



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE-LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

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

**QUELLE EST LA PRISE EN CHARGE REELLE DES NEUTROPENIES
FEBRILES POST-CHIMIOOTHERAPIE DE L'ENFANT ?
RESULTATS D'UNE ENQUETE NATIONALE FRANÇAISE**

**Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2013
Par Aude TIPHAINE**

Jury

Président :	Monsieur le Professeur Alain Martinot
Assesseurs :	Madame le Professeur Karine Faure Monsieur le Docteur François Dubos Monsieur le Docteur Pierre Leblond
Directrice de thèse :	Madame le Docteur Mathilde Delebarre

« La vie est un combat où la tristesse entraîne la défaite »

Proverbe vietnamien

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	3
II. MATERIELS ET METHODES	7
1. Type d'étude	7
2. Données recueillies : contenu du questionnaire.....	7
2.1. Données démographiques	7
2.2. Définitions.....	8
2.3. Prise en charge initiale	8
2.4. Modalités du traitement anti-infectieux probabiliste initial.....	8
2.5. Procédure d'arrêt du traitement anti-infectieux en l'absence d'infection documentée	9
2.6. Sortie d'hospitalisation en cas de neutropénie fébrile sans documentation.....	9
2.7. Protocole	10
3. Modalité de diffusion de l'enquête.....	10
4. Définitions	11
5. Analyses des données	12
III. RESULTATS.....	13
1. Taux de réponse.....	13
2. Activité	13
2.1. Type de recrutement.....	14
2.2. Nombre d'épisode de neutropénie fébrile	14
3. Définitions	14
3.1. La neutropénie.....	14
3.2. La fièvre	15
4. Prise en charge initiale.....	16
4.1. Marqueurs de l'inflammation.....	16
4.2. Bilan bactériologique	17
4.3. Bilan radiologique.....	18
5. Antibiothérapie initiale lors d'un épisode de NF sans point d'appel clinique.....	18
5.1. Généralités	18
5.2. Les différentes combinaisons d'antibiothérapie	21
5.3. Mono-antibiothérapie initiale.....	24
5.3.1. Généralités.....	24
5.3.2. Indications de prescription d'une mono-antibiothérapie initiale.....	24
5.4. Bi-antibiothérapie initiale	25
5.4.1. Généralités.....	25
5.4.2. Indications de prescription d'une bi-antibiothérapie initiale.....	26
5.5. Triple antibiothérapie initiale.....	27
5.5.1. Généralités.....	27
5.5.2. Indications de prescription d'une triple antibiothérapie initiale.....	27
5.6. Conclusion sur l'antibiothérapie initiale	28

6. Modification de l'antibiothérapie en cas de fièvre persistante	28
6.1. Généralités	29
6.1.1. Les glycopeptides	29
6.1.2. Les antifongiques	29
6.2. Evolution et adaptation de l'antibiothérapie en fonction du temps	30
6.2.1. Persistance de la fièvre à 48 heures	30
6.2.2. Persistance de la fièvre à 72 heures	30
6.2.3. Persistance de la fièvre à 96 heures	31
6.2.4. Persistance de la fièvre à 120 heures	31
7. L'allègement thérapeutique	34
7.1. Caractérisation des centres concernés par l'allègement thérapeutique	35
7.1.1. Recrutement	35
7.1.2. Identification du risque infectieux	35
7.2. Critères autorisant un allègement thérapeutique	36
7.3. Modalités de l'allègement thérapeutique	38
7.4. Comparaison des centres allégeant le traitement avec les autres	41
8. Résumé des différentes prises en charge d'un épisode de neutropénie fébrile.....	42
IV. DISCUSSION	44
1. Principaux résultats	44
2. Première enquête française sur la prise en charge des neutropénies fébriles	45
3. Limites	46
4. Replacer l'étude au niveau international.....	48
5. Vers une homogénéisation des pratiques ?	50
5.1. La prise en charge initiale	50
5.2. En cas de fièvre persistante	53
5.3. Les antifongiques	54
5.4. L'allègement thérapeutique.....	54
5.5. Les antibiothérapies utilisées	56
6. Ces recommandations internationales sont-elle applicables en France ?	57
7. Comment appliquer ces dernières recommandations en France ?	59
8. La stratification du risque infectieux : un outil indispensable.....	59
V. CONCLUSION.....	62
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	63
VII. ANNEXES	68

I. INTRODUCTION

Chaque année en France, environ 1700 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chez l'enfant [1]. Les protocoles de traitements ont évolué ces dernières années vers une intensification thérapeutique qui, associée à l'amélioration des soins de support, a permis d'atteindre un taux actuel de survie à 5 ans supérieur à 70 %, tous cancers confondus [2]. Cette intensification thérapeutique est à l'origine d'une augmentation du nombre et de la durée des neutropénies, principaux facteurs de risque de complications infectieuses chez l'enfant traité pour un cancer [3]. Les épisodes de neutropénie fébrile (NF) sont ainsi l'une des complications les plus fréquentes chez l'enfant traité par chimiothérapie [4] et représentent la deuxième cause d'hospitalisation dans les services d'oncologie et d'hématologie pédiatrique.

La prise en charge d'un épisode de NF, proposée en 2002 par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant (SFCE), [5] consiste en une hospitalisation systématique immédiate avec isolement protecteur associée à une antibiothérapie à large spectre parentérale précoce, poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie. Ces recommandations internationalement admises depuis plus de 40 ans [4,6] ont été à l'origine d'une réduction de la mortalité liée aux complications infectieuses qui est actuellement de l'ordre de 0,4 à 1 % [7–9]. Ce traitement intensif systématique a cependant des conséquences délétères. L'antibiothérapie à large spectre, prolongée et répétée favorise l'émergence de résistances aux antimicrobiens [10,11]. Les nombreuses hospitalisations augmentent le risque d'infections nosocomiales, altèrent la qualité de la vie de l'enfant et de sa famille et génèrent un coût important en terme de santé publique [12,13]. Or, les infections virales sans gravité sont fréquentes chez l'enfant et l'infection n'est sévère que dans 10 à 25 % des cas de NF [14,15]. De plus, la plupart des enfants restent asymptomatiques au cours de la prise en charge de l'épisode de NF. De

INTRODUCTION

nombreuses équipes ont donc cherché à distinguer les patients à haut risque d'infection sévère des patients à faible risque infectieux, afin de pouvoir adapter et alléger secondairement la prise en charge des épisodes à bas risque infectieux. En oncologie adulte, plusieurs travaux ont cherché à isoler un groupe de patients pouvant recevoir un traitement allégé [16,17]. Les différences majeures avec la population pédiatrique ne permettent cependant pas une extrapolation des pratiques. Les disparités ne concernent pas seulement les types de cancers ou l'intensité des traitements [18]. En effet, une étude conduite par l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), entre 1986 et 1994, sur une population mixte, adulte et pédiatrique, montrait des différences, non seulement en termes d'épidémiologie des infections, mais également d'évolution des épisodes de NF. Les enfants, comparés aux adultes, avaient un meilleur taux de réponse aux traitements empiriques par antibiothérapie, une durée de fièvre plus courte, moins d'effets secondaires et un taux de survie global plus élevé [19]. Tous ces éléments ne permettent donc pas d'appliquer les différents travaux et les recommandations de la population adulte à la population pédiatrique.

Il existe peu de revues systématisées de la littérature sur la prise en charge des NF en pédiatrie. En effet, au cours des dix dernières années, seules trois études concernaient une revue de la littérature exclusivement pédiatrique [20–22] et deux études concernaient une population mixte, adulte et pédiatrique [23,24]. Ces études mettaient en évidence l'utilisation d'un allègement thérapeutique mais les niveaux de preuve étaient insuffisants pour pouvoir proposer des recommandations.

En 2012, un groupe d'experts international, composé de pédiatres oncologues et d'infectiologues, a établi des recommandations pour la prise en charge d'un épisode de NF [25]. Ces recommandations sont, pour la première fois, ciblées sur la population pédiatrique. Elles préconisent un allègement thérapeutique dès le début de l'épisode de NF en distinguant

INTRODUCTION

un groupe à haut risque infectieux et un groupe à bas risque infectieux. De plus, en contexte d'apyrexie, un arrêt plus précoce de l'antibiothérapie est également recommandé, avec des paramètres différents en fonction de chaque groupe infectieux [25].

L'absence de recommandation pédiatrique, jusque fin 2012, a probablement été à l'origine d'une disparité de prise en charge au niveau international mais également au niveau national comme le montrent les études réalisées au Canada [26], en Italie [27], en Australie [28] ou encore en Angleterre [29]. En effet, plusieurs centres proposaient déjà une alternative thérapeutique pour une population d'enfants identifiée comme à bas risque de complications infectieuses avec une grande différence de prise en charge entre les différents centres d'un même pays.

A l'heure actuelle, la variabilité de prise en charge d'un épisode de NF entre les différents centres français n'a pas encore été étudiée. Avant de chercher à homogénéiser les pratiques, il est en effet important de connaître les éventuelles disparités de prise en charge. Il est probable qu'un même épisode de NF ne soit pas traité de la même façon sur le territoire national au vu de la disparité constatée dans d'autres pays. Certains centres proposent-ils déjà des allègements thérapeutiques ? Si oui, selon quels critères ?

INTRODUCTION

L'objectif de ce travail était de réaliser une enquête nationale, dans les centres de références d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatrique français, à propos des modalités de traitement d'un épisode de NF post-chimiothérapie, dans le but d'identifier les points communs et les différences notables dans leur prise en charge. Les objectifs secondaires étaient de connaître les variations de prise en charge anti-infectieuse probabiliste et de mettre en évidence l'existence d'allègements thérapeutiques par rapport aux recommandations admises depuis 40 ans. Ce travail était une étude préliminaire indispensable pour travailler dans un second temps à une homogénéisation des pratiques en France concernant la prise en charge d'un épisode de NF post-chimiothérapie en pédiatrie.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une enquête descriptive nationale réalisée en France d'août 2012 à juin 2013. Tous les centres français de référence en oncologie et hématologie pédiatrique ont été sollicités par l'intermédiaire de la SFCE. Un questionnaire comprenant trois pages était rempli par centre.

2. Données recueillies : contenu du questionnaire

Le questionnaire comportait 184 items répartis au sein de sept paragraphes. Il était accompagné d'une lettre motivant l'objectif de cette enquête et d'une fiche explicative, d'aide au remplissage. Le questionnaire est présenté en annexe 1.

2.1. Données démographiques

Les données démographiques permettant d'évaluer l'activité et le recrutement de chaque service étaient les suivantes :

- le nombre de médecins équivalent temps plein dans le service, le nombre de médecins par service ayant une fonction universitaire (chef de clinique assistant (CCA), Maître de conférence des Universités praticien hospitalier (MCUPH), praticien hospitalier Professeur des Universités (PUPH)).
- le nombre total de lits d'hospitalisation,
- le type de recrutement (leucémie, lymphome, tumeurs solides) avec le nombre de diagnostic par an pour chaque type de tumeurs,
- l'activité d'autogreffe ou d'allogreffe dans le service,
- le nombre moyen d'épisode de NF par an dont le pourcentage d'infections sévères et la proportion de documentation des infections sévères en fonction des familles de germes.

2.2. Définitions

Les définitions demandées étaient celles de la neutropénie, de la température et les modalités de la prise de température.

2.3. Prise en charge initiale

Dans ce paragraphe, l'objectif était de connaître les modalités de prise en charge initiale d'un épisode de NF concernant à la fois le lieu de prise en charge et le type de prélèvement.

Les items étaient les suivants :

- l'hospitalisation systématique au stade de neutropénie sans fièvre ou non,
- le type de secteur d'hospitalisation (protégé et/ou spécialisé),
- le bilan biologique systématique réalisé à l'entrée :
 - marqueurs de l'inflammation : CRP, PCT, vitesse de sédimentation (VS), fibrinogène, autre
 - bilan bactériologique :
 - hémoculture sur cathéter central et/ou sur voie veineuse périphérique
 - examen cytbactériologique des crachats (ECBC)
 - examen cytbactériologique des urines (ECBU)
 - prélèvement de selle ou de gorge
- la réalisation d'une radiographie thoracique

2.4. Modalités du traitement anti-infectieux probabiliste initial

L'objectif était de connaître les différences et les critères retenus lorsque le traitement anti-infectieux n'était pas identique pour chaque épisode de NF, sous forme d'une question ouverte.

Un tableau permettait de recueillir le traitement anti-infectieux prescrit initialement,

puis en cas de fièvre persistante, en cas de documentation, et en cas de point d'appel clinique. Pour chaque traitement anti-infectieux, la posologie, la fréquence et les modalités d'administration étaient recueillies. L'utilisation d'une décontamination digestive ou d'une prophylaxie anti-infectieuse était relevée.

2.5. Procédure d'arrêt du traitement anti-infectieux en l'absence d'infection documentée

Ce paragraphe avait pour objectif de savoir si la procédure d'arrêt du traitement anti-infectieux s'effectuait uniquement à la sortie d'aplasie.

Si le traitement pouvait être arrêté avant la sortie d'aplasie, les critères utilisés étaient relevés, notamment :

- l'apyrexie,
- le taux de leucocytes,
- le taux de polynucléaires neutrophiles,
- le taux de monocytes,
- le taux de plaquettes,
- les marqueurs de l'inflammation.

2.6. Sortie d'hospitalisation en cas de neutropénie fébrile sans documentation

L'objectif était de savoir si la sortie d'hospitalisation sans sortie d'aplasie était possible.

Si des critères l'autorisaient, ils étaient relevés, notamment :

- le type de cancer,
- le type de chimiothérapie,
- les antécédents infectieux du patient,
- la biologie.

Les items permettant de connaître les modalités du retour à domicile étaient demandés :

- retour autorisé dès l'arrêt du traitement anti-infectieux,
- retour autorisé après une période de surveillance après l'arrêt des antibiotiques,
- retour autorisé sous antibiothérapie à domicile, par voie intraveineuse ou par voie orale.

2.7. Protocole

La présence ou non d'un protocole concernant la prise en charge d'un épisode de NF était recueillie. Si le centre acceptait, le protocole nous était adressé pour être étudié en complément du questionnaire.

3. Modalité de diffusion de l'enquête

Le questionnaire (trois pages et une page d'aide au remplissage) était envoyé par courrier électronique aux 30 centres d'onco-hématologie pédiatriques accompagné d'une lettre expliquant l'objectif de cette enquête.

Le premier envoi s'adressait à tous les centres et était effectué par l'intermédiaire de la SFCE.

Les centres participant au protocole multicentrique concernant la validation d'une règle de décision clinique pour des NF (27 centres) étaient contactés grâce à ce protocole. Les trois centres n'y participant pas étaient contactés par courrier électronique individuel.

Au bout de six semaines, un nouvel envoi était réalisé par courrier électronique aux centres qui n'avaient pas répondu.

Six semaines après le premier rappel, un nouvel envoi était réalisé par courrier électronique, accompagné d'un courrier postal individuel dans la semaine suivant l'envoi.

Les centres n'ayant pas répondu aux différents envois étaient contactés par téléphone.

Les personnes contactées dans un premier temps, par courrier électronique et/ou individuel étaient les référents infectieux de chaque service d'oncologie pédiatrique. Lors des relances suivantes, la personne contactée pouvait être un autre membre du service.

Lorsque certaines réponses n'étaient pas comprises ou discordantes par rapport au protocole du service, les médecins ont été contactés par courrier électronique ou par téléphone, concernant des questions précises, permettant de mieux appréhender les pratiques propres à chaque service.

4. Définitions

❖ L'infection sévère :

Dans les précédents travaux lillois [30–32], l'infection sévère était définie, dans un contexte de NF, 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 possible, probable ou prouvée selon les critères de l'IFICG (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC [33]. Elle pouvait également être 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 sepsis grave ou un choc septique, une infection localisée à haut risque de dissémination locale ou générale comme une cellulite, une appendicite, une pneumopathie) [34]. Cette définition était celle du protocole de

validation d'une règle de décision clinique (RDC) auquel 27 centres participaient, et avait été diffusée lors de cette étude pour recueillir la proportion d'infections sévères parmi les épisodes de NF.

❖ L'allègement thérapeutique :

La définition de l'allègement thérapeutique dans cette étude correspondait à une sortie précoce d'hospitalisation avec la même antibiothérapie et/ou à une modification de l'antibiothérapie, avant la sortie d'aplasie. Cette modification pouvait correspondre soit à un passage per os de l'antibiothérapie soit à une diminution du spectre antibactérien, soit à un arrêt de l'antibiothérapie, combiné ou non à une sortie précoce d'hospitalisation.

5. Analyses des données

Les moyennes étaient suivies de l'écart-type (\pm) et les médianes étaient suivies des valeurs minimales et des valeurs maximales [min ; max] de l'échantillon concerné.

Un test non paramétrique de Mann Whitney était réalisé pour comparer les médianes compte tenu des petits effectifs et de l'absence de normalité de distribution des variables.

Les logiciels de statistique utilisés étaient Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15 et Excel version 2008.

