

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Utilisation des cathéters centraux chez l'enfant pris en charge pour un cancer,
résultats d'une enquête nationale**

Présentée et soutenue publiquement le 15/09/2020 à 18h
Au Pôle Formation
par Corinne CHIU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Madame le Docteur Eva DE BERRANGER

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Mathilde DELEBARRE

Liste des abréviations

BGN	Bacille Gram Négatif
BMR	Bactérie Multi Résistante
CG+	Cocci Gram positif
CI	Chambre Implantable
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
HAD	Hospitalisation à domicile
KTC	KTC Central
KTNT	KTC Non Tunnélisé
KTT	KTC Tunnélisé
LA	Leucémie Aigue
LAL	Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LH	Lymphome de Hodgkin
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
NB	Neuroblastome
NF	Neutropénie Fébrile
PICC	Peripherally Impantable Central Catheter
SFCE	Société de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent
TO	Tumeur osseuse
TS	Tumeur solide
TSNC	Tumeur cérébrale

Table des matières

RESUME	1
I) INTRODUCTION	2
II) MATERIEL ET METHODE	5
A) Caractéristiques générales de l'étude	5
B) Données recueillies : contenu du questionnaire	5
1) Données démographiques	5
2) Cathéters	6
3) Soins des cathéters	6
4) Infections des cathéters centraux.....	7
C) Définitions	8
1) Les différentes catégories de cathéters.....	8
2) L'infection sur KTC.....	9
3) La technique de Lockthérapie antibiotique	9
D) Modalité de diffusion de l'enquête.....	10
E) Analyses Statistiques	10
III) RESULTATS	11
A) Taux de participation	11
B) Description de l'activité des centres	12
1) Type de recrutement.....	15
C) Les types de cathéters	17
1) Utilisation des cathéters centraux	17
2) L'âge comme facteur de choix du cathéter.....	17
3) Le type de cancer comme facteur de choix du cathéter central.....	18
4) Les conditions de vie	20
5) Autres facteurs influençant le choix du KTC.....	21
6) Nécessité de changement de KTC central	21
7) Moment de la pose des KTCs.....	23
8) Durée de vie des cathéters	23
D) Entretien des cathéters	24
1) Protocoles de soins de KTC.....	24
2) Soins de pansement	25
3) Soins de prélèvements	28
4) Prise en charge d'un cathéter obstrué.....	28
E) Infection des cathéters	29
1) Définition.....	29
2) Prédominance de micro-organisme lors d'une infection sur cathéter central.....	31
3) Taux d'infection.....	32
4) Retrait anticipé du KTC.....	32
5) Lockthérapie	33
6) Les différentes possibilités d'antibiothérapie lors de l'utilisation de la lockthérapie.....	33
IV) DISCUSSION	36
V) CONCLUSION	51
VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52
VII) ANNEXES	57

RESUME

Contexte : Le traitement du cancer de l'enfant repose essentiellement sur la chimiothérapie conventionnelle. L'utilisation des cathéters centraux (KTC) de longue durée de vie fait partie du standard de la prise en charge des cancers en raison de la durée des chimiothérapies veino-toxiques et longues. Actuellement, il n'y a pas de consensus international concernant le choix du type de KTC central par rapport au type de cancer chez l'enfant. L'objectif de ce travail était de réaliser une enquête nationale, dans les centres de références d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatrique français, pour identifier les critères de choix d'un KTC ainsi que les soins appliqués.

Méthode : Un questionnaire était envoyé à tous les centres de référence d'onco-hématologie pédiatrique avec le soutien de la Société de lutte contre le cancer chez l'enfant (SFCE). Les données étaient recueillies de mars 2019 à juin 2020, il s'agissait des critères de choix des KTC, du type de soin et la gestion des infections des KTC.

Résultats : 93 % des centres de références français ont répondu à cette enquête. La chambre implantable (CI) était le KTC le plus utilisé toutes catégories de cancer confondues. Pour le KTT, la pathologie tumorale où ils étaient le plus fréquemment utilisés était les leucémies aiguës même si la CI restait majoritaire. Les critères influençant le choix du KTC étaient le type de cancer et donc de chimiothérapie, la durée du traitement, le poids de l'enfant, les conditions socio-économique. Les soins des KTC (désinfection, pansement) étaient assez homogènes d'un centre à l'autre. Concernant les infections sur KTC, la définition même n'était pas homogène dans les centres de références. La lockthérapie étaient utilisée dans 75 % des centres mais avec des pratiques différentes d'un centre à l'autre.

