rares sont les équipes à le proposer (15). Avec le dosage de la PCT entre H24-H48, un grand nombre de patients, dont le score ne permettait pas une sortie dès la première évaluation, pourraient bénéficier d'une prise en charge ambulatoire dans un deuxième temps. Si une antibiothérapie était instaurée, il nous semble plus pertinent de l'adapter aux types d'infections de cette population et donc de cibler le staphylocoque coagulase négative en priorité.

Il est important de souligner qu'un allègement thérapeutique ne peut s'envisager qu'en présence de certaines conditions psychosociales et organisationnelles dont notamment l'adhésion du patient et de sa famille (15,47,48,53). Or, dans une étude menée par Sung *et coll.*, seulement 53 % des parents interrogés opteraient pour une prise en charge uniquement ambulatoire (54). Il est donc nécessaire que la règle de décision clinique soit validée en multicentrique garantissant

sa sécurité et sa reproductibilité afin d'obtenir l'adhésion des patients, de leur famille et du personnel soignant.

7.3.3. *Impact de l'allègement thérapeutique*

Un aspect important associé à l'allègement thérapeutique est d'évaluer son retentissement sur la qualité de vie du patient et de son environnement familial. Au moyen d'une échelle visuelle, Cheng *et coll.* démontraient qu'une prise en charge ambulatoire était associée à une meilleure qualité de vie, malgré une préférence marquée des parents à une prise en charge exclusivement hospitalière (9). Ce refus d'une prise en charge ambulatoire était en partie expliqué par l'appréhension des parents à gérer seuls au domicile l'épisode de NF.

La prise en charge des épisodes de NF, deuxième cause d'hospitalisation dans les services d'hémo oncologie pédiatrique, est associée à un coût important en termes de dépenses publiques. Plusieurs études ont rapporté le bénéfice économique attendu d'une prise en charge exclusivement ambulatoire (10,52).

Une fois les règles validées sur une large population et l'allègement thérapeutique défini, une étude d'impact devra être effectuée afin d'estimer le gain en termes de qualité de vie et de dépenses publiques et atteindre le niveau d'évidence I selon McGinn *et coll.* (16).

V. Conclusion

Dans cette étude, deux RDC ont été élaborées en séparant les populations d'hématologie et de tumeurs solides afin de distinguer de façon plus adaptée les épisodes de NF post chimiothérapie à bas risque d'infection sévère. Dans la population d'hématologie, la RDC a une sensibilité de 99 % et une spécificité de 30 %. Dans la population des patients suivis pour une tumeur solide, la RDC à l'admission a une sensibilité de 97 % et une spécificité de 28 %. L'excellente performance de la PCT réalisée à H24-H48 au seuil de 0,3 ng/ml, avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 74 %, dans cette population permettrait d'alléger secondairement le traitement des épisodes de NF restants.

La performance de ces deux RDC peut probablement encore être améliorée. Une analyse statistique complémentaire est donc en cours, avec notamment la construction d'arbres de décision clinique.

Une validation multicentrique prospective nationale, mise en place dans 27 centres français, permettra d'évaluer leur reproductibilité et d'attendre ainsi un niveau II d'évidence, condition préalable à leur utilisation en pratique quotidienne. Une étude sur l'impact médico-économique ainsi que sur le bénéfice en termes de qualité de vie pour le patient et sa famille sera réalisée dans un deuxième temps.

Les modalités de l'allègement thérapeutique pour les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère devront être définies en fonction des performances et de la reproductibilité de ces RDC et validées par la société française des cancers de l'enfant et donc par les différentes équipes d'hémo-oncologie pédiatrique françaises.

VI. Bibliographie

1. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Coebergh JWW. Cancer in children and adolescents in Europe: developments over 20 years and future challenges. *Eur. J. Cancer.* 2006;42:2183-90.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1323-32.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34:730-51.
4. Viscoli C. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur. J. Cancer.* 2002;38:82-87.
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. 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
7. 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
8. Cattaneo C, Casari S, Bracchi F, Signorini L, Ravizzola G, Borlenghi E, et al. Recent increase in enterococci, viridans streptococci, *Pseudomonas* spp. and multiresistant strains among haematological patients, with a negative impact on outcome. Results of a 3-year surveillance study at a single institution. *Scand. J. Infect. Dis.* 2010;42:324-32
9. 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;105:606-11
10. 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;6:158-66
11. 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
12. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27:538-43

13. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 1996;14:919-24
14. Ammann RA, Simon A, de Bont ESJM. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:244-7
15. 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
16. 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
17. Ahn S, Lee Y-S, Chun Y-H, Kwon I-H, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011;19:1151-8
18. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:662-7
19. Garnier N, Dubos F, Macher E, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, et al. Neutropénies fébriles post-chimiothérapies: identification des variables prédictives d'infection sévère. Congrès SFP. Paris; 2010 juin
20. 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
21. 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, Lille; 2011 juin
22. 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
23. 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;48:673-7
24. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8
25. Scheinemann K, Ethier M-C, Dupuis LL, Richardson SE, Doyle J, Allen U, et al. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer.* 2010;18:913-9

26. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34:7-14
27. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer.* 1996;77:791-8
28. 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
29. Burdach SEG, Müschenich M, Josephs W, Frisch J, Schulz G, Jürgens H, et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. Results of a prospective randomized study. *Cancer.* 1995;76:510-6
30. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Archives of Medical Research.* 2000;31:388-92
31. Günther G, Björkholm M, Björklind A, Engervall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia. A retrospective study of causative agents and their resistance profile. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991;23:589-98
32. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23:61-7
33. 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
34. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, 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
35. 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
36. 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;30:114-119
37. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3415-21
38. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao K-J, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood.* 2005;105:4106-14

39. Burchert-Graeve M, Kock R. Automated leucocyte differentials in 292 patients with leucopenia: an evaluation of the Abbott CELL-DYN 3500 (CD3500) haematology analyser. *Clin Lab Haematol.* 1996;18:253-9
40. Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SMG, Gietema JA, van der Graaf WTA, Groen HJM, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7437-44
41. Semeraro M, Thomée C, Rolland E, Le Deley MC, Rosselini D, Troalen F, et al. A predictor of unfavourable outcome in neutropenic paediatric patients presenting with fever of unknown origin. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:284-90
42. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007;29:107-11
43. Miedema KGE, de Bont ESJM, Elferink RFMO, van Vliet MJ, Nijhuis CSMO, Kamps WA, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011;19:1593-600
44. 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
45. Ziino O, Tucci F, Rossi MR. Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Rep.* 2011;3:e8
46. 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
47. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer.* 2000;88:1710-4
48. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:4129-34
49. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer.* 2003 ;97:1775-80
50. Ammann RA. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer.* 2004;100:1547-1548
51. Petrilli A, Altruda Carlesse F, Alberto Pires Pereira C. Oral gatifloxacin in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:682-6

52. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2011;22:2358-65
53. Quezada G, Sunderland T, Chan KW, Rolston K, Mullen CA. Medical and non-medical barriers to outpatient treatment of fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:273-7
54. 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

VII. Annexes

MEYRAN Déborah

Date de soutenance : 20 septembre 2012

Titre : Risque d'infection sévère dans les neutropénies fébriles de l'enfant : construction de règles de décision en séparant les populations de cancers hématologiques et de tumeurs solides

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES de Pédiatrie

Mots clés : neutropénie fébrile, cancer hématologique, tumeur solide, enfant, infection sévère

Résumé :

Contexte : Les épisodes de neutropénie fébrile (NF) post chimiothérapie nécessitent d'après les recommandations actuelles une hospitalisation immédiate et une antibiothérapie intraveineuse large spectre poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie. Or, une infection sévère ne survient que dans un quart des épisodes. Une différence quantitative et qualitative était mise en évidence entre les infections sévères des patients d'hématologie et de ceux suivis pour une tumeur solide. A ce jour, aucune règle de décision clinique (RDC) pour distinguer les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère n'a été construite en séparant ces deux populations.

Objectifs : L'objectif de cette étude était de construire deux RDC pour différencier les épisodes de NF post chimiothérapie à bas risque d'infection sévère en séparant la population suivie pour une tumeur solide de celle d'hématologie.

Matériels et méthodes : Entre février 2009 et octobre 2011, tous les épisodes consécutifs de NF post chimiothérapie ont été recueillis prospectivement chez les patients de 0 à 18 ans traités pour un cancer. Toutes les analyses ont été faites en séparant les populations d'hématologie et de tumeurs solides. Pour les variables continues, les meilleurs seuils ont été choisis puis les variables statistiquement significatives en analyse univariée étaient introduites dans un modèle multivarié. Les RDC étaient construites à partir ce modèle.

Résultats : 446 épisodes de NF ont été recueillis chez 205 enfants. La proportion d'infection sévère dans les épisodes de NF était de 30 % en hématologie et de 13 % pour les patients suivis pour une tumeur solide. La RDC d'hématologie associant l'âge ≥ 9 ans, la fièvre $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$ entre H24-H48, les leucocytes $< 500/\text{mm}^3$ ou monocytes $< 100/\text{mm}^3$ entre H24-H48, la CRP ≥ 40 mg/ml entre H24-H48 et la PCT $\geq 0,5$ ng/ml entre H24-H48 avait une sensibilité de 99 % (IC 95 % : 93-100) et une spécificité de 30 % (IC 95 % : 24-37). Dans la population des tumeurs solides, une variable seule, la PCT $\geq 0,3$ ng/ml entre H24-H48, avait une sensibilité de 95 % (IC 95 % : 75-99) et une spécificité de 74 % (IC 95 % : 65-81).

Conclusion : Ce travail a permis d'élaborer des RDC distinctes pour les populations d'hématologie et de tumeurs solides. Une validation multicentrique prospective nationale, mise en place dans 26 centres français, permettra d'évaluer leur reproductibilité. En cas de validation complète, une utilisation en pratique quotidienne pourrait permettre d'alléger la prise en charge des épisodes de NF à bas risque d'infection sévère en prenant en compte les différences entre les populations d'hématologie et de tumeurs solides.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur A. Martinot,

Assesseurs : Monsieur le Professeur S. Leteurre,
Monsieur le Docteur F. Dubos,
Madame le Docteur B. Nelken,

Directeur de thèse Madame le Docteur M. Delebarre