III. RESULTATS

1. Taux de réponse

Tous les centres de référence de prise en charge des cancers de l'enfant (centres reconnus par la SFCE) ont participé à cette enquête. En moyenne 88 % (± 10) des items du questionnaire étaient renseignés avec un taux médian à 90 % [min 62 % - max 98 %]. Selon les paragraphes, le taux moyen d'items renseignés variait de 78 % pour le premier paragraphe à 100 % pour les paragraphes 2 et 4a.

Vingt-trois des 30 centres avaient un protocole de prise en charge des NF. Dix-huit centres nous l'ont fait parvenir.

2. Activité

Ce paragraphe correspondant aux données épidémiologiques avait en moyenne 78 % d'items renseignés.

Le nombre de médecin équivalent temps plein était en moyenne de 5,6 par service (± 3) avec une médiane à 5 [min 2 - max 16]. Le nombre moyen de médecin ayant une fonction universitaire était de 1,8 ($\pm 1,6$) avec une médiane à 1,5 [min 0 - max 5]. Le nombre moyen de CCA par service était de 1,1 ($\pm 0,92$) avec une médiane à 1 [min 0 - max 3]. Le nombre moyen de PUPH était de 0,8 ($\pm 0,8$) avec une médiane à 1 [min 0 - max 3].

Le nombre moyen de nouveaux diagnostics par an et par service était de 62,1 ($\pm 33,7$) avec une médiane à 57,5 [min 20 - max 145].

Il existait en moyenne 17 lits d'hospitalisation par service (± 10) avec une médiane à 14,5 lits [min 6 - max 40].

2.1. Type de recrutement

Deux centres avaient exclusivement un recrutement d'hématologie maligne. Trois centres avaient un recrutement de tumeurs solides dont deux centres prenaient en charge également les enfants atteints de lymphome sans autre type d'affection hématologique maligne. Vingt-cinq centres avaient une activité mixte.

L'autogreffe était pratiquée dans 26 centres. L'allogreffe était pratiquée dans 14 centres.

2.2. Nombre d'épisode de neutropénie fébrile

Le nombre annuel de NF, le plus souvent estimé par les médecins des différents services, était en moyenne de 98 (\pm 58) épisodes par an, avec une médiane à 90 [min 20- max 230]. Ce nombre était, dans la majorité des cas, une estimation des cliniciens avec un taux de réponse à cet item de 57 %.

Au sein de ces épisodes de NF, la proportion estimée d'infection sévère était en moyenne de 20 % (\pm 14), avec une médiane à 14 % [min 5-max 60] ; au sein desquelles la proportion moyenne de germe de type cocci Gram positif, de bacilles Gram négatif et d'infection fongique était respectivement de 50 %, de 34 % et de 8 %. Ces proportions pouvaient également être une estimation des cliniciens. Le taux de réponse était de 57 % pour la proportion d'infection sévère et de 50 % pour chaque proportion d'infections documentées.

3. Définitions

Ce paragraphe, correspondant aux définitions de la neutropénie et de la fièvre utilisées dans les différents centres, avait un taux moyen de 100 % d'items renseignés.

3.1. La neutropénie

Le seuil de polynucléaires neutrophiles ou de leucocytes permettant de définir la neutropénie était variable d'un centre à l'autre (tableau I).

Tableau I : Comparaison des différentes définitions de la neutropénie en fonction des centres

Taux de leucocytes	Nombre de centres
< 500 PNN/mm ³	18
< 500 PNN/mm ³ ou <1000 PNN/mm ³ en phase descendante	10
<i>Autres :</i> < 1000 leucocytes/mm ³	2

PNN : polynucléaires neutrophiles

3.2. La fièvre

Vingt-cinq centres mesuraient la température par technique axillaire et 14 centres par technique auriculaire. Parmi ces centres, neuf centres utilisaient les deux techniques et deux centres utilisaient également la voie rectale.

La définition de la fièvre était également variable entre les différents centres (tableau II).

Une température supérieure ou égale à 38,5°C ou inférieure ou égale à 35,5°C était toujours considérée comme de la fièvre.

Tableau II : Comparaison des différentes définitions de la fièvre en fonction des centres

Seuil de température	Nombre de centres
$\geq 38^{\circ}\text{C}$ <i>ou</i> $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises <i>sur une période de temps de 1 heure</i>	1 1
$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ <i>ou</i> $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises <i>sur une période de temps de 1 heure</i>	4 2
	<i>6 heures</i> 1
	<i>8 heures</i> 1
$\geq 38,4^{\circ}\text{C}$ <i>ou</i> $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises <i>sur une période de temps de 1 heure</i>	1 1
$\geq 38^{\circ},5\text{C}$ <i>ou</i> $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises <i>sur une période de temps de 1 heure</i>	24 12
	<i>2 heures</i> 7
	<i>6 heures</i> 2
	<i>24 heures</i> 3

4. Prise en charge initiale

Le paragraphe concernant les différents examens prescrits lors de la prise en charge initiale avait en moyenne 100 % d'items renseignés.

Le type de bilan systématique effectué à chaque épisode de NF était demandé. Celui-ci ne considérait pas les différents prélèvements orientés par un point d'appel clinique.

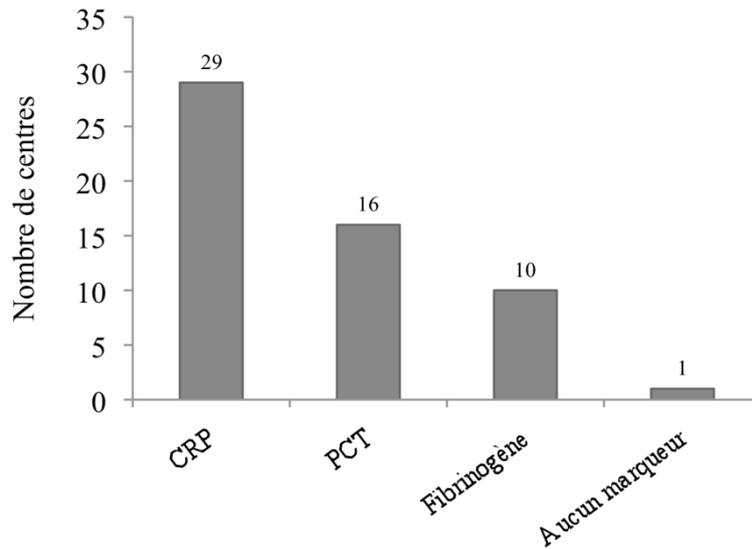
4.1. Marqueurs de l'inflammation

La figure 1 représente le nombre de centres utilisant les différents marqueurs de l'inflammation.

Aucun des centres n'utilisait la VS ou un marqueur non proposé dans le questionnaire.

Un centre se distinguait par l'absence de prescription de marqueur inflammatoire.

RESULTATS



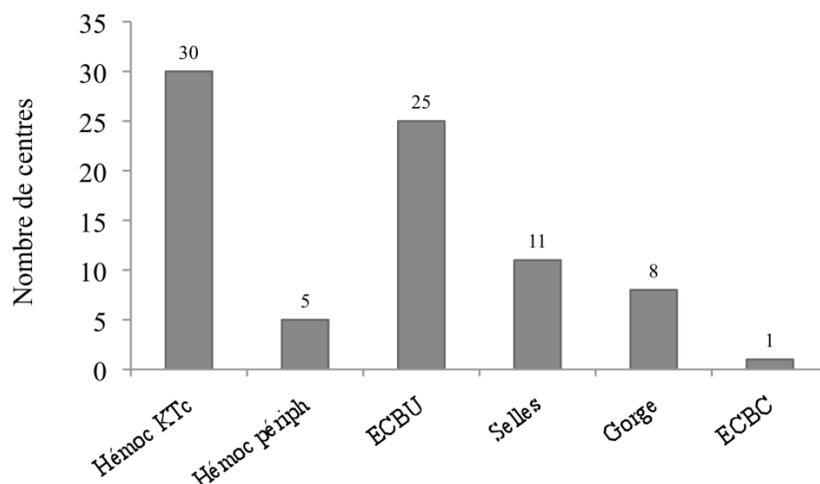
CRP : C Reactive Protein ; PCT : procalcitonine

Figure 1 : Nombre de centres prescrivant les différents marqueurs de l'inflammation lors du bilan initial d'un épisode de neutropénie fébrile.

4.2. Bilan bactériologique

Tous les centres effectuaient au minimum une hémoculture, au niveau du cathéter central, avant de débiter l'antibiothérapie probabiliste. D'autres prélèvements microbiologiques pouvaient être prescrits systématiquement par certains centres (figure 2).

RESULTATS



HémoC KTc : hémoculture prélevée au niveau du cathéter central ; HémoC périph : hémoculture prélevée sur une veine périphérique ; ECBU : examen cyto bactériologique des urines ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats

Figure 2 : Nombre de centres prescrivant les différents prélèvements microbiologiques lors du bilan initial d'un épisode de neutropénie fébrile.

4.3. Bilan radiologique

Cinq centres prescrivaient une radiographie thoracique systématiquement lors de la prise en charge initiale.

5. Antibiothérapie initiale lors d'un épisode de neutropénie fébrile sans point d'appel clinique

5.1. Généralités

Pour ce paragraphe, l'objectif était de connaître l'antibiothérapie utilisée de manière probabiliste, en moyenne 100 % des items étaient renseignés. Les associations d'antibiothérapie prescrites en cas de point d'appel clinique, en cas de sepsis sévère, ou dans les suites d'une auto ou d'une allogreffe n'étaient pas considérées dans cette enquête. De même, les antibiotiques adaptés aux antécédents infectieux du patient (tel qu'un portage de

RESULTATS

bactérie multirésistante) n'étaient pas pris en compte.

- Dix-neuf centres proposaient la même antibiothérapie probabiliste pour tous les épisodes de NF sans distinguer le risque infectieux.

- Parmi les 11 centres ne proposant pas la même attitude thérapeutique :

➤ Sept centres proposaient une antibiothérapie différente en fonction de l'attribution initiale à l'enfant d'un bas ou d'un haut risque infectieux pour l'épisode de NF.

Parmi ces centres, un centre distinguait trois groupes de risque (bas, haut et très haut) et utilisait trois combinaisons d'antibiothérapie différentes.

Six centres avaient un recrutement mixte et un centre avait uniquement un recrutement d'hématologie maligne.

Un centre ne précisait pas les critères permettant de classer le patient comme à bas risque infectieux. Le tableau III montre les différents critères permettant de distinguer un patient comme à bas risque infectieux pour ces six centres (centres de 1 à 6).

➤ Un centre proposait une antibiothérapie différente pour les tumeurs solides et les hémopathies malignes (tableau III).

➤ Deux centres proposaient une antibiothérapie pour le premier épisode de NF (adaptée à l'écologie du domicile) puis une antibiothérapie différente à partir du deuxième épisode de NF (adaptée à l'écologie hospitalière). Ces derniers étaient dans la même région (tableau III).

Nous avons considéré pour la suite de notre enquête que ces deux derniers critères équivalaient à la distinction d'un bas risque infectieux (tumeurs solides pour un centre et premier épisode de NF pour l'autre) et d'un haut risque infectieux (hémopathie maligne pour un centre et à partir du deuxième épisode de NF pour l'autre).

Il existait dix centres qui distinguaient le risque infectieux lors de la prise en charge initiale (neuf centres avec deux niveaux de risque et un centre avec trois niveaux).

➤ Un centre proposait une antibiothérapie différente en fonction de l'âge de l'enfant avec

RESULTATS

un seuil à 12 ans (tableau III).

Tableau III : Comparaison des différents critères utilisés par dix des onze centres ne proposant pas la même antibiothérapie lors de l'évaluation initiale d'un épisode de neutropénie fébrile

	1	2	3	4	5	6	7*	8*	9*	10
Type de tumeur	✓	✓			✓	✓	✓			
Age du patient										
1 an		✓								
12 ans										✓
Neutropénie										
Attendue <7-10 jours	✓	✓	✓	✓	✓					
PNN > 100/mm ³		✓								
1^{er} ou n^{ième} épisode de NF								✓	✓	
Autres										
Patients non hospitalisés				✓	✓					
Fiabilité des parents				✓						

PNN : polynucléaires neutrophiles

** centre utilisant des critères considérés dans notre étude comme une distinction du risque infectieux mais non appelés bas/haut risque par ces centres*

Les alternatives thérapeutiques des onze centres ne proposant pas la même antibiothérapie pour tous les épisodes de NF sont exposées dans le tableau IV.

Tableau IV : Comparaison des combinaisons d'antibiotiques proposées pour les onze centres ne proposant pas initialement la même antibiothérapie à tous les épisodes de neutropénie fébrile

Groupe à bas risque	Groupe à haut risque
Ceftriaxone	Tazo.
Ceftriaxone	Ceftazidime + A.
Ceftriaxone + A.	Ceftazidime + A.
Ceftriaxone + A.	Ceftazidime + A. + Gp.
Tazo.	Ceftazidime
Tazo.	Tazo. + A.
Ceftriaxone + A. + Gp.	Tazo. ou Pipé + A. + Gp*
Tumeurs Solides	Hémopathies malignes
Ceftazidime + A.	Ceftazidime + Gp.
1 ^{er} épisode de NF	A partir du 2 ^{ème} épisode de NF
Ceftriaxone + A.	Tazo. + A.
> 12 ans	< 12 ans
Tazo.	Ceftazidime

A : Aminoside; Gp : Glycopeptide ; Pipé. : pipéracilline seule ; Tazo : Tazobactam/Pipéracilline

* 2 groupes à haut risque pour un centre : haut risque : Tazobactam/Pipéracilline + Aminoside + Glycopeptide et très haut risque Pipéracilline (sans Tazobactam) + Aminoside + Glycopeptide

5.2. Les différentes combinaisons d'antibiothérapie

Une combinaison correspondait, dans notre étude, aux différents traitements par antibiothérapie probabiliste (mono-antibiothérapie, bi-antibiothérapie ou triple antibiothérapie) proposés dans chaque centre lors de la prise en charge initiale d'un épisode de NF. Une mono-antibiothérapie initiale était constatée dans 28 % des cas, soit au sein de 12 combinaisons d'antibiothérapie (pour neuf centres). Une bi-antibiothérapie initiale était constatée dans 60 % des cas, soit au sein de 25 combinaisons (pour 21 centres). Une triple antibiothérapie initiale était constatée dans 12 % des cas, soit au sein de cinq combinaisons (pour trois centres).

RESULTATS

Au total, dans les 30 centres, 42 combinaisons d'antibiothérapie étaient utilisées en première intention probabiliste. Elles sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : Les différentes combinaisons d'antibiothérapies proposées en 1^{ère} intention lors d'un épisode de neutropénie fébrile

	Mono-antibiothérapie	Bi-antibiothérapie	Triple antibiothérapie	n	
Ceftriaxone (8)	Ceftriaxone seule			2	
	+	Aminoside		4	
	+	Aminoside	+	Glycopeptide	2
Tazobactam/ Pipéracilline (20)	Tazo/Pipé. seule			7	
	+	Aminoside	+		12
	+	Aminoside	+	Glycopeptide	1
Pipéracilline (1)	+	Aminoside	+	Glycopeptide	1
Ceftazidime (13)	Ceftazidime seule			3	
	+	Aminoside	+		7
	+	Glycopeptide	+		2
	+	Aminoside	+	Glycopeptide	1
n	12	25	5	42	

5.3. Mono-antibiothérapie initiale

5.3.1. Généralités

Neuf centres proposaient une mono-antibiothérapie initiale, s'articulant autour de trois β -lactamines : Ceftriaxone, Ceftazidime ou Tazobactam/Pipéracilline (figure 3).

Deux de ces centres avaient un recrutement de tumeurs solides et de lymphomes sans autre type d'hémopathies malignes, et un uniquement d'hémopathies malignes. Les autres centres avaient un recrutement mixte.

5.3.2. Indications de prescription d'une mono-antibiothérapie initiale

➤ Quatre de ces centres adaptaient l'antibiothérapie probabiliste en fonction du risque infectieux initial : deux centres proposaient une mono-antibiothérapie pour un groupe identifié à bas risque et une bi-antibiothérapie pour les patients n'appartenant pas à ce groupe. Les deux autres centres proposaient une mono-antibiothérapie pour tous les patients, mais celle-ci était alors différente en fonction du risque infectieux.