Conclusion : Cette enquête a montré une hétérogénéité dans le choix du KTC central utilisés en oncologie pédiatrique en France. Cette enquête pourrait permettre d'introduire auprès de la SFCE un travail d'harmonisation des pratiques en premier lieu en termes de choix de type de KTC et vers une personnalisation de ce choix pour chaque patient. En second lieu, la définition de l'infection sur KTC utilisée par les centres était hétérogène. Une homogénéisation de cette définition pourrait permettre d'initier un travail plus exhaustif sur le lien entre le type de KTC et les infections en onco-hématologie pédiatrique en comparant selon le type de KTC des patients suivis pour une même pathologie et recevant le même traitement.

I) INTRODUCTION

Ces dix dernières années, les cancers de l'enfant représente environ 2200 cas soit 0,5 % de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués par an en France [1,2]. Le traitement du cancer de l'enfant repose essentiellement sur la chimiothérapie conventionnelle. Ce traitement étant veino toxique, avec des injections répétées, la mise en place d'un abord veineux central est donc le plus souvent indispensable à la prise en charge des cancers [3].

L'introduction des cathéters centraux (KTC) de longue durée de vie depuis les années 80 [4] a permis d'améliorer la qualité de vie des patients en oncologie, en particulier les enfants. Ils permettaient non seulement un accès veineux durable pour l'administration de chimiothérapie, antibiotique, produits dérivés du sang mais sont aussi utiles pour la nutrition parentérale et la greffe de cellules souches hématopoïétique [5] mais également dans certains cas pour réaliser des prélèvements sanguins. Leur utilisation fait donc toujours partie du standard de la prise en charge des cancers en raison de la durée des chimiothérapies longue de plusieurs mois voire années [6].

Il existe différents types de KTC :

La chambre à KTC implantable (CI) est un dispositif ou boîtier implanté sous la peau sur le haut du thorax et est relié à un KTC allant jusqu' à la veine cave. L'accès veineux se fait en ponctionnant en percutané à l'aide d'une aiguille de Huber (aiguille à biseau latéral) dans le boîtier.

Le KTC tunnellisé (KTT) suit un trajet sous-cutané pour éloigner le point d'entrée cutané extérieur du point d'entrée veineux et ainsi de diminuer le risque d'infection [7]. Au point de sortie cutanée, le KTC est fixé à la peau soit par un point, soit il possède un manchon ou cuff qui le maintien en place par cicatrisation de la peau directement sur le manchon

(type Broviac ®) [8,9].

Le KTC par voie périphérique (PICC), est inséré dans une veine périphérique le plus souvent au membre supérieur avec catétherisation jusqu'à l'entrée la veine cave. Ce KTC est une alternative à la cathétérisation directe de la veine jugulaire ou sub clavière [8].

Le KTC non tunnélisé simple ponctionne directement la veine jugulaire ou sub clavière et est fixé de façon percutanée par des points de suture [10].

Actuellement, il n'y a pas de consensus international concernant le choix du type de KTC par rapport au type de cancer chez l'enfant [11,12,13].

Une enquête allemande [14] réalisé en 2013 dans la moitié des centres d'oncologie pédiatrique du pays montrait que le type de KTC choisi dépendait du centre et non de la pathologie sous-jacente. Elle montrait des variations de prise en charge des soins et des infections de KTC entre les centres. Cette étude était la première à présenter des données multicentriques concernant la gestion et les soins des KTC chez les cancers de l'enfant. Il existait également des différences d'un pays à l'autre : En Angleterre et en Allemagne, les KTT étaient majoritairement utilisés [15,14] quelques soit le type de cancer, alors qu'aux États-Unis, les CI étaient majoritairement utilisées pour les LAL et les KTT pour les tumeurs solides et les LAM [16].

A Lille, une étude bicentrique [17] avait mis en évidence une différence en termes de taux d'infection et de type de microorganisme identifiée dans les neutropénies fébriles (NF) entre les enfants atteints d'hémopathie maligne portant quasiment tous un KTT et ceux atteints d'une tumeur solide portant quasiment tous une CI. L'homogénéité des deux groupes en termes de type de KTC ne permettait pas de conclure sur l'origine de cette différence. Une étude multicentrique française de validation d'une règle de décision clinique prédisant l'infection sévère lors d'un épisode de NF chez les patients suivis pour cancer [18] mettait, quant à elle, en évidence des différences de KTC utilisés selon les centres. En reprenant ces données, une analyse a été réalisée pour rechercher un lien entre le type de cancer et de KTC avec le type d'infection [19] et il semblait que la chimiothérapie reçue influençait plus que le type de KTC. Mais les données étaient recueillies dans un autre objectif sans être exhaustives et il était difficile de conclure de manière certaine.