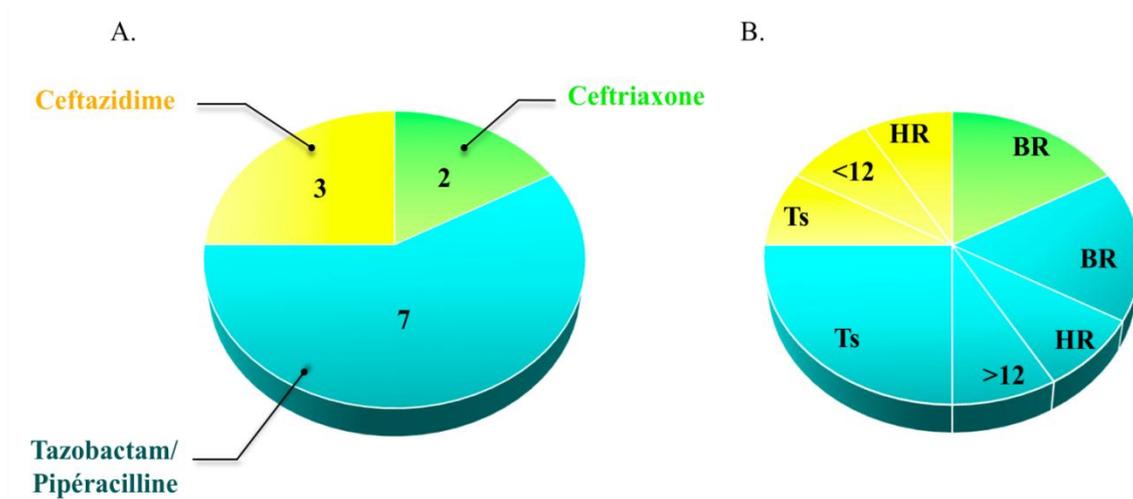
➤ Un centre proposait une mono-antibiothérapie différente en fonction de l'âge de l'enfant.

➤ Quatre centres proposaient la même mono-antibiothérapie pour tous les patients.

Il existait donc au total 12 combinaisons de mono-antibiothérapie.

Quand la Ceftriaxone était utilisée en mono-antibiothérapie, il s'agissait toujours d'épisode de NF considéré comme à bas risque infectieux.

RESULTATS



BR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à bas risque infectieux

HR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à haut risque infectieux

Ts : antibiothérapie pour tous les épisodes de NF

< 12 ans : antibiothérapie pour les épisodes de NF chez un enfant de moins de 12 ans

> 12 ans : antibiothérapie pour les épisodes de NF chez un enfant de plus de 12 ans

Figure 3 : Différentes combinaisons (n =12) de mono-antibiothérapie probabiliste initiale lors d'un épisode de neutropénie fébrile (A) accompagnées de leurs indications (B)

5.4. Bi-antibiothérapie initiale

5.4.1. Généralités

Vingt et un centres proposaient une bi-antibiothérapie probabiliste initiale. Celle-ci correspondait à une β -lactamine associée à un aminoside dans la majorité des centres. Deux centres associaient une β -lactamine à un glycopeptide.

Les β -lactamines étaient les suivantes : Ceftriaxone, Ceftazidime et Tazobactam/Pipéracilline.

Les aminosides étaient les suivants : Amikacine (20 centres), Gentamycine (trois centres), et Nétromycine (un centre). Le glycopeptide était toujours la Vancomycine (figure 4).

Deux de ces centres avaient exclusivement un recrutement d'hémopathies malignes, les autres avaient une activité mixte (tumeurs solides/hémopathies).

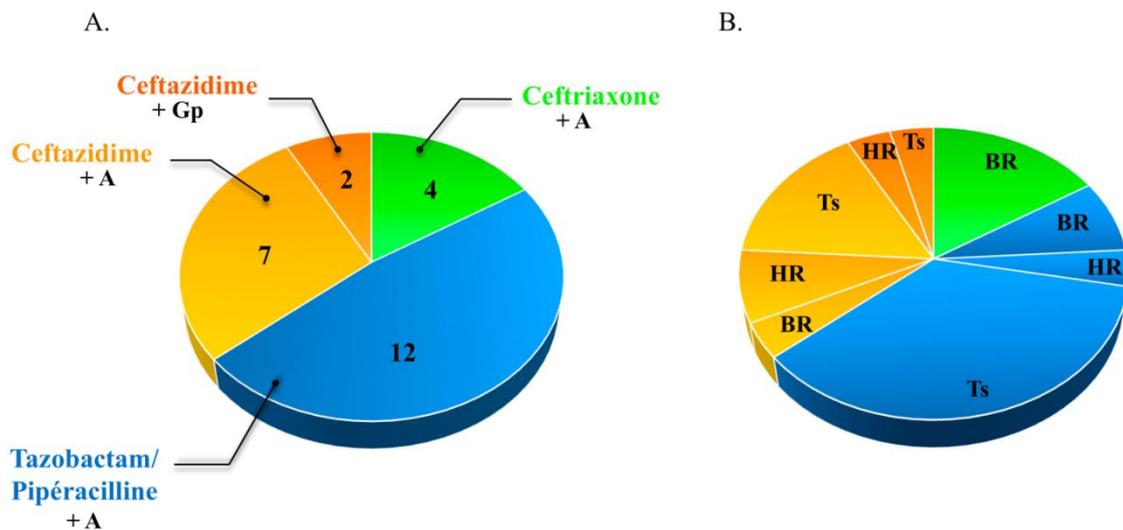
5.4.2. Indications de prescription d'une bi-antibiothérapie initiale

➤ Sept centres adaptaient l'antibiothérapie initiale en fonction du risque infectieux du patient.

Un centre proposait une bi-antibiothérapie pour le groupe à bas risque infectieux et une triple antibiothérapie pour les patients n'appartenant pas à ce groupe. Deux centres proposaient une bi-antibiothérapie pour le groupe à haut risque et une mono-antibiothérapie pour le groupe à bas risque infectieux. Quatre centres proposaient une bi-antibiothérapie différente en fonction du risque infectieux.

➤ Quatorze centres proposaient la même bi-antibiothérapie pour tous les épisodes de NF.

Il existait au total 25 combinaisons de bi-antibiothérapie initiale probabiliste (figure 4).



A : aminoside ; Gp : glycopeptide

BR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à bas risque infectieux

HR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à haut risque infectieux

Ts : antibiothérapie pour tous les épisodes de NF

Figure 4 : Différentes combinaisons (n= 25) de bi-antibiothérapie probabiliste initiale lors d'un épisode de neutropénie fébrile (A) accompagnées de leurs indications (B).

5.5. Triple antibiothérapie initiale

5.5.1. Généralités

Trois centres proposaient une triple antibiothérapie initiale.

Une β -lactamine était toujours associée à un aminoside et un glycopeptide.

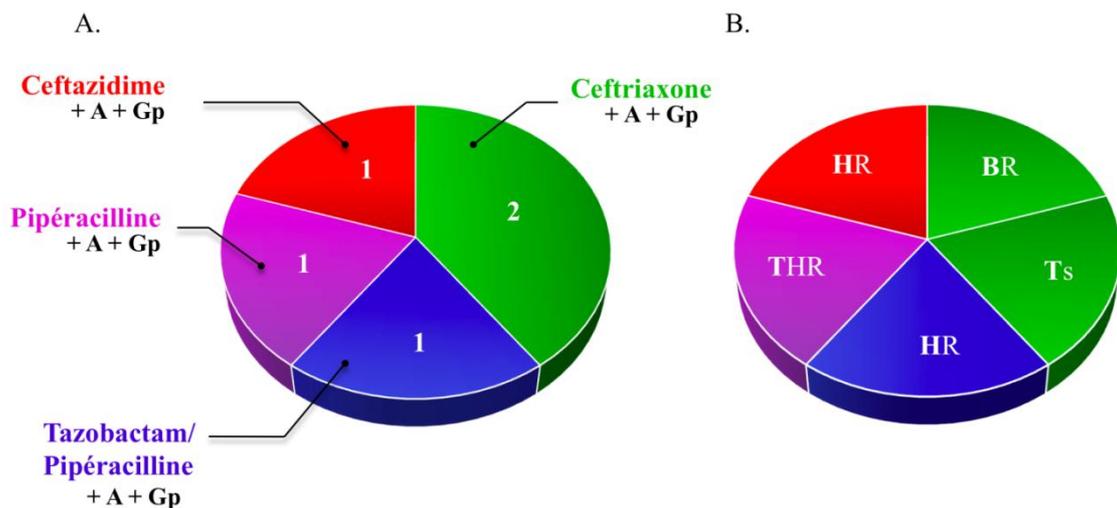
La β -lactamine pouvait être la Ceftriaxone, la Ceftazidime, le Tazobactam/Pipéracilline ou la Pipéracilline seule (figure 5).

5.5.2. Indications de prescription d'une triple antibiothérapie initiale

➤ Deux de ces centres distinguaient un risque infectieux initial : un centre proposait une triple antibiothérapie pour un groupe identifié à haut risque. Les épisodes de NF n'appartenant pas à ce groupe recevaient une bi-antibiothérapie. Le second centre proposait une triple antibiothérapie différente pour trois groupes infectieux : un bas risque, un haut risque et un très haut risque.

➤ Un centre proposait une triple antibiothérapie quelque soit le risque infectieux.

Il existait au total cinq combinaisons de triple antibiothérapie.



A : aminoside Gp : glycopeptide

BR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à bas risque infectieux

HR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à haut risque infectieux

THR : antibiothérapie pour les épisodes de NF considérés comme à très haut risque infectieux

Ts : antibiothérapie pour tous les épisodes de NF

Figure 5 : Différentes combinaisons (n =5) de triple antibiothérapie probabiliste initiale lors d'un épisode de neutropénie fébrile (A) accompagné de leurs indications (B).

6.1. Généralités

6.1.1. Les glycopeptides

Un glycopeptide était utilisé en première intention probabiliste dans cinq centres :

- Deux centres en prescrivaient en association avec une β -lactamine (Ceftazidime) : un centre réservait cette bi-antibiothérapie pour les patients traités pour une hémopathie maligne et un centre proposait cette bi-antibiothérapie pour tous les épisodes de NF.
- Trois centres en prescrivaient en association avec une β -lactamine et un aminoside : un centre réservait cette association pour un groupe identifié comme à haut risque infectieux. Deux centres proposaient une triple antibiothérapie pour tous les épisodes de NF, dont un centre modifiait la β -lactamine en fonction d'un des trois niveaux de risque infectieux.

Un glycopeptide était donc présent au sein de sept combinaisons d'antibiothérapie.

Lorsqu'elle n'était pas prescrite initialement (dans 35 algorithmes), l'antibiothérapie par glycopeptide était ajoutée à partir de 48 heures de persistance de la fièvre dans 27 algorithmes (77 %), à partir de 72 heures dans trois algorithmes (9 %) et à partir de 96 heures dans deux algorithmes (6 %). Ceci représentait un ajout dans 32 algorithmes (91 %) entre 48 et 96 heures de fièvre persistante. Dans trois algorithmes (9 %), cette classe d'antibiotique n'était pas prescrite en cas de fièvre persistante.

6.1.2. Les antifongiques

Les antifongiques n'étaient jamais prescrits en première intention probabiliste.

Les antifongiques étaient prescrits à partir de 48 heures de fièvre persistante dans deux algorithmes (5 %) : ces deux algorithmes proposaient un glycopeptide lors du traitement initial probabiliste.

Cette classe thérapeutique était prescrite à partir de 72 heures de fièvre dans sept algorithmes

(17 %) et à partir de 96 heures de fièvre dans 31 algorithmes (74 %). Ainsi, un antifongique avait été prescrit à 72 heures de fièvre dans neuf algorithmes (21 %) et à 96 heures de fièvre dans 40 algorithmes (95 %). Deux algorithmes (5 %) prescrivait un antifongique à partir de 120 heures de fièvre persistante, dont un centre proposait cette attitude thérapeutique uniquement pour un groupe à bas risque infectieux.

6.2. Evolution et adaptation de l'antibiothérapie en fonction du temps

Comme nous l'avons vu auparavant, il existait au total 42 combinaisons d'antibiothérapie probabiliste initiale pour un épisode de NF sans point d'appel clinique. Il existait 42 algorithmes de prise en charge en cas de fièvre persistante.

En cas de fièvre persistante malgré l'antibiothérapie initiale, les premières modifications s'effectuaient à partir de 48 heures après le début de la fièvre.

6.2.1. Persistance de la fièvre à 48 heures

A 48 heures de persistance de la fièvre, 37 algorithmes modifiaient le traitement initial :

- Vingt-sept algorithmes ajoutaient un antibiotique de type glycopeptide à l'antibiothérapie initiale
- Deux algorithmes ajoutaient un anti-fongique à l'antibiothérapie initiale (dont un algorithme pour un groupe identifié comme à haut risque infectieux)
- Huit algorithmes substituaient la β -lactamine initiale pour Tazobactam/Pipéracilline (trois algorithmes), Imipénem (trois algorithmes) ou Ceftazidime (deux algorithmes).

6.2.2. Persistance de la fièvre à 72 heures

A 72 heures de la fièvre, 12 algorithmes modifiaient le traitement probabiliste :

- Trois algorithmes ajoutaient un antibiotique de type glycopeptide.
- Sept algorithmes ajoutaient un anti-fongique

- Deux algorithmes substituèrent la β -lactamine initiale pour Tazobactam/Pipéracilline ou Ceftazidime.

6.2.3. Persistance de la fièvre à 96 heures

A 96 heures de persistance de la fièvre, 38 algorithmes modifiaient le traitement probabiliste :

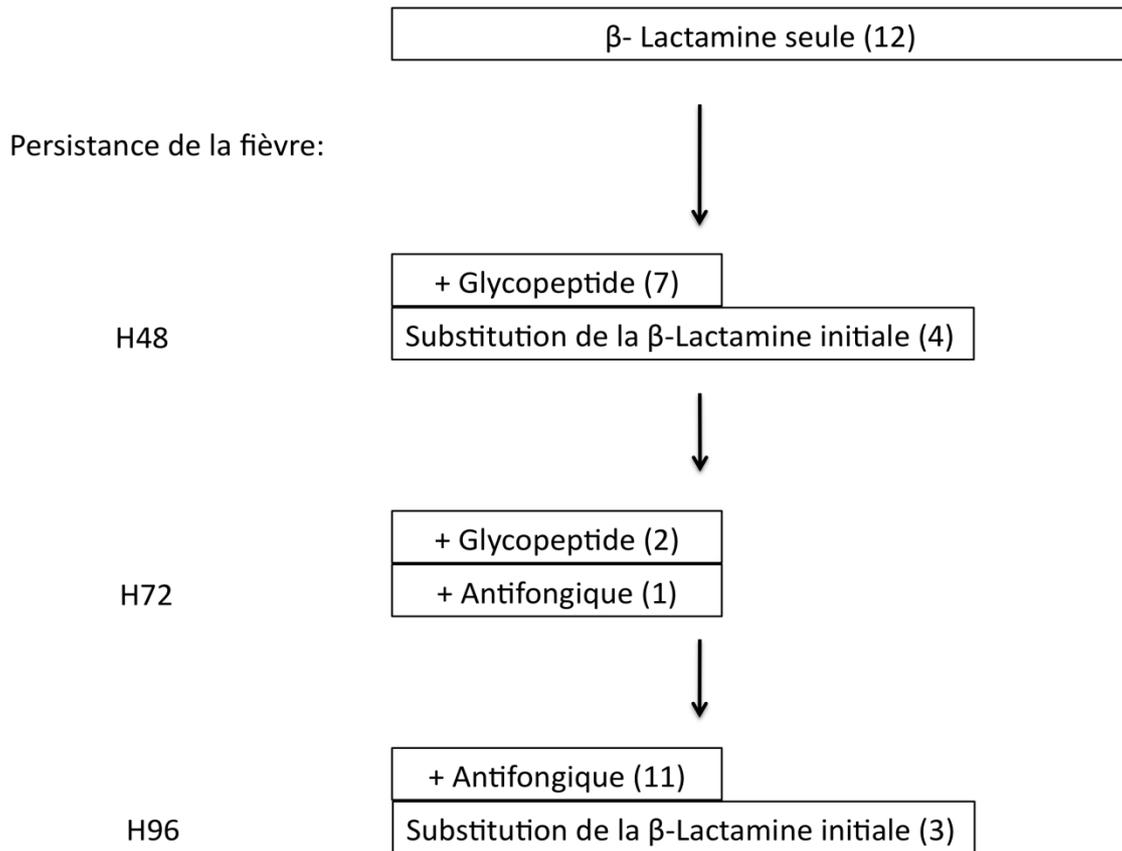
- Trente et un algorithmes ajoutaient un anti-fongique
- Deux algorithmes ajoutaient un glycopeptide
- Cinq algorithmes substituèrent la β -lactamine initiale pour l'Imipénem.

6.2.4. Persistance de la fièvre à 120 heures

A 120 heures de persistance de la fièvre, deux algorithmes modifiaient le traitement probabiliste en ajoutant un anti-fongique. Les deux algorithmes concernaient une triple antibiothérapie probabiliste initiale.

Les figures 7, 8 et 9 représentent les modifications thérapeutiques en cas de fièvre persistante en fonction de l'antibiothérapie initiale. La totalité des différents arbres décisionnels est présentée en annexe 2.

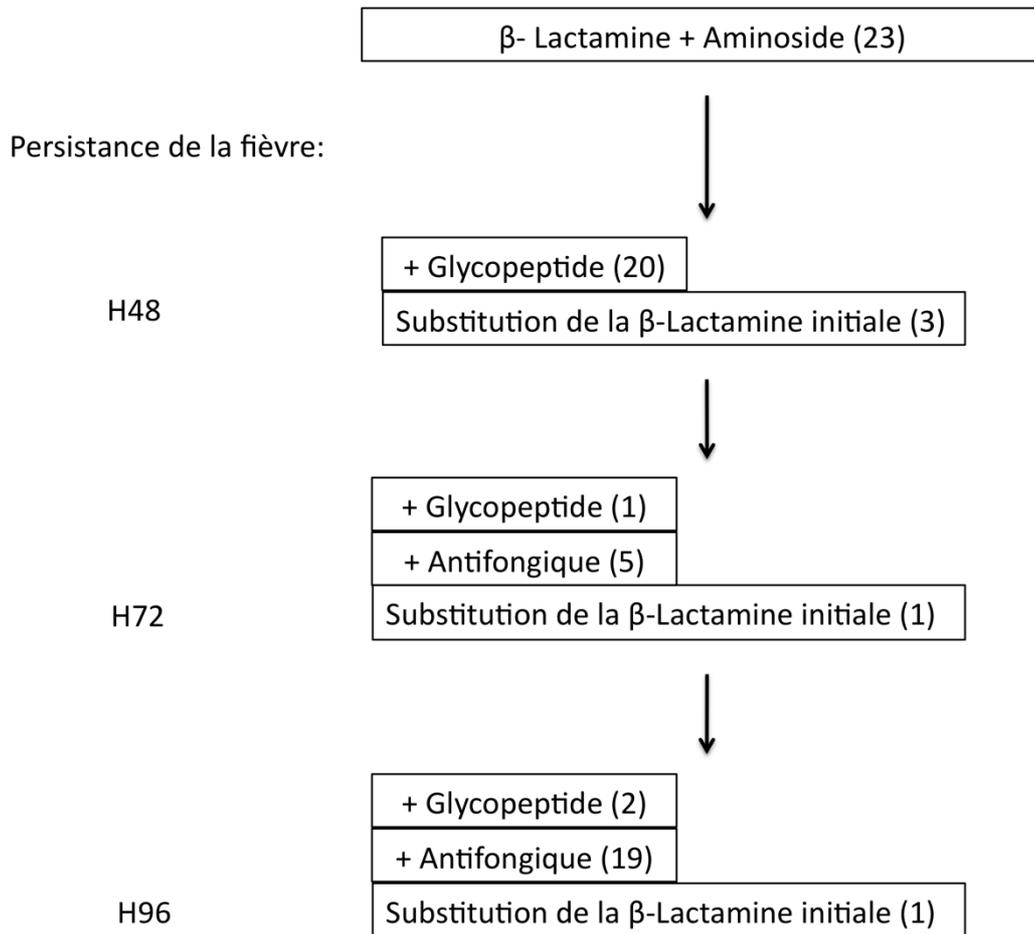
RESULTATS



(n) : nombre d'algorithmes concernés

Figure 7 : Modification de l'antibiothérapie initiale en cas de fièvre persistante après une mono-antibiothérapie initiale probabiliste

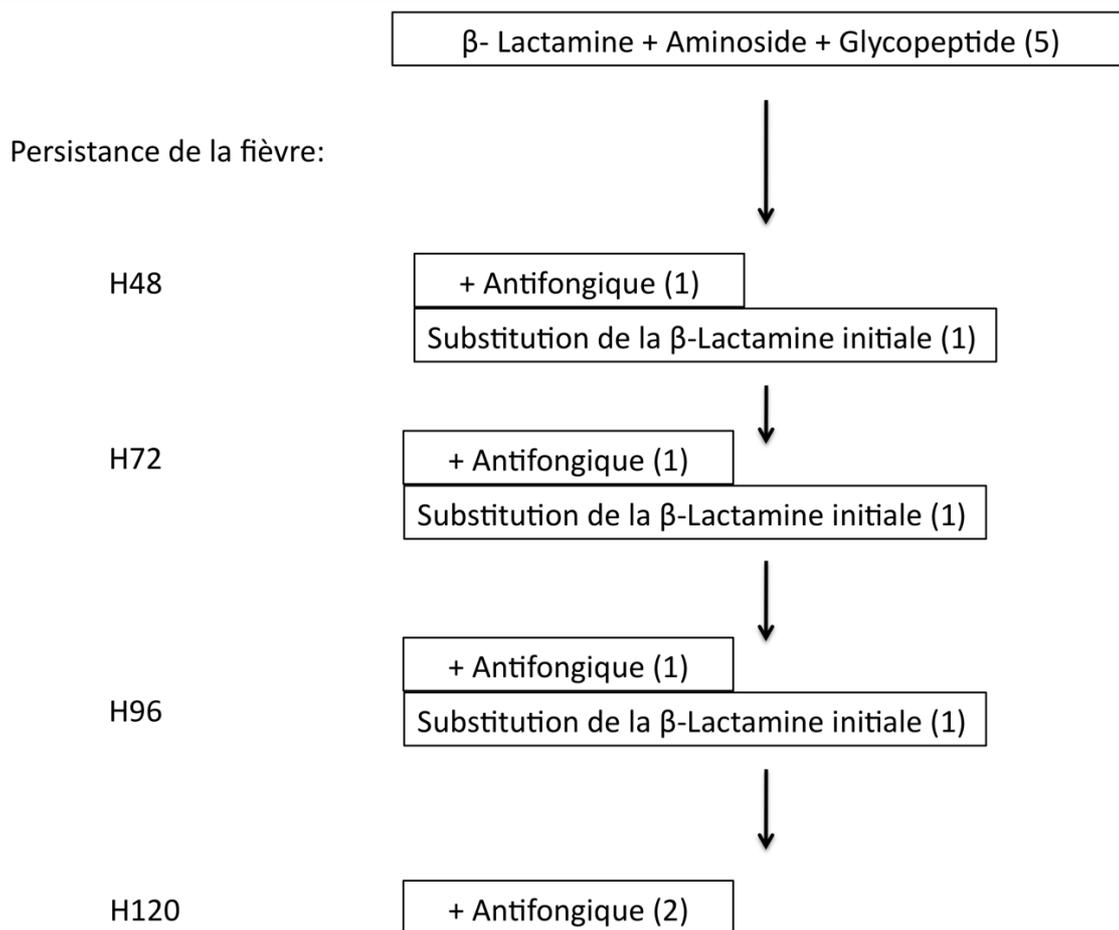
RESULTATS



(n) : nombre d'algorithmes concernés

Figure 8 : Modification de l'antibiothérapie initiale en cas de fièvre persistante après une bi-antibiothérapie initiale probabiliste

RESULTATS



(n) : nombre d'algorithmes concernés

Figure 9 : Modification de l'antibiothérapie initiale en cas de fièvre persistante après une triple antibiothérapie initiale probabiliste

7. L'allègement thérapeutique

L'allègement thérapeutique était évalué selon la définition citée précédemment (page 17). La modification thérapeutique ne concernait que les épisodes de NF sans documentation. De même, les épisodes de NF en situation d'allogreffe ou d'autogreffe ou secondaires à des protocoles de chimiothérapie intensives n'étaient pas étudiés.

7.1. Caractérisation des centres concernés par l'allègement thérapeutique

Dix-sept centres, soit 57 % des centres, étaient concernés par un allègement thérapeutique.

7.1.1. Recrutement

Tous les centres (n=5) n'ayant pas un recrutement mixte (trois centres avec un recrutement de tumeurs solides et deux centres avec un recrutement exclusif d'hémopathies malignes) étaient concernés par l'allègement thérapeutique.

Concernant les 25 autres centres (recrutement mixte), 12 (48 %) proposaient un allègement thérapeutique.

7.1.2. Identification du risque infectieux

- Pour les dix centres distinguant un risque infectieux initial, un allègement thérapeutique était réalisé pour six centres :

- Quatre centres pouvaient proposer un allègement thérapeutique pour tous les patients
- Deux centres ne réservaient cet allègement que pour le groupe identifié initialement à bas risque

- Pour les 19 centres ne distinguant pas un risque infectieux initial, onze centres proposaient un allègement thérapeutique (figure 10).

- Le centre classant les patients selon l'âge lors la prise en charge initiale, ne proposait pas d'allègement thérapeutique.

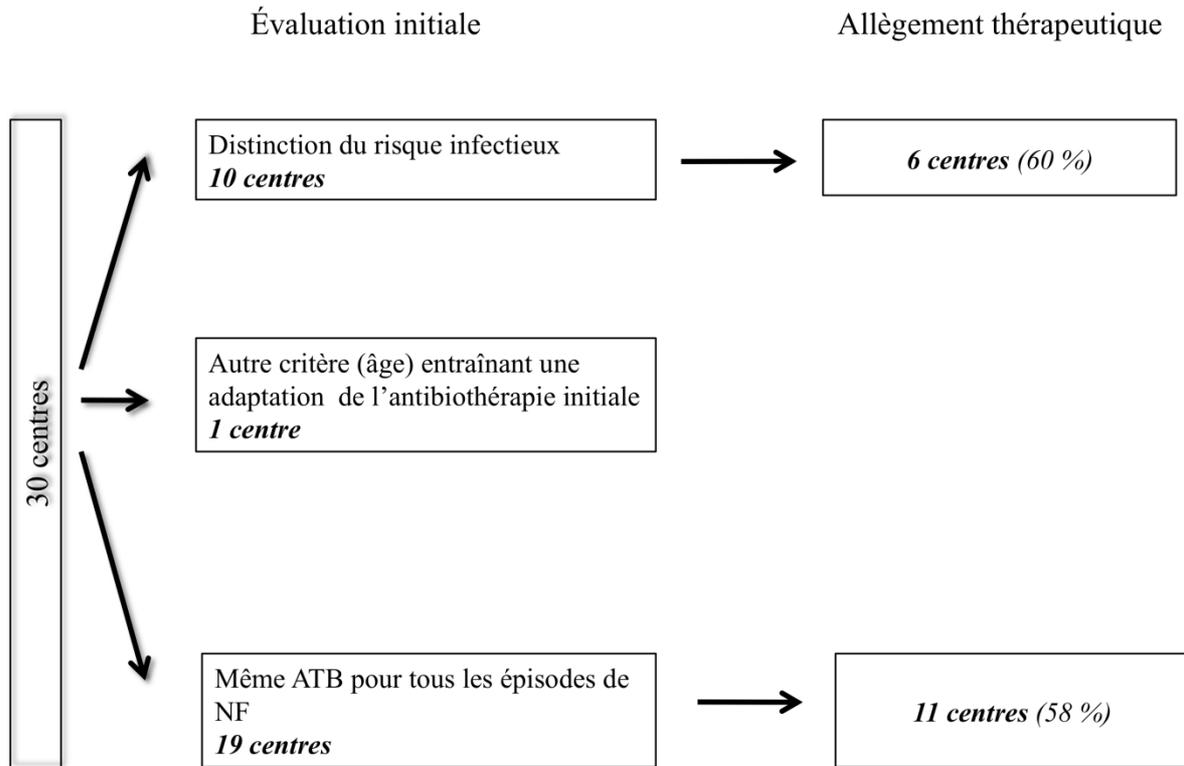


Figure 10 : Caractérisation des centres proposant un allègement thérapeutique en fonction du risque infectieux initial

7.2. Critères autorisant un allègement thérapeutique

Parmi les 17 centres proposant un allègement thérapeutique, neuf centres avaient un protocole écrit définissant les critères et les modalités de l'allègement thérapeutique (tableau VI). Deux centres, dans la même région partageaient le même protocole. La décision pour les autres centres était adaptée à chaque patient.

Concernant les antécédents personnels du patient, tous les centres excluaient les patients ayant des antécédents infectieux sévères.

Concernant l'épisode de NF, tous les centres excluaient les enfants ayant des hémocultures positives ou ayant présenté une mauvaise tolérance clinique et/ou hémodynamique au cours de l'épisode.

RESULTATS

Les centres 1 et 2 ne réservaient l'allègement thérapeutique que pour un groupe de patients identifié comme à bas risque.

Les centres 3 à 6 proposaient un allègement thérapeutique avec les mêmes modalités pour tous les patients.

Les centres 7 et 8 proposaient un allègement thérapeutique pour tous les patients avec une prise en charge différente en fonction du groupe de risque. L'identification du risque infectieux était réalisée secondairement lors de la décision de l'allègement et non à la prise en charge initiale.

RESULTATS

Tableau VI : Comparaison des critères permettant de proposer un allègement thérapeutique pour neuf des centres (dont deux partageaient le même protocole)

Critères	1	2	3	4°	5	6	7	8
<i>Terrain et clinique</i>								
Age > 1an	*		✓					
Pas de déficit immunitaire cong.			✓					
Pas de cardiopathie			✓					
Pas ou peu de mucite	✓		✓					
<i>Type de tumeur et/ou de ttt^(a)</i>								
<i>Leucocytes</i>								
Neutropénie attendue <7-10 j	*		✓				•	•
PNN ≥ 100 /mm ³	*							
PNN ≥ 200 /mm ³			✓					
GB ≥ 300 /mm ³					✓			
Monocyte ≥100 /mm ³	✓							
<i>Apyrexie</i>								
Depuis 24h	✓							
Depuis 48h		✓	✓				✓	✓
Depuis 5 jours					✓	✓		
Décision à J3 après apyrexie rapide				✓				
Décision à J4 après apyrexie rapide							•	
<i>Marqueurs biologiques de l'inflammation en décroissance</i>								
		✓			✓			
<i>Autres</i>								
Fiabilité des parents	✓							

(a) Ce critère impliquait que la liste des tumeurs et/ou le type de chimiothérapie soit clairement identifiée dans le protocole

°Même prise en charge pour 2 centres, présentée sur 1 colonne

✓ Critères permettant d'alléger le traitement

* Critères classant initialement les patients à bas risque infectieux

• Critères permettant de classer secondairement à bas risque les patients et d'adapter l'allègement thérapeutique pour ce groupe

PNN : polynucléaires neutrophiles ; cong : congénital ; ttt : traitement

7.3. Modalités de l'allègement thérapeutique

Tous les centres proposaient une prise en charge initiale hospitalière.

➤ Huit centres proposaient un arrêt de l'antibiothérapie, dont un centre avait des critères différents de maintien ou non en hospitalisation en fonction du risque infectieux après arrêt de l'antibiothérapie.

Il existait neuf protocoles d'allègement avec arrêt de l'antibiothérapie.

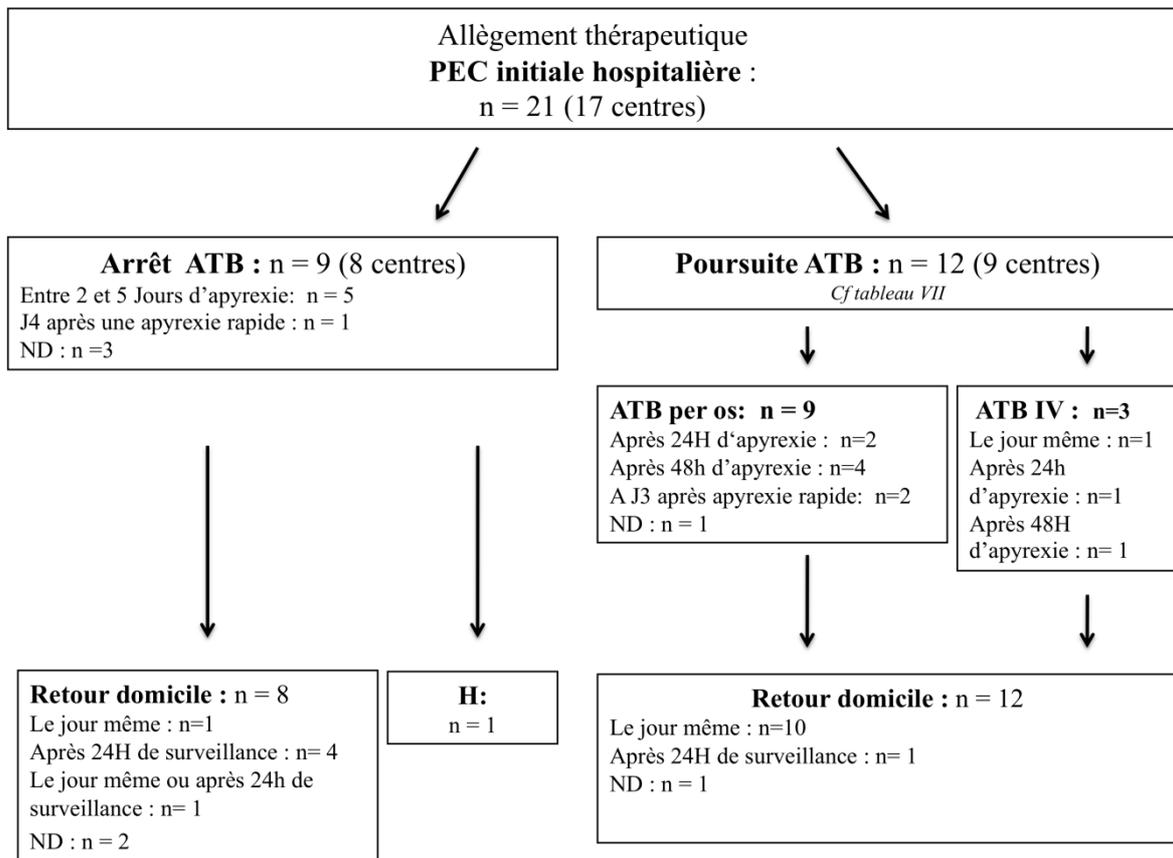
RESULTATS

➤ Neuf centres poursuivaient un traitement par antibiotiques.