La variabilité de l'utilisation de ces KTC entre les différents centres français n'a pas encore été étudiée. Compte tenu des différences déjà mises en évidence dans nos études lilloise mais également dans d'autres pays, il nous semblait intéressant de connaître les modalités de choix et de soin d'un cathéter central en oncologie pédiatrique en France.

L'objectif de ce travail était donc de réaliser une enquête nationale, dans les centres de références d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatrique français, dont le but était d'identifier les critères de choix d'un cathéter central.

Les objectifs secondaires étaient de faire un état des lieux des pratiques de soins et de la gestion des infections de ces cathéters centraux.

II) MATERIEL ET METHODE

A) Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une enquête descriptive nationale réalisée en France de mars 2019 à juin 2020. Cette enquête était effectuée avec le soutien de la Société de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE). Tous les centres français de référence en oncologie et hématologie pédiatrique ont été sollicités. Un seul questionnaire (cinq pages incluant une aide au remplissage) devait être rempli par centre.

B) Données recueillies : contenu du questionnaire

Le questionnaire comportait 105 items répartis au sein de quatre paragraphes. Il était accompagné d'une lettre motivant l'enquête et d'une fiche explicative d'aide au remplissage. Le questionnaire est présenté en Annexe 1.

1) Données démographiques

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

- le nombre de médecin équivalent temps plein dans le service, le nombre de médecin 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'allogreffe dans le service,

2) Cathéters

Dans ce paragraphe, l'objectif était de connaître les modalités de choix d'une catégorie de KTC en fonction notamment de l'âge, du type de cancer et des conditions de vie.

Lorsque la pose d'un KTC était retenue, les indications étaient relevées ainsi que le moment idéal pour le mettre en place et le temps maximum de maintien en place de chaque KTC.

Dans le cas particulier où une allogreffe, autogreffe ou exérèse tumorale était prévue, nous demandions si le cathéter déjà en place était conservé et dans le cas contraire pour quelle raison un changement de KTC était effectué et quelle catégorie était optée.

3) Soins des cathéters

Dans ce paragraphe, l'objectif était de connaître les modalités des soins des KTC.

Les items étaient les suivants :

- La pratique de soins stériles pour chacun des différents cathéters ou non
- La procédure d'habillage si le soin réalisé est stérile
- La fréquence (par semaine) des soins et le type de soins appliqué
- La réalisation d'une procédure de rinçage pour chacun des cathéters ou non
- Le nombre de soignants participants aux soins pour chaque cathéter

Il était également demandé si des prélèvements sanguins étaient effectués sur ces KTC.

Un tableau permettait de savoir si une purge avant le prélèvement était réalisée pour chaque KTC, la quantité prélevée, si la réinjection de la purge était systématique, quels étaient les critères de réinjection si elle n'était pas faite de façon systématique.

La présence d'un protocole concernant les soins des cathéters et la prise en charge d'un cathéter bouché était recueillie. Si le centre acceptait, le protocole nous était adressé pour être étudié en complément du questionnaire.

4) Infections des cathéters centraux

Ce paragraphe avait pour objectif de recueillir des données quantitatives sur les infections des KTC, le retrait anticipé du KTC et savoir les modalités d'utilisation de la lockthérapie.

Les items étaient les suivants :

- La définition demandée était celle de l'infection sur KTC
- De façon subjective, le taux d'infection par Cocci gram+, Bacille gram -, infection fongique ou autre par catégorie de KTC
- Le taux d'infection par an pour chaque catégorie de KTC
- Les indications du retrait anticipé du KTC
- Le pourcentage de patient chez qui le retrait du KTC était indiqué

Un tableau permettait de recueillir les indications de la lockthérapie si elle était utilisée et quel antibiotique était choisi. Pour l'interprétation des résultats nous avons défini une possibilité d'antibiotique qui correspondait, aux différentes associations de traitements antibiotiques proposées dans chaque centre lors de l'utilisation de la lockthérapie.

C) Définitions

1) Les différentes catégories de cathéters

a) *Cathéter veineux central simple*

Dans le cas de cathéter veineux central simple le point de ponction cutanée et de la veine se situe au même endroit et celui-ci est fixé par un point de suture au niveau du point de ponction cutané [18]. Son extrémité distale se situe généralement dans la veine sous-clavière ou jugulaire interne ou fémorale.