Deux centres proposaient une prise en charge différente en fonction du risque infectieux en proposant un allègement thérapeutique pour chaque groupe infectieux. Parmi eux, un centre proposait une antibiothérapie intraveineuse avec une sortie précoce le jour même après une consultation hospitalière, uniquement pour le groupe de patient identifié comme à bas risque infectieux.

Un centre adaptait l'antibiothérapie en fonction de l'existence ou non d'une structure de type hospitalisation à domicile dans l'entourage de l'enfant.

Il existait 12 protocoles d'allègement avec un relai par antibiothérapie (figure 11).



n : nombre de protocole d'allègement thérapeutique ; *H* : Hospitalisation ; *ATB* : antibiotique ; *PO* : per os ; *IV* : voie intra-veineuse ; *ND* : non déterminé

Figure 11: Les modalités de l'allègement thérapeutique après une prise en charge initiale hospitalière

RESULTATS

Les différentes combinaisons d'antibiothérapies proposées par voie orale ou par voie intraveineuse, en relai de l'antibiothérapie probabiliste initiale sont présentées dans le tableau VII. Tous les antibiotiques étaient poursuivis jusqu'à la sortie d'aplasie.

Tableau VII: Description des différents relais antibiotiques proposés en allègement thérapeutique

Antibiothérapie per os	n
Amox./Ac.clav	1
Amox./Ac.clav +/- Bactrim	1
Amox./Ac.clav + Ciprofloxacine	3
Amox./Ac.clav + Cefixime	1
Amoxicilline + Ciprofloxacine	2
Cefixime + Ciprofloxacine	1
Antibiothérapie IV	n
Ceftriaxone	1
Ceftriaxone + Teicoplanine	1
Ceftazidime	1

Amox. : amoxicilline ; Amox./Ac.clav : amoxicilline/acide clavulanique ; IV : intra-veineuse

7.4. Comparaison des centres allégeant le traitement avec les autres

Les différents critères permettant d'évaluer l'activité des centres concernés par l'allègement thérapeutique sont présentés dans le tableau VIII.

Le nombre de NF était significativement plus élevé dans les centres pratiquant un allègement thérapeutique par rapport aux autres centres ($p = 0,03$).

Le nombre de médecin équivalent temps plein et de CCA était plus élevé dans les centres pratiquant un allègement thérapeutique par rapport aux autres centres mais la différence n'était pas significative (respectivement $p = 0,07$ et $p = 0,08$).

RESULTATS

Tableau VIII : Comparaison de l'activité des centres proposant un allègement thérapeutique par rapport à ceux n'en proposant pas

	Allègement						<i>p</i>
	Oui n=17			Non n=13			
	n	Méd.	q1 - q3	n	Méd.	q1-q3	
Nbre de médecins	17	6,0	4,0 - 9,0	13	4,5	3,0 - 5,0	<i>0,07</i>
Nbre de CCA	17	1,0	1,0 - 2,0	13	1,0	0,0 - 1,0	<i>0,08</i>
Nbre de PUPH	17	1,0	0,0 - 1,0	13	1,0	0,0 - 1,0	<i>0,96</i>
Nbre total U	17	2,0	1,0- 3,0	13	1,0	0,0 -2,0	<i>0,23</i>
Proportion U	17	2,2	1,7 - 5,3	13	2,0	0,0- 2,9	<i>0,73</i>
Nbre de lits	17	16,0	10,0 - 21,0	13	12,0	9,0 -18,0	<i>0,23</i>
Nbre de lits/Nbre de médecins	17	2,9	2,5 - 3,3	13	3,5	2,6-4,4	<i>0,19</i>
Nbre de lits/ Nbre total U	17	11,7	3,7- 13,0	13	8,0	0,0 -10,0	<i>0,87</i>
Nbre de NF	9	120,0	90,0 - 150,0	8	55,0	45,0-70,0	<i>0,03</i>
Nbre de NF/Nbre de lits	9	4,8	0,0 - 7,5	8	2,0	0,0 - 4,6	<i>0,20</i>
Nbre de NF/Nbre de médecins	9	12,5	0,0 - 21,8	8	7,5	0,0 -15,0	<i>0,16</i>
Nbre de nouveaux diagnostics	12	57,5	34,5 - 81,3	10	50,5	37,2 - 79,5	<i>0,82</i>
Infections sévères	10	14,0	10,5 - 20,0	7	15,0	10,0 - 32,5	<i>0,79</i>

Med : médiane ; q1 : 25^{ème} percentile ; q3 : 75^{ème} percentile

Nbre : nombre ; CCA : chef de clinique assistant, PUPH ; praticien hospitalier Professeur des Universités, nbre total U : nombre de CCA + nombre de PUPH ; proportion U : proportion d'universitaires par rapport au nombre total de médecins.

8. Résumé des différentes prises en charge d'un épisode de neutropénie fébrile en

France

Le tableau IX montre les différentes possibilités de prise en charge d'un épisode de NF post-chimiothérapie en France.

Tableau IX : Prises en charge d'un épisode de neutropénie fébrile post-chimiothérapie en France selon les centres

	Standard ou sans allègement	Prise en charge			
		Avec allègement avant la sortie d'aplasie			
Nombres de centres	13			17	
Nombre de centres évaluant le risque infectieux à J1	4			6	
Autres critères que le risque infectieux	1			-	
Combinaisons initiales	n = 18			n = 24	
	H : ATB IV			H : ATB IV	
Prise en charge initiale	Mono-antibio. : n = 7 Bi-antibio. : n = 10 Triple-antibio. : n = 1			Mono-antibio. : n = 5 Bi-antibio. : n = 15 Triple-antibio.: n = 4	
Protocoles d'allègement	-			m = 21	
Prise en charge secondaire	Pas de modification de la prise en charge initiale	Arrêt ATB		Poursuite ATB : A	
		A : m = 8	H : m = 1	IV : m = 3	PO : m = 9
Moment de l'évaluation avant modification du ttt	-	Entre J2 et J5 d'apyrexie	J2 d'apyrexie	J0 m = 1	Entre J1 et J3 d'apyrexie m = 11
Durée H	Jusqu'à la sortie d'aplasie	Entre 2 et 6 J	Jusqu'à la sortie d'aplasie	0 J	Entre 1 et 3 J
Durée ATB	Jusqu'à la sortie d'aplasie	-	-	Jusqu'à la sortie d'aplasie	

H : hospitalisation ; *A* : ambulatoire ; *ATB* : antibiothérapie ; *IV* : voie intraveineuse ; *PO* : voie orale ; *J* : jour ; ^(a): 2 options pour un centre ; ^(b): 2 centres proposaient 2 options selon le risque infectieux

IV. DISCUSSION

1. Principaux résultats

Cette enquête nous a permis de connaître la prise en charge d'un épisode de NF post chimiothérapie en France. Tous les centres français de référence en oncologie-hématologie pédiatrique membre de la SFCE ont répondu au questionnaire avec un taux moyen d'items renseignés de 88 %.

La définition d'un épisode de NF était variable d'un centre à l'autre. Il existait 42 combinaisons d'antibiothérapie initiale probabiliste qui pouvait être une mono-antibiothérapie comportant une β -lactamine, une bi-antibiothérapie, associant un aminoside ou (plus rarement) un glycopeptide à la β -lactamine, ou une triple antibiothérapie réunissant ces trois classes d'antibiotiques. Une bi-antibiothérapie était majoritairement utilisée (60 % des cas).

Lors de la prise en charge initiale, onze centres (37 %) ne proposaient pas la même antibiothérapie pour tous les épisodes de NF dont dix centres (33 %) évaluaient le risque infectieux à l'admission pour adapter l'antibiothérapie.

Dix-sept centres (57 %) proposaient une prise en charge allégée par rapport aux recommandations précédant celles de 2012, selon diverses modalités. Les centres avec un recrutement plus important pratiquaient plus souvent un allègement thérapeutique, par rapport aux plus petits centres.

Nous avons constaté, en France, une grande variabilité dans la prise en charge d'un épisode de NF, aucun centre ne proposait la même prise en charge qu'un autre.

2. Première enquête française sur la prise en charge des neutropénies fébriles

L'absence de recommandations pédiatriques jusqu'à fin 2012, laissait un flou dans la prise en charge des épisodes de NF de l'enfant. Ainsi, chaque centre avait établi en fonction de son expérience personnelle une adaptation de la prise en charge de ces enfants d'après les éléments déjà publiés, souvent chez l'adulte, aboutissant à une grande disparité selon les centres. Jusqu'ici aucune étude n'avait été réalisée en France pour connaître la prise en charge réelle des épisodes de NF de l'enfant dans les différents centres.

Grâce aux moyens de communication mis en place, nous avons relevé un taux de participation de 100 % des centres de la SFCE. Le taux global de réponse aux items du questionnaire était également élevé (88 %).

Notre étude a permis d'avoir une vision à l'échelle nationale de la prise en charge d'un épisode de NF en France ; non seulement concernant les définitions de la neutropénie, de la fièvre mais aussi concernant le mode de prise en charge en hospitalisation et en externe. Nous avons relevé tous les traitements anti-infectieux probabilistes initiaux ainsi que tous les algorithmes d'adaptation en cas de persistance de la fièvre ou en cas d'apyrexie.

La constatation de l'existence d'un allègement thérapeutique pour une majorité de centres nous a conduits à analyser les caractéristiques démographiques des centres français. Ceci nous a permis de comparer le recrutement et l'activité des centres pratiquant un allègement thérapeutique par rapport aux autres. Compte tenu du petit nombre de centre, il était difficile de mettre en évidence des différences statistiquement significatives par manque de puissance. Le nombre de NF géré par an était statistiquement plus élevé dans les centres pratiquant l'allègement thérapeutique. Le nombre de médecin du service ainsi que le nombre de CCA était plus important dans les centres allégeant la prise en charge avec un test statistique à la limite de la significativité.

3. Limites

La plupart des chiffres concernant des données démographiques de chaque centre comme le nombre d'épisodes de NF par an, était une estimation du clinicien et non le relevé objectif annuel de ces épisodes. Ceci pouvait être à l'origine d'un biais d'information. Cette variable représentait davantage le ressenti du clinicien, plutôt que le nombre exact de cette donnée. Il en était de même pour la proportion d'infections sévères. Néanmoins, même s'il serait pertinent de confronter ces données aux chiffres réels, le but de notre étude était en premier lieu de connaître l'activité qualitative de chaque centre (soit leur attitude thérapeutique). Leur activité quantitative pouvait par ailleurs être évaluée objectivement grâce au nombre de médecins équivalents temps plein, de nouveaux diagnostics par an ou grâce au nombre de lits d'hospitalisation.

Dans certaines régions, les épisodes de NF pouvaient être pris en charge dans les centres hospitaliers généraux ou de périphérie du centre de référence. Il existait également une disparité en fonction des régions : dans des petites régions avec ou non une activité moins importante (telles que la Picardie ou la Haute Normandie), tous les épisodes de NF étaient pris en charge dans le centre de référence. Au contraire, dans certaines régions étendues (telle que l'Aquitaine) et/ou denses (telle que l'Ile de France), les épisodes de NF étaient fréquemment pris en charge dans les centres de périphérie. Cette activité n'a pas été prise en compte dans cette étude. Cependant, la plupart des centres de périphérie dépendaient de leur centre de référence et partageaient le même protocole de prise en charge d'un épisode de NF. Le nombre de NF concernés par chaque centre de périphérie était également moindre. De plus, toute modification du protocole ou de la prise en charge habituelle des NF s'effectuait en accord avec le centre de référence. Ainsi, la soumission de notre questionnaire aux centres de périphérie n'aurait eu que peu d'intérêt quant à la recherche de prises en charge alternatives d'un épisode de NF en France, dans la mesure où l'attitude concernant la prise en charge des

DISCUSSION

centres de référence étaient connues.

Concernant l'allègement thérapeutique, si la majorité des centres (23 centres) possédait un protocole écrit de prise en charge d'un épisode de NF, seuls 14 protocoles décrivaient la conduite à tenir en cas d'apyrexie. Parmi les 17 centres proposant un allègement thérapeutique, seuls neuf avaient un protocole écrit décrivant ses modalités. Les allègements thérapeutiques relevés pouvaient parfois être le reflet de la pratique individuelle du praticien qui répondait au questionnaire plutôt que le reflet d'une pratique commune au service. La variabilité ou l'homogénéité des pratiques au sein d'un même centre n'ont pas été étudiées (seules une à deux personnes au maximum remplissaient le questionnaire). Néanmoins, le praticien interrogé était, dans la plupart des cas, le référent infectieux du service, acteur de la pratique d'un allègement thérapeutique au sein de son service. De plus, l'un des objectifs secondaires était de savoir si un allègement thérapeutique était pratiqué au sein de chaque centre. La variabilité intra-centre n'était pas étudiée, mais ne correspondait pas à nos objectifs qui s'intéressaient plutôt à la variabilité inter-centre.

Nous n'avons pas étudié la pertinence des différentes associations d'antibiothérapie par rapport à l'écologie de chaque service car cette donnée n'était pas recueillie. En effet, l'écologie de chaque centre étant différente, elle pourrait expliquer en partie certaines disparités concernant l'antibiothérapie probabiliste initiale. Cependant nous ne disposons pas des données microbiologiques concernant les infections qu'avaient présentées les patients pris en charge pour une NF dans les différents centres. De plus, l'objectif de notre enquête n'était pas de comparer stricto sensu les diverses classes d'antibiotiques utilisées, mais d'appréhender et d'apprécier les prises en charge dans leur globalité.

Enfin, notre étude a débuté avant la publication des dernières recommandations de septembre 2012 et s'est poursuivie quelques mois après. Il est possible que des pratiques se soient modifiées et n'aient donc pas été prises en compte depuis cette parution. Cependant, en

vue d'homogénéiser la prise en charge des NF, il semblait important de faire un état de lieu des pratiques de chaque centre afin de pouvoir proposer une attitude commune en France reposant sur ces nouvelles recommandations.

4. Replacer l'étude au niveau international

Pizzo *et coll.*, en 1991, avaient proposé des recommandations sur la prise en charge des épisodes de NF post-chimiothérapie, avec notamment la prescription d'une antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie [3]. La Société Américaine des Pathologies Infectieuses proposait, en 2002 et 2010, une alternative à cette prise en charge, pour les patients à bas risque infectieux [6,35]. Mais aucune de ces dernières recommandations n'était spécifique à la population pédiatrique. Ceci a probablement été à l'origine d'une grande diversité de pratique constatée dans différents pays, comme le montrent les différentes études nationales menées au Canada [26], en Italie [27], en Angleterre [29] ou encore en Australie [28], résumées dans le tableau X.

DISCUSSION

Tableau X : Comparaisons des prises en charge d'un épisode de neutropénie fébrile post-chimiothérapie au sein de différents pays

Caractéristiques	Italie Livadiotti [27]	Canada Boragina [26]	Angleterre Phillips [29]	Australie Chamberlain [28]	France Notre enquête
Année de publication	2012	2007	2007	2005	
Centres	34	17	21	9	30
Centres suivant les recommandations de 1993	NP	3	NP	NP	13
Centres évaluant le niveau de risque infectieux	34	14	14	NP	10
Centres pratiquant un allègement thérapeutique pour une population à bas risque	14	14^(a)	6	6	17^(c)
Proportion de centres proposant un allègement thérapeutique	41%	82%	29%	67%	57%
Allègements thérapeutiques proposés :					
PEC hospitalière (n centres)	14 monothérapie	4 Arrêt ATB après 48h et observation			1 Arrêt ATB après 48h et observation
PEC hospitalière initiale puis ambulatoire (n centres)		7 - 7 IV initial 1 : relai IV ou PO 6 : arrêt ATB	6 - 5 IV initial relai PO - 1 PO initial	6^(b) - 6 IV initial relai IV ou PO	17^(c) - 17 IV initial 8 : arrêt ATB 9 : relai PO 3 : relai IV
PEC ambulatoire (n centres)		4 4 IV			

n : nombre; *PEC* : prise en charge ; *ATB* : antibiothérapie ; *IV* : antibiothérapie par voie intraveineuse, *PO* : antibiothérapie par voie orale ; *NP* : non précisé

(a) : 1 centre utilisait 2 protocoles

(b) : Nombre de centre non précisé pour l'étude australienne

(c) : 3 centres utilisaient 2 protocoles

Grâce à notre enquête, nous avons constaté qu'il existait en France, à l'image des autres études nationales sur le sujet, une hétérogénéité concernant la prise en charge d'un même épisode de NF. Ces disparités de pratiques mettaient en évidence, en France, comme au niveau international, l'existence d'attitudes alternatives concernant la gestion d'un épisode de NF correspondant à un allègement thérapeutique par rapport aux recommandations de Pizzo *et coll.* de 1991 [3]. Ceci soulignait la nécessité de nouvelles recommandations internationales.