b) *Cathéter veineux central tunnélisé*

Dans le cas d'un KTT, celui-ci est inséré dans la veine sous-clavière ou la veine cave supérieure jusqu'à la veine cave supérieure à l'entrée de l'oreillette, l'autre extrémité suit un trajet sous-cutané (tunnel) pour s'éloigner du point d'entrée de la veine et l'orifice de sortie cutané extérieur. Le cathéter peut être fixé à la peau par des points de sutures, par l'intermédiaire d'une ailette (KTT fixé à la peau) ou par un manchon ou « cuff » qui se fixe dans les tissus et le maintiennent en place (type Broviac®). Ces derniers n'ont donc pas besoin de point de suture pour leur fixation cutanée grâce à la cicatrisation du manchon.

c) *Chambre implantable*

La CI est un cathéter relié à une chambre contenant un réservoir avec membrane implantée sous la peau, au niveau du thorax ou du bras. L'extrémité distale du KTC est positionnée dans la veine cave supérieure ou à l'entrée de l'oreillette droite. Pour les prélèvements ou injection, une aiguille (aiguille de Huber) est insérée à travers la peau puis passe la membrane de la chambre pour accéder au réservoir.

d) KTC central inséré par voie périphérique

Le PICC est inséré dans une veine périphérique profonde du bras, dont l'extrémité est placée à la terminaison de la veine cave supérieure. L'autre extrémité du KTC est à l'extérieur du corps fixé comme une voie veineuse périphérique.

2) L'infection sur KTC

Pour la Société Américaine des Maladies Infectieuses, l'infection sur KTC était définie [8] par la présence d'une bactériémie ou d'une fungémie chez un patient porteur d'un KTC, avec soit :

- au moins deux hémocultures positives dont une prélevée en périphérie et une sur le KTC, avec une différence quantitative ou un temps différentiel à la positivité.

-une différence quantitative est définie par un nombre de colonie sur l'hémoculture prélevée au KTC au moins trois fois plus élevé que celui prélevé en périphérie.

-le temps différentiel à la positivité est défini par la croissance d'un micro-organisme sur le prélèvement du KTC détectée au moins deux heures avant la croissance d'un micro-organisme sur l'hémoculture prélevée en périphérie.

-ou la culture du KTC et au moins une hémoculture positive au même micro-organisme.

et aucun argument pour une autre source de bactériémie/fungémie

Cette définition a été utilisée dans les différents travaux lillois précédemment réalisés [17, 18,19]

3) La technique de Lockthérapie antibiotique

La Société Américaine des Maladies Infectieuses [8] définissait la technique de lockthérapie antibiotique par l'injection dans la lumière du KTC, en traitement local, d'une haute concentration d'antibiotique pour lequel le germe identifié est sensible. Cette technique était utilisée en association à une antibiothérapie systémique.

D) Modalité de diffusion de l'enquête

Le questionnaire était envoyé par courrier électronique aux 30 centres d'onco-hématologie pédiatriques accompagné d'une lettre expliquant les objectifs de l'enquête.

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

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

Cinq semaines après le premier rappel, un nouvel envoi était effectué par courrier électronique.

Les centres n'ayant pas répondu aux différents envois étaient de nouveau sollicités.

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 que certaines réponses n'étaient pas comprises ou discordantes par rapport au protocole du service, les médecins ont été contactés par courrier électronique, pour préciser leurs réponses, permettant de mieux appréhender les pratiques propres à chaque service.

E) Analyses Statistiques

Une analyse descriptive était effectuée. Les variables numériques ont été décrites par les moyennes suivies des écarts types (\pm), les médianes suivies des espaces interquartiles [Q1-Q3] et des minimums et des maximums. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Des schémas, diagramme en bâton et camembert ont été réalisées pour présenter les différents résultats de manière graphique.

Les analyses ont été réalisées sur Excel 2017 version 15.41.

III) RESULTATS

A) Taux de participation

Vingt-huit de 30 centres de référence de prise en charge des cancers de l'enfant (centres reconnus par la SFCE) ont participé à cette enquête (Figure 1). En moyenne 93 % (± 6) des items du questionnaire étaient renseignés avec un taux médian à 94 % minimum 76 %, maximum 100 %.

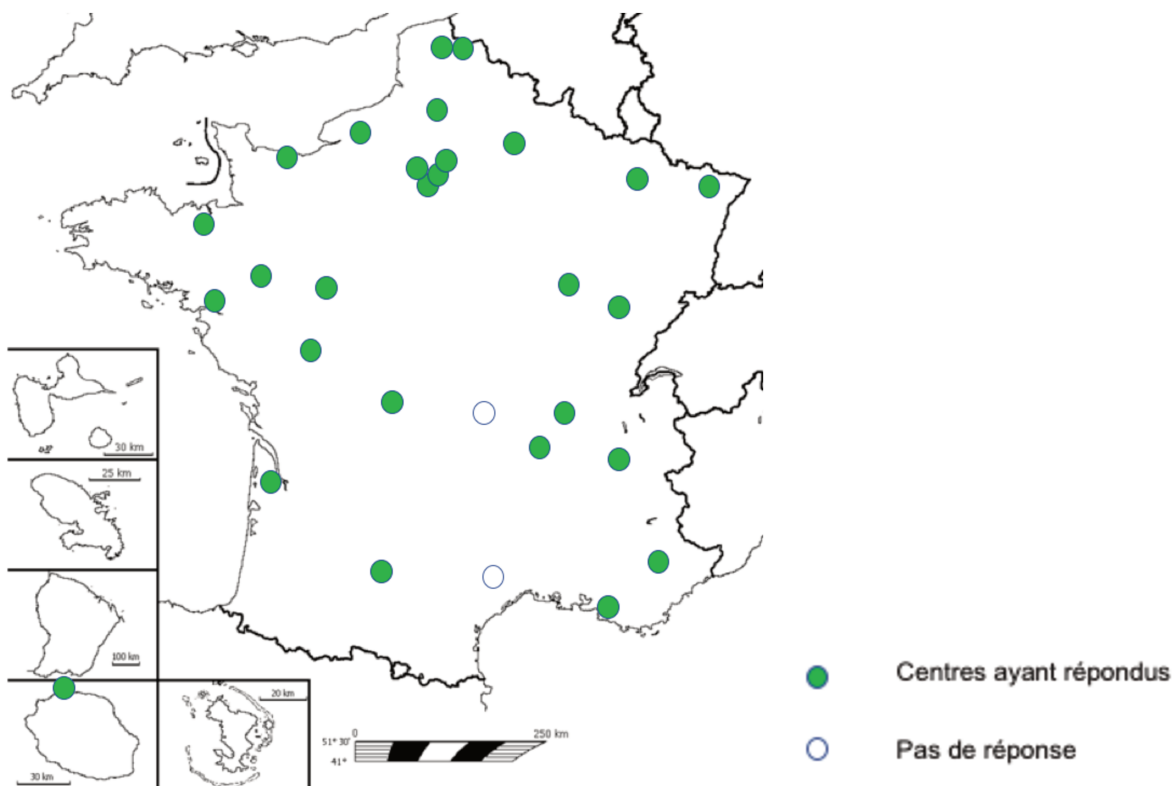


Figure 1 : Carte représentant les centres participants à l'étude

B) Description de l'activité des centres

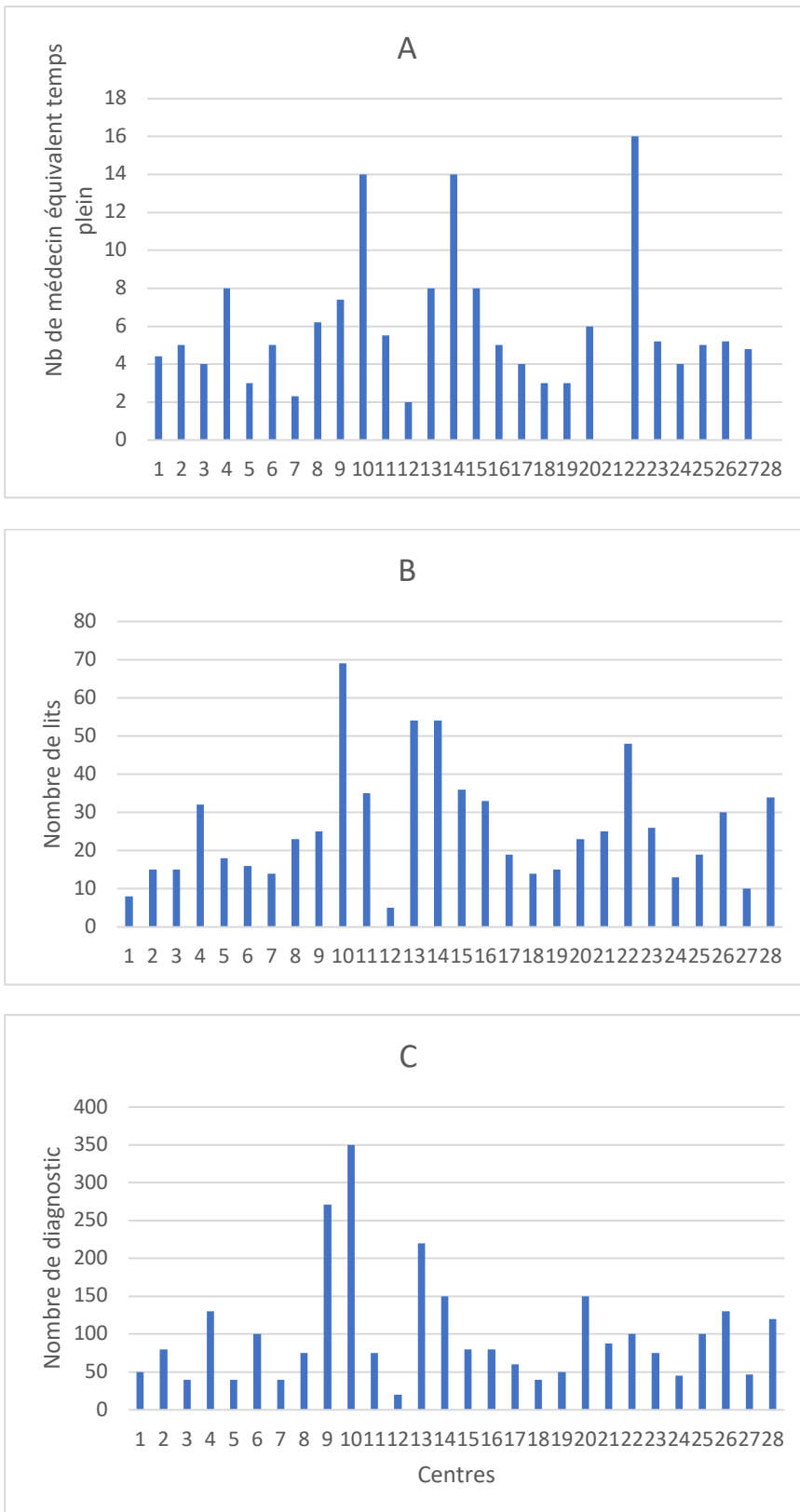
Ce paragraphe présente l'activité clinique des centres (moyenne de 99 % d'items renseignés).