5. Vers une homogénéisation des pratiques ?

Fin 2012, de nouvelles recommandations ont été publiées par un groupe d'experts international, pour la première fois ciblée sur la population pédiatrique [25]. Elles préconisent une modification de la prise en charge par rapport aux recommandations de Pizzo *et coll.* [3], avec dans l'ensemble un allègement thérapeutique adapté au risque infectieux [25]. Comment se situait, en France, la prise en charge analysée dans notre étude au cours de la publication de ces nouvelles recommandations ?

5.1. La prise en charge initiale

Concernant les examens paracliniques systématiques, les recommandations de 2012 préconisent de réaliser des hémocultures au niveau du cathéter central [25]. Les hémocultures réalisées en périphérie doivent être envisagées (faible niveau de recommandation) ainsi que les analyses d'urines et l'ECBU lorsque le prélèvement d'urine peut être réalisé dans de bonnes conditions sans retarder le traitement anti-infectieux (faible niveau de recommandation) [25]. Une radiographie thoracique ne doit être réalisée que si l'enfant est symptomatique [25]. En France, tous les centres effectuaient une hémoculture au minimum au niveau du cathéter central avant de débiter le traitement anti-infectieux, en accord avec le fort niveau de recommandation de cet examen. Les hémocultures en périphérie n'étaient réalisées que dans

DISCUSSION

cinq centres. Effectivement, la pertinence des hémocultures périphériques est controversée dans la littérature aussi bien dans la population adulte que pédiatrique [25] : l'augmentation de la détection d'une bactériémie associée aux hémocultures centrales [36–38] est contrebalancée avec le risque de contamination [36,37]. Bien qu'il n'y ait qu'un faible niveau de preuve, l'ECBU était réalisé dans 25 centres (soit 83 % des centres). Les infections urinaires sont fréquentes chez l'enfant [39] et la sensibilité de la pyurie détectée sur le sédiment urinaire est plus faible lors d'une infection urinaire chez les enfants neutropéniques comparée aux enfants sans neutropénie ($p < 0,001$) [40]. Ceci est probablement à l'origine de la prescription systématique d'un ECBU dans la majorité des centres français.

Cinq centres français prescrivait une radiographie thoracique systématique. Or, une méta-analyse réalisée en 2011 sur l'intérêt de celle-ci chez les enfants neutropéniques [41], mettait en évidence que moins de 5 % des enfants asymptomatiques avaient une pneumonie [41]. De plus, il n'a pas été démontré de conséquences cliniques délétères chez des enfants neutropéniques asymptomatiques n'ayant pas eu de radiographie thoracique lors de la prise en charge initiale [42].

Pour les patients à haut risque infectieux, et en dehors de certaines conditions, l'attitude préconisée par les recommandations de 2012, est une mono-antibiothérapie à large spectre [25]. Or, dans notre étude française, une mono-antibiothérapie initiale était prescrite dans 30 % des centres ($n=9$), quelque soit le risque infectieux (bas risque, haut risque ou sans distinction du risque) et seuls deux centres proposaient une mono-antibiothérapie pour un groupe à haut risque. Deux méta-analyses avaient comparé une mono-antibiothérapie à une bi-antibiothérapie comportant un aminoside chez des patients présentant un épisode de NF, au sein d'une population mixte adulte et pédiatrique [43,44]. Furno *et coll.* concluaient à l'équivalence d'efficacité entre ces deux traitements [44]. Paul *et coll.* concluaient à la non infériorité du

DISCUSSION

traitement par mono-antibiothérapie [43]. Dans ces deux études, davantage d'effets secondaires étaient constatés lors de l'association d'antibiothérapie.

La bi-antibiothérapie par voie intraveineuse initiale en milieu hospitalier restait pourtant l'attitude thérapeutique utilisée dans 70 % des centres (n=21) en France alors qu'elle n'est recommandée par le groupe international d'experts que pour les patients cliniquement instables ou avec une suspicion de germes résistants ou un taux élevé de résistances dans le service concerné. Cette pratique s'explique probablement par l'absence de recommandation jusqu'en fin d'année 2012 ciblées sur la population pédiatrique. Les deux méta-analyses précédemment citées ne comportaient qu'une faible minorité d'études pédiatriques compliquant l'extrapolation des résultats à cette population [43,44]. Par ailleurs, les propositions de la SFCE datant de 2002 préconisaient d'administrer une bi-antibiothérapie en première intention [5], expliquant probablement la majorité de cette pratique en France. Cependant, une méta-analyse pédiatrique récente comparait l'efficacité des pénicillines agissant contre le *Pseudomonas* par rapport aux carbapénèmes dans le traitement des NF : il n'existait pas de différence quant à l'évolution des épisodes de NF pour chacun des deux groupes d'antibiotiques, qu'ils soient combinés ou non à un aminoside [45].

Pour le groupe à bas risque infectieux, l'attitude thérapeutique recommandée en 2012 est l'administration de l'antibiothérapie en ambulatoire si la surveillance peut être optimale, en privilégiant la voie orale [25]. En France, seulement un centre proposait une sortie très précoce après une évaluation initiale hospitalière puis une poursuite de l'antibiothérapie initiale par voie veineuse en ambulatoire. La prise en charge ambulatoire dans le cadre d'une hospitalisation à domicile par exemple, nécessite une organisation particulière permettant un suivi et une évaluation fréquente des enfants. Ces types de structure ne sont pas développés dans toutes les régions expliquant probablement en partie la faible existence de cette pratique. Aucun centre en France ne proposait d'emblée une antibiothérapie par voie orale. En effet, si la

voie orale présente plusieurs avantages (concernant le coût notamment), son application en pédiatrie rencontre plusieurs difficultés. La galénique doit être adaptée en privilégiant les suspensions buvables, et l'acceptabilité ainsi que la coopération des jeunes enfants n'est pas toujours aisée. L'étude de Teuffel *et coll.* en 2011, comparait des essais randomisés parus entre 1999 et 2009, en étudiant les traitements hospitaliers par rapport aux traitements ambulatoires [23]. Ils concluaient que le traitement ambulatoire était sûr et efficace aussi bien avec une antibiothérapie par voie intraveineuse que par voie orale [23]. Cependant, lors de l'analyse stratifiée des cinq études pédiatriques, les patients en ambulatoire traités par voie orale avait un taux de réadmission plus important comparé aux patients traités par voie intraveineuse [23,25]. Cette constatation clinique fréquente pourrait expliquer et justifier l'absence de traitement par voie orale lors de la prise en charge initiale, dans les différents centres français.

5.2. En cas de fièvre persistante

Lorsque la fièvre persiste entre 24 et 72 heures, chez un patient cliniquement stable, il est recommandé de maintenir l'antibiothérapie probabiliste initiale [25].

Dans notre étude française, dès 48 heures de fièvre, 88 % des algorithmes modifiaient leurs prescriptions initiales. Lorsqu'il n'était pas prescrit initialement, l'antibiotique le plus fréquemment ajouté était un glycopeptide (adjoind dans 91 % des cas après 96 heures de fièvre). En dehors d'un point d'appel clinique évident (notamment cutané), l'adjonction d'un glycopeptide n'était pourtant préconisée dans aucune des recommandations antérieures à 2012. Cette attitude, largement répandue en France, s'expliquait probablement par la crainte d'une infection occulte à un germe non couvert par l'antibiothérapie initiale, notamment à cocci Gram positif. Or, dès 2003, une étude randomisée en double aveugle menée par Cometta *et coll.* montrait que l'addition de la Vancomycine comparée à un placebo n'entraînait pas de diminution plus rapide de la fièvre chez les patients neutropéniques présentant une persistance de la fièvre après l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste par Pipéracilline/Tazobactam

[46]. Le nombre de bactériémie à cocci Gram positif et la proportion de patients ayant nécessité l'adjonction d'un antifongique en raison de la persistance de la fièvre étaient identiques dans les deux groupes.

5.3. Les antifongiques

Le groupe d'experts international recommandait l'adjonction d'un traitement antifongique à partir de 96 heures de persistance de la fièvre pour les patients à haut risque, ainsi que pour les patients à bas risque infectieux mais sans précision du délai de persistance de la fièvre [25].

En France, après 96 heures de fièvre, 95 % des algorithmes prévoyaient un antifongique et à partir de 120 heures, un antifongique était prescrit dans tous les algorithmes.

Nous avons constaté que deux algorithmes ajoutaient un antifongique précocement, à partir de 48 heures de persistance de la fièvre.

L'attitude générale en France était proche des dernières recommandations de 2012 concernant cette classe de traitement. Si les données de la littérature sont claires quant à la nécessité d'un traitement antifongique aussi bien dans la population adulte que pédiatrique [33], il n'existe cependant pas d'étude pédiatrique quant au moment opportun d'adjonction de cette classe thérapeutique. Le délai de 96 heures de fièvre persistante est basé sur les recommandations adultes [25,33,47].

5.4. L'allègement thérapeutique

Entre 24 heures et 72 heures de la prise en charge initiale, les recommandations de 2012 proposent un allègement thérapeutique selon certaines modalités [25].

En France, 17 centres (57 %) proposaient un allègement thérapeutique mais seulement neuf centres avaient un protocole le définissant.

Entre 24 heures et 72 heures de la prise en charge initiale, lorsque les hémocultures sont

DISCUSSION

négatives, et que le patient est apyrétique depuis 24 heures, l'attitude thérapeutique recommandée fin 2012 est d'arrêter l'antibiothérapie probabiliste [25]; ceci, si le patient a des signes biologiques de régénérescence de moelle osseuse pour les patients à haut risque infectieux et indépendamment du statut de la moelle osseuse concernant les patients à bas risque infectieux. La régénérescence de la moelle osseuse n'est pas clairement définie dans les différentes études pédiatriques mais les recommandations proposent un seuil de polynucléaires neutrophiles supérieur à $100/\text{mm}^3$ [25].

➤ Lorsque des études pédiatriques stratifiaient le statut de la moelle osseuse pour l'utiliser comme critère permettant l'arrêt de l'antibiothérapie, l'incidence de la récurrence de la fièvre était pour les patients qui avaient des signes de régénérescence de moelle de 1 % (95 % IC, 0,1 % à 5 %), lorsque le statut de la moelle osseuse n'était pas pris en compte de 5 % (95 % IC, 3 % à 9 %) ; lorsqu'il n'y avait pas de signe de régénérescence de 14 % (95 % IC, 5 % à 36 %) [25]. En France, seuls trois centres utilisaient ce paramètre, parfois pour tous les patients (un centre) ou pour alléger les patients à bas risque infectieux (deux centres). Or, pour les patients à bas risque, il n'était pas recommandé de prendre en compte le statut de la moelle osseuse pour arrêter l'antibiothérapie [25]. Effectivement, une étude randomisée de l'équipe de Santolaya, en 1997, ne montrait pas de différence entre le groupe qui poursuivait une antibiothérapie et celui qui arrêta le traitement infectieux après 72 heures d'apyrexie, indépendamment du statut de la moelle osseuse, pour les enfants à bas risque infectieux [48].

➤ Concernant le délai de 24 à 72 heures, après 24 heures d'apyrexie, nous avons constaté que la majorité des centres français appliquait ce délai avant de modifier la prise en charge initiale allant vers un allègement thérapeutique. Un délai de 48 heures semblait effectivement nécessaire afin d'une part de s'assurer de la négativité des hémocultures et d'autre part d'apprécier l'évolution clinique et/ou biologique de l'épisode de NF. Un seul centre français

proposait également une sortie précoce, le jour même, après une évaluation initiale hospitalière pour les patients bas risques.

➤ Enfin, concernant le type d'allègement thérapeutique, les recommandations de 2012 préconisaient un arrêt précoce de l'antibiothérapie [25]. Dans notre étude, seuls huit centres (47 %) suspendaient le traitement antibiotique initial. Neuf centres (53 %) proposaient une poursuite de l'antibiothérapie initiale en ambulatoire avec un relai par voie orale dans 82 % des protocoles d'allègement.

Quant à ces deux derniers points, l'attitude de la majorité des centres français était comparable à la plupart des études dans la littérature. En effet, nous avons réalisé une revue de la littérature à propos des différents allègements thérapeutiques proposés en pédiatrie au cours des années 2002-2012 : le protocole le plus fréquemment utilisait une antibiothérapie initiale par voie intra-veineuse suivie d'un relai ambulatoire par une association d'antibiotique par voie orale.

5.5. Les antibiothérapies utilisées

Les antibiotiques recommandés en première intention, en monothérapie probabiliste, étaient les β -lactamines actives contre *Pseudomonas aeruginosa* ou les carbapénèmes [25].

En France, les trois β -lactamines utilisées en première intention, seules ou en association, étaient Ceftriaxone (19 %) (non active contre le *Pseudomonas*), Ceftazidime (31 %) et Tazobactam/Pipéracilline (50 %). La Ceftriaxone (présente dans huit combinaisons) n'était cependant jamais indiquée pour les épisodes de NF à haut risque : sept combinaisons réservaient la Ceftriaxone pour les épisodes à bas risque, et une combinaison la prescrivait en triple antibiothérapie pour tous les épisodes de NF. Après 48 heures de fièvre, cinq algorithmes substituaient la Ceftriaxone et un algorithme la substituait après 72 heures de fièvre. Aucun centre ne proposait un antibiotique de la famille des carbapénèmes en première intention et huit algorithmes modifiaient la β -lactamine initiale au profit de l'Imipénem entre

48 heures et 96 heures de fièvre persistante.

Les différentes études sur les populations adultes et pédiatriques comparant la pertinence de plusieurs β -lactamines actives contre le *Pseudomonas* avaient des conclusions variables et ne permettaient pas de mettre en avant une β -lactamine plutôt qu'une autre [43,45,49]. Cependant une étude, sur une population mixte, notait une plus forte incidence de colite pseudomembraneuse après l'utilisation de carbapénème plutôt qu'avec d'autres β -lactamines [43]. Si la majorité des centres français allait dans le même sens que les recommandations de 2012 concernant l'antibiothérapie de première intention probabiliste, il est vraisemblable que le choix précis de chaque antibiotique dépende davantage en premier lieu de l'écosystème de chaque pays, mais surtout de chaque service. Nous avons par ailleurs noté que deux centres français, dans la même région et suivant le même protocole, modifiaient l'antibiothérapie en s'adaptant à l'écologie et à l'environnement du patient avant son épisode de NF.

6. Ces recommandations internationales sont-elle applicable en France ?

Nous avons constaté que même si la majorité des centres français adoptait un allègement thérapeutique par rapport aux propositions de la SFCE de 2002 [5], les modalités étaient très diverses en fonction des centres. La publication, pour la première fois, de recommandations pédiatriques [25], pourrait conduire à une évolution des pratiques dans les années à venir allant vers une homogénéisation des conduites à tenir à l'échelle nationale. Une étude similaire à notre enquête avait été réalisée en Angleterre en 2007 [29] : la disparité constatée entre les différents centres avait amené à de nouvelles propositions du Groupe anglais des Cancers de l'enfant et des leucémies, en 2008 [50]. Ces propositions étaient basées sur une revue de la littérature et une méthode d'enquête Delphi [50]. Un nouvel audit était alors réalisé en 2012 afin d'étudier l'impact de ces propositions [51]. De nombreuses variations dans la définition et pour la prise en charge d'un épisode de NF persistaient en Angleterre. Une minorité des centres

DISCUSSION

(43 % contre 29 % en 2007) utilisaient une stratification du risque à la prise en charge initiale, permettant d'adapter, et d'alléger le traitement pour les enfants à bas risque infectieux [51].

Nous pouvons alors nous questionner sur l'impact qu'auront ces recommandations internationales sur les centres français. Ces recommandations sont-elles applicables à tous les centres ? Nous avons constaté une différence de pratique entre les centres. Les centres avec une activité plus importante (c'est-à-dire davantage d'épisodes de NF) procédaient plus souvent, de manière significative, à un allègement thérapeutique. Il est probable que ces centres, avec un nombre moindre moyen de lits d'hospitalisation par rapport au nombre de nouveaux diagnostics de cancers, soient soumis à des problèmes logistiques de gestion de places amenant plus facilement à proposer une sortie précoce d'hospitalisation. A l'inverse, un centre ayant un nombre de lits d'hospitalisation plus important sera moins contraint de proposer une sortie précoce. De plus, en cas de non occupation des lits, ces services pourraient risquer de perdre une partie des places d'hospitalisation. La proportion plus importante au sein des équipes, de médecin ayant une fonction universitaire, notamment de CCA, facilite probablement la communication scientifique bien que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative. Enfin le recrutement plus important permet également d'acquérir une plus grande expérience, ce qui peut également faciliter la mise en place d'allègement thérapeutique grâce à une meilleure perception clinique subjective du risque infectieux.

Il est important de souligner qu'un allègement thérapeutique ne peut être envisagé qu'en présence de certaines conditions psychosociales et organisationnelles dont notamment l'adhésion du patient et de sa famille [26,52-54]. Dans une étude menée par Sung *et coll.*, seulement 53 % des parents interrogés opteraient pour une prise en charge uniquement ambulatoire [55]. L'adhésion des patients et de leurs parents est un paramètre important à prendre en compte avant toute modification majeure de la prise en charge qui nécessitera une

bonne communication de ces nouvelles recommandations et une éducation des patients et de leur famille.