L'activité des centres est représentée en termes de nombre de médecin, de nombre de lit et de nombre de nouveau diagnostic dans la Figure 2. Le nombre médian de médecins équivalent temps plein par service étaient de 5 avec un minimum de 2 et un maximum de 16 médecins. Le nombre médian de médecin ayant une fonction universitaire était de 1 [0,5 - 2] avec un minimum de 0 et un maximum de 6.

La proportion de chaque type de lits d'hospitalisation conventionnelle, d'hôpital de jour, d'hospitalisation programmée et de greffe est présentée Figure 3.

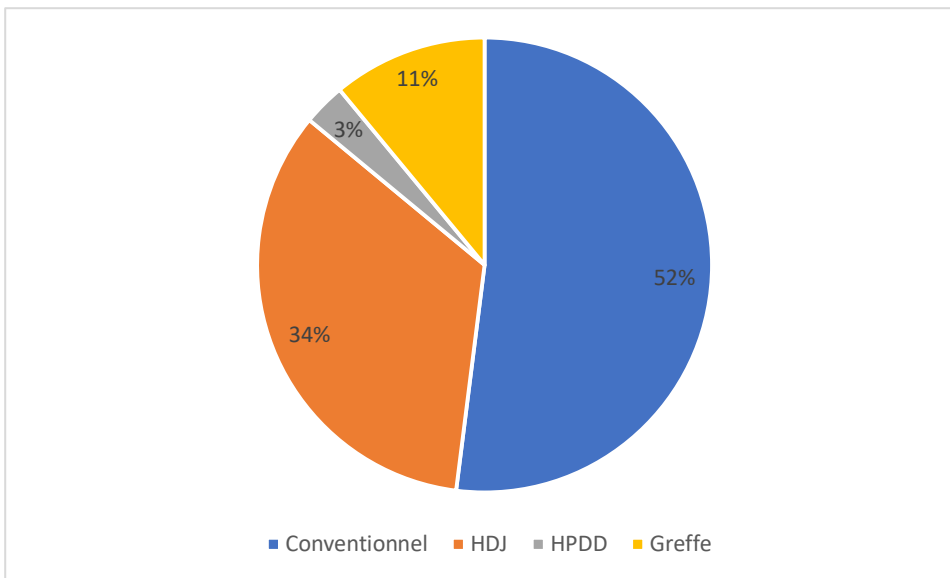
Le nombre médian de nouveaux diagnostics par an et par centre était de 80 [49-122] avec un minimum de 20 et un maximum de 350 diagnostics par an.

Nous avons également analysé le rapport entre le nombre de médecin avec le nombre de médecin universitaire, le nombre de nouveau diagnostic ainsi que le nombre de lits (Figure 4).



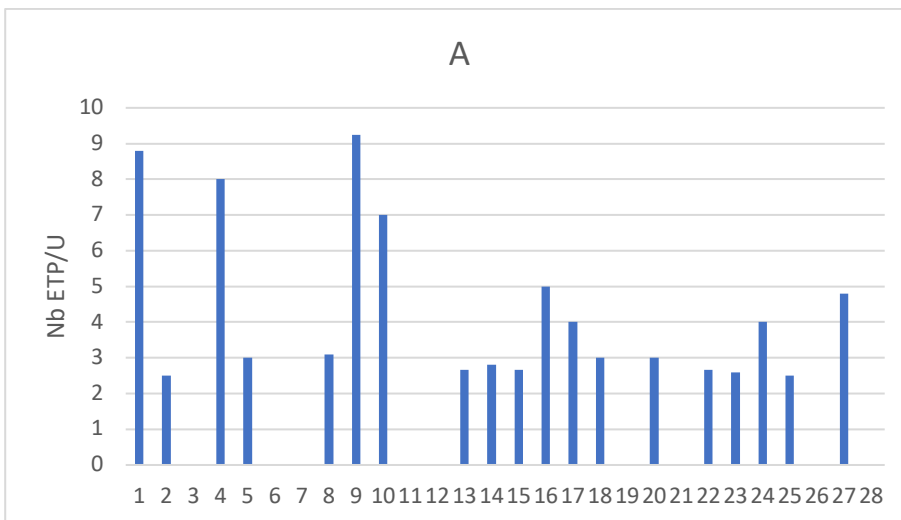
Nb: nombre

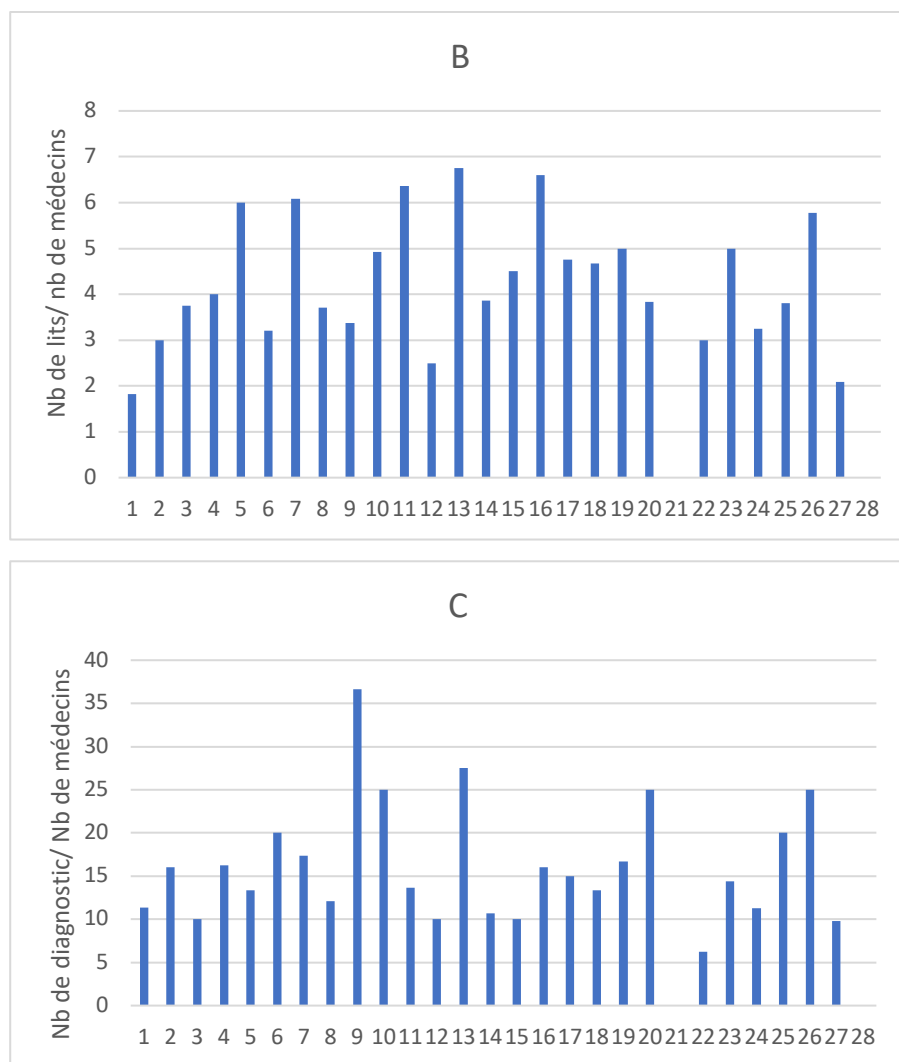
Figure 2. Répartition de l'effectif des médecins équivalents temps plein par centre (A) (n=26), du nombre de lits (B) tous confondus (HDJ, HPDD, greffe, hospitalisation conventionnelle) et du nombre de diagnostic (C) par an par centre (n=28)