7. Comment appliquer ces dernières recommandations en France ?

Dans notre revue de la littérature à l'échelle internationale, l'allègement thérapeutique, pratiqué dans de nombreuses équipes, semblait être une alternative sûre et efficace au traitement standard pour une population identifiée. L'identification de cette population avait des critères variables selon les équipes, avec un allègement dépendant de la performance de la prédiction du risque infectieux. En effet, plus la sensibilité était élevée, plus l'allègement était important. Plus la spécificité était élevée, plus le nombre d'enfants concernés était important. L'hétérogénéité des définitions altérerait la comparabilité et l'extrapolation des résultats. En France, nous avons constaté également une grande disparité concernant la définition d'un épisode de NF. Si la définition de la NF n'est pas la même, la prise en charge qui en découle ne peut pas être identique. L'uniformisation de ces définitions serait peut être complexe pour le personnel médical mais surtout pour les patients et pour leurs parents, mais elle permettrait à terme d'homogénéiser la prise en charge des NF.

Il semblerait surtout que l'application des dernières recommandations nécessitera une évaluation pertinente du risque infectieux à l'aide d'un outil s'appuyant sur des critères objectifs et reproductibles afin d'identifier une population à bas risque. La qualité démontrée de cet outil permettrait d'obtenir l'adhésion des patients, de leur famille ainsi que du personnel soignant, étape indispensable à l'homogénéisation des pratiques.

8. La stratification du risque infectieux : un outil indispensable

Les recommandations du groupe d'experts international préconisaient la stratification du risque infectieux pour décider d'un allègement thérapeutique [25].

DISCUSSION

Nous avons observé dans les centres de référence en France que deux moments semblaient être clés dans la stratification du risque infectieux : lors de la prise en charge initiale dans un premier temps, puis à partir de 48 heures d'apyrexie dans un second temps, avec des critères différents à chacun de ces moments.

Dix centres évaluaient le risque infectieux lors de la prise en charge initiale. Dix-sept centres évaluaient le risque infectieux à partir de 48 heures d'apyrexie au moment de la décision d'un allègement thérapeutique. Six centres évaluaient le risque infectieux lors de ces deux temps ; seuls deux de ces centres conservaient la distinction initiale du risque pour décider d'un allègement thérapeutique.

Si le groupe d'experts recommandait une stratification du risque infectieux à l'aide d'un outil tel qu'une règle de décision clinique (RDC) [39,56], pour autant ce dernier ne proposait pas d'outil applicable à toutes les populations [25].

En oncologie adulte, seul le score de décision de la MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) a été validé et est utilisé en pratique courante pour la prise en charge au domicile des patients à faible risque infectieux [17]. Ce score n'est pas extrapolable à une population pédiatrique ; en effet les critères tels que l'âge inférieur à 60 ans ou l'absence de broncho-pneumopathie chronique obstructive ne sont pas pertinents dans la population pédiatrique.

Plusieurs équipes pédiatriques ont cherché à identifier précocement, à l'aide d'une RDC combinant des paramètres cliniques et biologiques à l'admission du patient, un groupe d'enfants ayant une NF à faible risque d'infection sévère. Ces RDC ne suivaient pas toujours des standards méthodologiques de développement des RDC [57]. Elles n'avaient pas toutes été validées, et ont exceptionnellement fait l'objet d'une étude d'impact [32,58]. Seule la RDC de l'équipe de Santolaya *et coll.*, au Chili, en atteignant un niveau I d'évidence selon McGinn

DISCUSSION

[57], permettait d'avoir une confiance suffisante dans sa performance en vue d'une application clinique quotidienne [39,59]. Toutefois, des différences démographiques de populations, de fréquence des différents cancers, de type de traitement, d'environnement, de système de santé, ne permettaient pas l'extrapolation de cette RDC à une population française [32]. La sensibilité et la spécificité de cette règle étaient respectivement de 92 % et 76 % dans la population de construction [39] mais de seulement 67 % et 39 % dans notre population lilloise [32].

Dans ce contexte, une nouvelle RDC a été construite en France, à Lille, sur un recueil prospectif bi-centrique en suivant les standards méthodologiques [57]. Elle s'appuie sur des valeurs à H0 et H48 de la prise en charge. Elle a été validée en interne au centre hospitalier universitaire de Lille et au Centre de lutte Contre le Cancer de Lille, le centre Oscar Lambret [31]. Cette RDC est actuellement en cours de validation sur une population multicentrique nationale ce qui permettra d'atteindre un niveau d'évidence II d'après McGinn *et Coll.* [57]. Après cette étape, les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère pourraient bénéficier, en France, d'une modification de leur prise en charge anti-infectieuse au sein d'une étude d'impact. La diffusion de cet outil pourrait faciliter l'application des recommandations de 2012.

V. CONCLUSION

Grâce à cette enquête nationale auprès de tous les centres de référence, une hétérogénéité de la prise en charge des épisodes de NF a été mise en évidence. Les variations concernaient non seulement la définition d'un épisode de NF, le traitement empirique initial, la conduite à tenir en cas de fièvre persistante ainsi que les critères de sortie ou d'arrêt précoces de traitement anti-infectieux. Cette disparité illustre l'absence de consensus concernant les protocoles de soins de support entre les différents centres. Une majorité des centres (57 %) proposait déjà un allègement thérapeutique, généralement à partir de 48 heures d'apyrexie, allant dans le sens des nouvelles recommandations internationales pédiatriques de 2012 [25]. Les critères de bas risque d'infection sévère pour proposer un allègement thérapeutique ne sont cependant pas définis, dans ces nouvelles recommandations. Les centres français utilisaient des critères locaux souvent au cas par cas et donc peu reproductibles pour identifier la population pouvant bénéficier d'un allègement thérapeutique. La stratification du risque infectieux, étape nécessaire à l'application des dernières recommandations, ne sera possible et diffusable à tous les centres, que grâce à un outil fiable et validé, s'appuyant sur des valeurs objectives et reproductibles.

Une RDC ayant identifié ces critères de bas risque a été construite à Lille et est en cours de validation sur une population multicentrique nationale française. Ceci permettrait d'évaluer sa reproductibilité et d'atteindre ainsi un niveau élevé d'évidence, condition préalable à son utilisation. Les modalités de l'allègement thérapeutique pour les épisodes de NF à bas risque d'infection sévère pourraient alors être définies et validées avec la SFCE pour obtenir l'adhésion des différentes équipes d'hémo-oncologie pédiatrique françaises.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev.* mai 2010;19(3):173-181.
2. 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.* sept 2006;42(13):2183-2190.
3. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr.* nov 1991;119(5):679-694.
4. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 6 mai 1993;328(18):1323-1332.
5. Referentielneutropeniejuin2002.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2013]. Disponible sur: <http://sfce1.sfpediatrie.com/uploads/media/referentielneutropeniejuin2002.pdf>
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2002;34(6):730-751.
7. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer.* 15 août 2001;92(4):909-913.
8. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. « Low-risk » prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* mars 2000;18(5):1012-1019.
9. Viscoli C, EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer.* mars 2002;38 Suppl 4:S82-87.
10. 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.
11. 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.* mai 2010;42(5):324-332.
12. 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.* avr 2003;6(2):158-166.

BIBLIOGRAPHIE

13. 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*. 1 févr 2008;26(4):606-611.
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*. sept 2005;45(3):244-247.
15. 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*. juin 2008;27(6):538-543.
16. 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*. août 2011;19(8):1151-1158.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. août 2000;18(16):3038-3051.
18. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer*. avr 2011;47(6):811-813.
19. 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*. déc 1997;99(3):580-588.
20. Holdsworth M, Hanrahan J, Albanese B, Frost J. Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer. *Paediatr Drugs*. 2003;5(7):443-455.
21. Leverger G. [Outpatient antibiotherapy in children with neutropenia and fever. A review of the literature]. *Presse Med*. 13 mars 2004;33(5):330-337.
22. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. mai 2007;83(2 Suppl):S54-63.
23. 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*. nov 2011;22(11):2358-2365.
24. Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD003992.

BIBLIOGRAPHIE

25. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4427-4438.
26. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2007;48(5):521-526.
27. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgari L, Jenkner A, Castagnola E, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica*. janv 2012;97(1):147-150.
28. Chamberlain JD, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. *J Paediatr Child Health*. nov 2005;41(11):598-603.
29. 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*. juin 2007;92(6):495-498.
30. Delebarre M, Dubos F, Macher E, Garnier N, De Berranger E, Thebaud E, et al. Identifying high-risk patient for severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropénie : a new decision rule. Boston; 2010.
31. Delebarre M, Dubos F, Leblond P, Mazingue F. Distinction des enfants avec une neutropénie fébrile post-chimiothérapie à risque d'infection sévère : projet d'étude prospective multicentrique. 2011.
32. 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*. oct 2010;55(4):662-667.
33. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2008;46(12):1813-1821.
34. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. janv 2005;6(1):2-8.
35. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
36. Scheinmann 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*. août 2010;18(8):913-919.

BIBLIOGRAPHIE

37. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med.* 2 nov 1999;131(9):641-647.
38. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med.* 6 janv 2004;140(1):18-25.
39. 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.* 15 sept 2002;35(6):678-683.
40. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2011;56(5):868-870.
41. Phillips B, Wade R, Westwood M, Riley R, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of clinical features to exclude radiographic pneumonia in febrile neutropenic episodes in children and young people. *J Paediatr Child Health.* août 2012;48(8):641-648.
42. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer.* sept 2004;43(3):224-228.
43. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 24 mai 2003;326(7399):1111.
44. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* avr 2002;2(4):231-242.
45. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2012;31(4):353-358.
46. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 1 août 2003;37(3):382-389.
47. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2011;52(4):e56-93.
48. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis.* juill 1997;25(1):92-97.

BIBLIOGRAPHIE

49. Kim PW, Wu Y, Cooper C, Rochester G, Valappil T, Wang Y, et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis.* 15 août 2010;51(4):381-389.
50. Gibson F, Chisholm J, Blandford E, Donachie P, Hartley J, Lane S, et al. Developing a national « low risk » febrile neutropenia framework for use in children and young people's cancer care. *Support Care Cancer.* mai 2013;21(5):1241-1251.
51. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* avr 2013;98(2):73-75.
52. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol.* mars 1997;28(3):191-195.
53. Klustersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2007;30 Suppl 1:S51-59.
54. 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.* mars 2007;48(3):273-277.
55. 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.* 1 oct 2004;22(19):3922-3929.
56. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2002;24(1):38-42.
57. 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.* 5 juill 2000;284(1):79-84.
58. Miedema KGE, de Bont ESJM, Oude Nijhuis CSM, van Vliet D, Kamps WA, Tissing WJE. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol.* 1 mars 2011;29(7):e182-184; author reply e185.
59. 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.* 15 sept 2004;22(18):3784-3789.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle du questionnaire envoyé aux centres de référence en onco-hématologie pédiatrique:

Evaluation de la prise en charge des neutropénies fébriles de l'enfant

1. VOTRE CENTRE		NOM DU CENTRE : _____	
Nombre d'équivalent temps plein dans le service (CCA inclus) ____		dont d'universitaire ____	
Nombre total de lits d'hospitalisation d'onco-hématologie : ____			
Nombre de passage pour chimiothérapie en hôpital de jour par semaine : ____			
TYPE DE RECRUTEMENT :			
Leucémies	OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	si oui, nombre de nouveaux cas par an :	_ _ _
Lymphomes	OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	si oui, nombre de nouveaux cas par an :	_ _ _
Tumeurs solides	OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	si oui, nombre de nouveaux cas par an :	_ _ _
Allogreffes	OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	si oui, nombre de nouveaux cas par an :	_ _ _
Autogreffes	OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	si oui, nombre de nouveaux cas par an :	_ _ _
Nombre moyen d'épisodes de neutropénie fébrile par an : _ _ _			
Pourcentage moyen d'infection sévère* : _ _ %			
Proportion de documentation des infections sévères* :			
Cocci gram + : _ _ % ; Bacilles gram - : _ _ % ; Infections fongiques : _ _ % Autres : _ _ % si ces résultats ne sont pas connus, merci de donner une approximation à l'intuition du clinicien et de le préciser (≈)			
2. DEFINITIONS			
Quels critères définissent la neutropénie fébrile dans votre service?			
- Neutropénie : <input type="radio"/> < 500 PNN/mm ³ <input type="radio"/> < 500/mm ³ OU <1000 PNN /mm ³ en phase descendante <input type="radio"/> Autre (précisez) : _____			
- Technique de prise de température : Axillaire <input type="radio"/> Auriculaire <input type="radio"/> Rectale <input type="radio"/> Frontale <input type="radio"/> Autre <input type="radio"/>			
Quels sont le ou les critères qui définissent la fièvre ?			
<input type="radio"/> T° > 38°C ; <input type="radio"/> T° > 38°C à 2 reprises sur une période de temps de _ _ heures ; <input type="radio"/> T° ≥38,5 °C ; <input type="radio"/> Autre _____			
3. PRISE EN CHARGE INITIALE			
Hospitalisation possible au stade de neutropénie (<500PNN/mm³) SANS fièvre		OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	
Si oui, systématique <input type="radio"/> Souvent <input type="radio"/> Rarement <input type="radio"/> jamais <input type="radio"/>			
Selon quels critères : _____			
Hospitalisation des neutropénies fébriles :			
- En secteur spécialisé protégé		OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	
- En secteur non spécialisé, protégé		OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	
- en secteur spécialisé non protégé		OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	
- en secteur non spécialisé, non protégé		OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>	
Bilan <u>systématique</u> à l'entrée :			
- marqueurs de l'inflammation CRP <input type="radio"/> PCT <input type="radio"/> VS <input type="radio"/> fibrinogène <input type="radio"/> autres <input type="radio"/> _____			
- bactériologie Hémocultures KT central <input type="radio"/> nombre : avant ATB _ _ nombre total _ _			
Périphérie <input type="radio"/> nombre : avant ATB _ _ nombre total _ _			
ECBC <input type="radio"/> ECBU <input type="radio"/> prélèvement selles <input type="radio"/> gorge <input type="radio"/>			
- radio thorax OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> autres _____			
4. ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE : proposez-vous la même attitude thérapeutique pour tous les patients en neutropénie fébrile ? OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/>			
Si non, quels en sont les différences et les critères que vous utilisez ?			

Modification de l'antibiothérapie probabiliste en l'absence de documentation :			
- si fièvre persistante H48 <input type="radio"/> ATB: _____			
H72 <input type="radio"/> ATB: _____			
H96 <input type="radio"/> ATB: _____			
H120 <input type="radio"/> ATB: _____			

ANNEXE 1

ANNEXE 1

ANTIBIOTIQUES (ATB)	Indication	Posologie	Fréquence	Voie d'administration
<p>Indications : remplir dans cette colonne 1= Antibiotique utilisé en 1^{ère} intention probabiliste, si attitude différente selon les patients le préciser entre parenthèse (Cf aide au remplissage à la fin du questionnaire) 2= en 2nde intention probabiliste <i>en cas de fièvre persistante</i>, 3= en cas de documentation 4= en cas de point d'appel clinique spécifique (pulmonaire, cutanée, digestive à préciser) 5= classe thérapeutique ou antibiotique jamais utilisée</p> <p>Posologie : remplir la posologie et si une adaptation en fonction de la clinique ou des taux résiduels est faite notez adapté au taux ou à la clinique</p> <p>Fréquence : nombre d'administration par jour, en cas d'administration continue notez 24</p> <p>Voie d'administration : IV, PO, IM, si IV utilisée exclusivement sur la voie centrale, notez IV KTC</p>				
BLactamines				
CEFTRIAXONE (Rocéphine [®])				
CEFEPIME (Axepim [®])				
CEFTAZIDIME (Fortum [®])				
TICARCILLINE/AC. CLAVULANIQUE (Claventin [®])				
TAZOBACTAM/PIPERACILLINE (Tazocilline [®])				
IMIPENEME (Tienam [®])				
Autres (précisez) _____				
Aminosides				
AMIKACINE (Amiklin [®])				
GENTAMYCINE (Gentalline [®])				
Autres _____				
Glycopeptides				
TEICOPLANINE (Targocid [®])				
VANCOMYCINE (Vancocine [®])				
Antifongiques				
AMPHOTERICINE B (Fungizone [®])				
AMPHOTERICINE B Liposomale (Ambisome [®])				
CASPOFONGINE (Cancidas [®])				
FLUCONAZOLE (Triflucan [®])				
VORICONAZOLE (VFend [®])				
POZACONAZOLE (Noxafil [®])				
Autres _____				
<p>Décontamination digestive OUI 0 - NON 0 si oui la quelle : _____ pour quels patients _____</p> <p>Autre prophylaxie anti infectieuse OUI 0 - NON 0 si oui la quelle : _____ pour quels patients _____</p>				

ANNEXE 1

5. PROCEDURE D'ARRET DES ANTIBIOTIQUES EN L'ABSENCE D'INFECTION DOCUMENTEE
 - uniquement à la sortie d'aplasie OUI - NON *si oui, passez au paragraphe 6*

Si NON quels en sont les critères ?

- apyrexie OUI - NON après combien de jours : |_|_|

- taux de leucocytes OUI - NON si oui quel seuil : _____

- taux de neutrophiles OUI - NON si oui quel seuil : _____

- taux de monocytes OUI - NON si oui quel seuil : _____

- taux de plaquettes OUI - NON si oui quel seuil : _____

- marqueurs de l'inflammation : OUI NON si oui le(s) quel(s) et à quel(s) seuil(s) : _____

6. SORTIE D'HOSPITALISATION EN CAS DE NEUTROPENIE FEBRILE SANS DOCUMENTATION

- Uniquement à la sortie d'aplasie : OUI - NON *Si oui, passez au paragraphe 7*

- Adaptée à chaque cas : OUI - NON

- En fonction du protocole préétabli dans le service : OUI - NON

Le retour à domicile avant la sortie d'aplasie (PNN<500/mm³):

a - Quels sont les critères de décision qui autorisent un retour à domicile ? :

Le type de cancer : OUI NON Si oui, selon quels critères ? : _____

Le type de chimiothérapie : OUI NON Si oui, selon quels critères ? : _____

Les antécédents infectieux du patient : OUI NON Si oui, selon quels critères ? : _____

La biologie OUI - NON Si oui, selon quels critères ? :

- Formule sanguine (détaillez) _____

- Marqueurs de l'inflammation (détaillez) _____

- Autres (détaillez) _____

Autres critères (sociaux, ...) (détaillez) _____

b - Selon quelles modalités le retour à domicile est-il autorisé :

- dès l'arrêt des ATB : OUI - NON

- après une période de surveillance post-arrêt des antibiotiques : OUI - NON

Si OUI, de quelle durée : |_|_| jours

- sous antibiothérapie à domicile : OUI - NON

Si OUI sous quelle forme :

- En Hospitalisation à Domicile : OUI - NON

- ATB IV : OUI - NON si OUI : classes d'antibiotiques : _____

Durée de traitement : _____

- ATB per os : OUI - NON si OUI : classes d'antibiotiques : _____

Durée de traitement : _____

c - Les enfants sont-ils réévalués systématique après la sortie : OUI - NON

Si OUI : à quelle fréquence : _____

Par quelle équipe : CHU ou Centre de lutte contre le cancer OUI - NON

Hospitalisation à Domicile OUI - NON

Réseau de services de pédiatrie de périphérie OUI - NON

Médecin traitant ou pédiatre de ville OUI - NON

7. PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES FEBRILES (NF)

Avez-vous un protocole écrit pour la prise en charge des neutropénies fébriles ? OUI NON

Si OUI, accepteriez-vous de nous le faire parvenir ? OUI - NON *Nous nous engageons à ne pas le diffuser et à ne l'utiliser qu'à des fins de recherche dans le cadre de ce travail. (Fax : 03 20 44 59 63 ou par mail)*

Aide au remplissage du questionnaire

1

Si vous n'avez pas les chiffres précis concernant les questions portant sur le recrutement de votre centre, merci de répondre de manière approximative en notant « ≈ » à côté du chiffre.

*Nous avons défini **l'infection sévère** dans nos différents travaux comme :

- la survenue soit d'une bactériémie (une hémoculture positive sauf en cas de staphylocoque coagulase négative où deux hémocultures positives sont nécessaires (Pene *et al.*, 2001)),
- soit d'une culture bactérienne positive issue d'un site habituellement stérile,
- soit d'une infection focalisée à haut potentiel d'extension Il s'agit de toute infection à point de départ localisé, sans documentation issue d'un milieu habituellement stérile, mais présentant un risque important de dissémination loco-régionale ou générale. Exemples : cellulite pelvienne, cellulite rapidement progressive, appendicite, pneumopathie,
- soit d'une infection fongique invasive. il s'agit d'une infection fongique prouvée, probable ou possible telle que définie par l'IGICF (Invasive Fungal Infections Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (De Pauw *et al.*, 2008).

4

Si vous avez répondu oui à la première question et donc qu'il y a plusieurs réponses 1, (Antibiotique utilisé en 1^{ère} intention probabiliste) dans le tableau page 2, Si cette antibiothérapie est prescrite selon certains critères merci de le noter entre parenthèse dans le tableau en faisant référence aux réponses de la première question : exemple

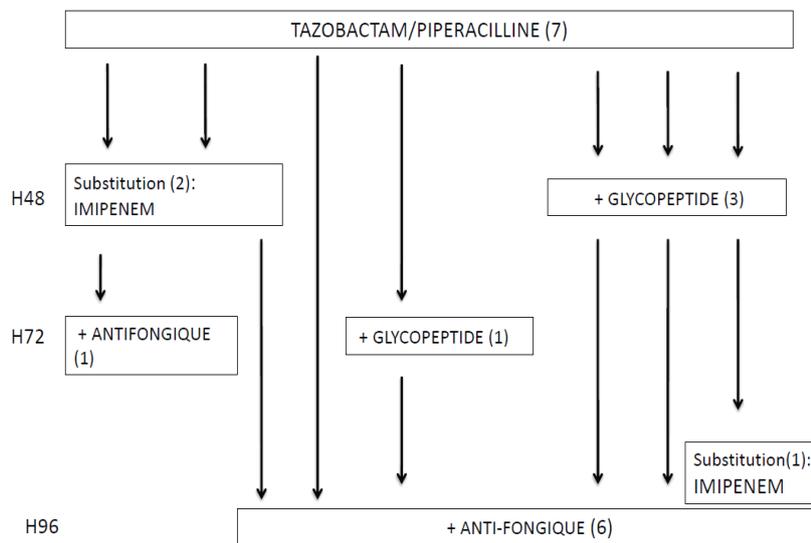
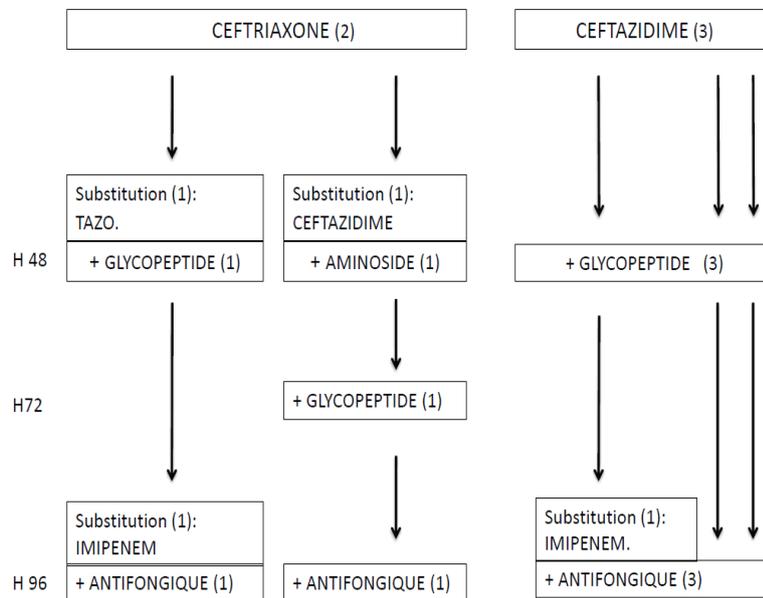
Il existe dans votre centre une différence de prise en charge selon le 1^{er} épisode de NF et les suivants

-Réponse à la 1^{ère} question oui : différence de prise en charge selon le 1^{er} épisode (1^e) Ou le n^{ième} épisode de neutropénie fébrile (n^e),

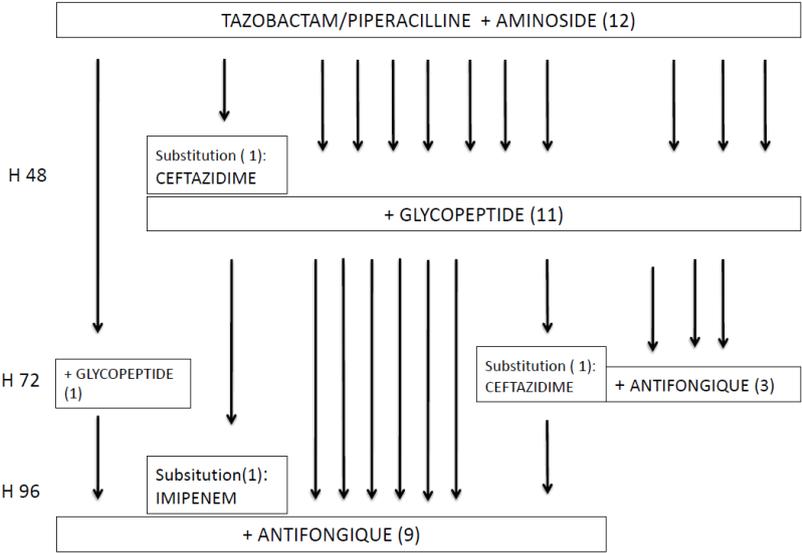
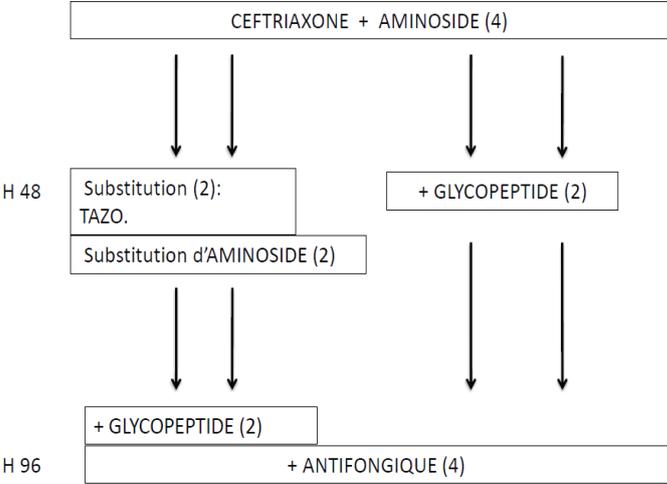
-Noter dans le tableau antibiothérapie page 2 à côté du numéro correspondant à l'indication de l'antibiothérapie : (1^e) ou (n^e)

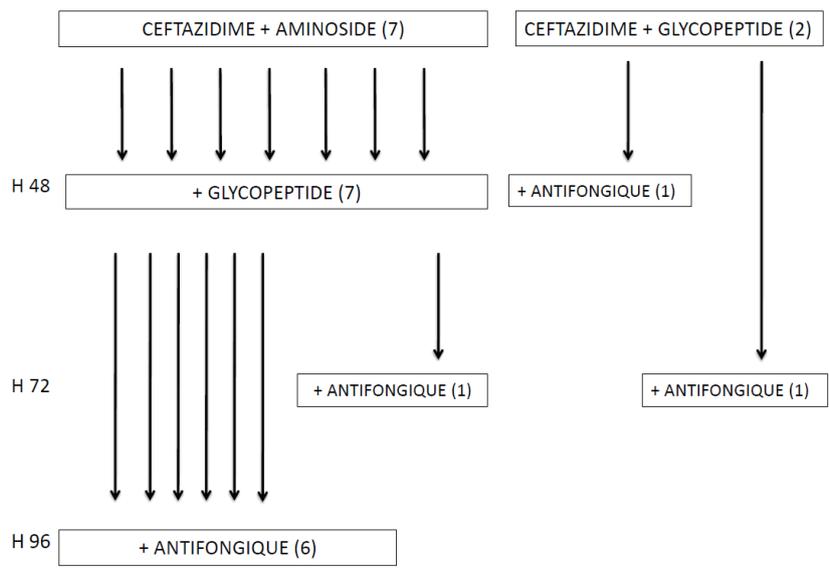
Annexe 2 : Schémas détaillés des 42 combinaisons d'antibiothérapie et des algorithmes en cas de fièvre persistante :

MONO-ANTIBIOTHERAPIE

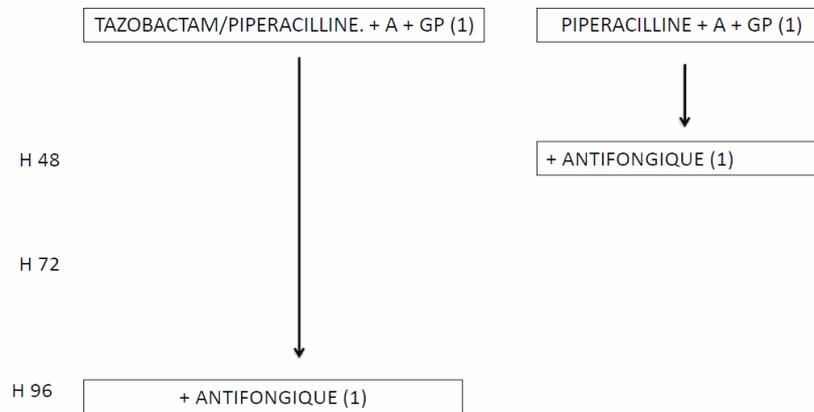
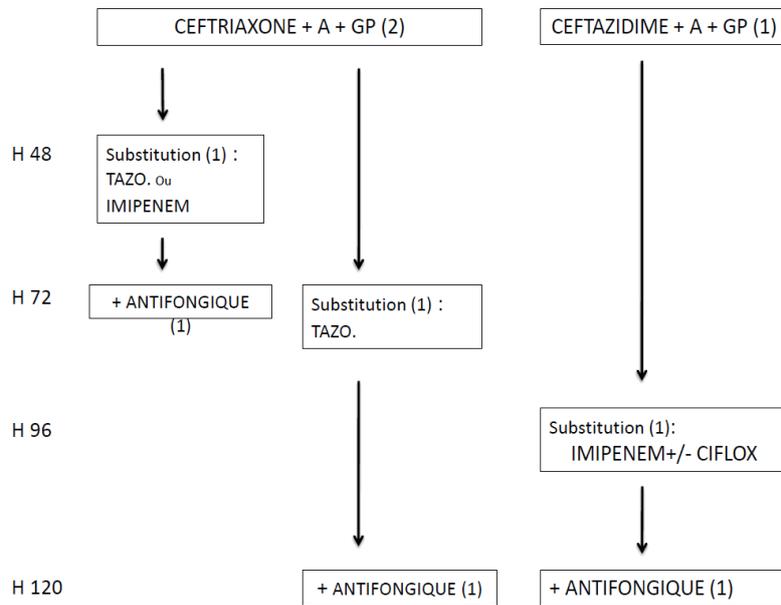


BI-ANTIBIOTHERAPIE





TRIPLE ANTIBIOTHERAPIE



Nom : TIPHAINE

Prénom : Aude

Date de Soutenance : 25 Septembre 2013

Titre de la thèse : Quelle est la prise en charge réelle des neutropénies fébriles post-chimiothérapie de l'enfant ? Résultats d'une enquête française

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES Pédiatrie

Mots-clés : neutropénie fébrile, pédiatrie, enquête nationale française

Résumé :

Contexte : Les neutropénies fébriles (NF) sont l'une des complications les plus fréquentes de l'enfant traité par chimiothérapie. La prise en charge admise depuis 40 ans et recommandée jusqu'en 2012, était une hospitalisation et une antibiothérapie probabiliste à large spectre par voie intraveineuse, poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie. Certains travaux suggéraient qu'un allègement thérapeutique était possible et sûr pour une population identifiée et d'autres avaient déjà mis en évidence des disparités de pratique au sein d'un même pays. En 2012, de nouvelles recommandations internationales préconisent un allègement thérapeutique global basé sur la stratification du risque infectieux.

Objectif : Notre objectif était de connaître la prise en charge d'un épisode de NF dans chaque centre de référence d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatrique français, étape indispensable avant de pouvoir travailler dans un second temps à une homogénéisation des pratiques et une application des dernières recommandations.

Méthodes : Un questionnaire a été envoyé à tous les centres de référence. Les définitions d'un épisode de NF, la prise en charge initiale ainsi que les éventuels allègements thérapeutiques étaient relevés. Les protocoles de prise en charge de chaque centre étaient également étudiés.

Résultats : Tous les centres référents français ont participé à cette enquête. Le taux d'items renseignés était de 88 %. La définition d'un épisode de NF était variable. Dix centres évaluaient le risque infectieux lors de la prise en charge initiale. Quarante-deux combinaisons différentes d'antibiothérapie probabilistes étaient prescrites. A partir de 48 heures d'apyrexie, 17 centres proposaient un allègement thérapeutique selon diverses modalités.

Conclusion : La majorité des centres français proposaient déjà un allègement thérapeutique mais de nombreuses différences subsistaient dans la prise en charge des épisodes de NF. La stratification du risque infectieux sera une étape indispensable et nécessaire à l'application des recommandations internationales ce qui permettrait à terme d'homogénéiser les pratiques en France.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain Martinot

Assesseurs : Madame le Professeur Karine Faure

Monsieur le Docteur François Dubos, Maître de Conférence des Universités

Monsieur le Docteur Pierre Leblond

Madame le Docteur Mathilde Delebarre (Directrice de thèse)