HDJ : Hôpital de jour, HPDD : Hospitalisation de durée déterminée

Figure 3. Répartition globale des lits d'hospitalisation dans les centres d'onco-hématologie en France





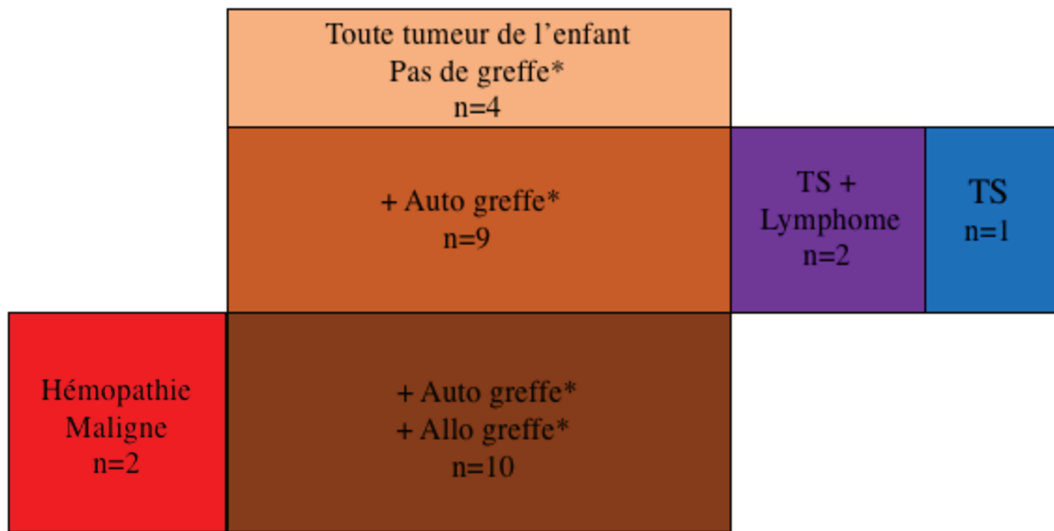
Nb : nombre, ETP : médecin équivalent temps plein, U : médecin universitaire

Figure 4. Rapports entre le nombre de médecin temps plein avec le nombre de médecin universitaire (A), le nombre de nouveau diagnostic avec nombre de médecin temps plein (B), le nombre de lits avec le nombre de médecin temps plein (C).

1) Type de recrutement

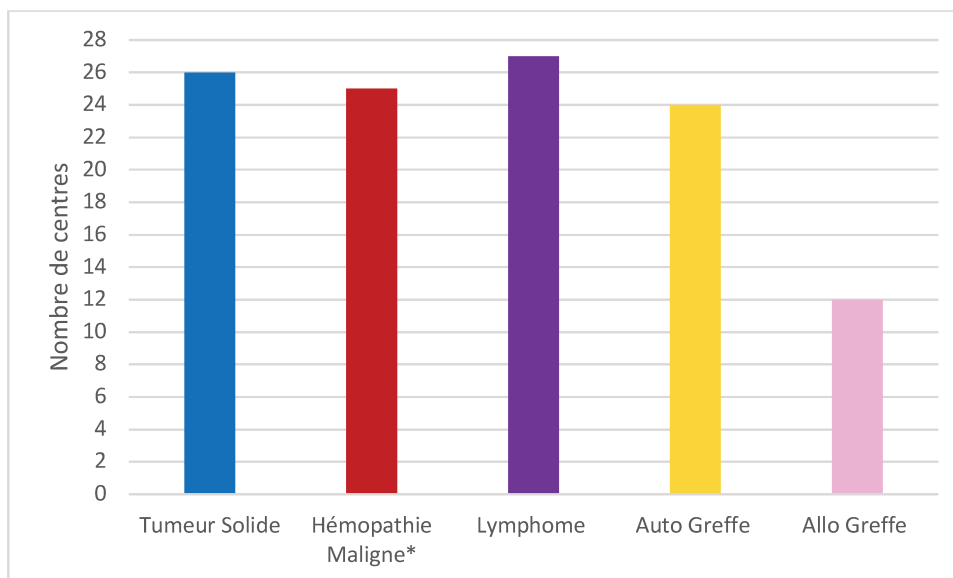
L'activité des centres (type de pathologie, traitement) était différente avec six possibilités d'activités présentées sur la Figure 5 selon le type de cancer et la réalisation de greffe de cellule souche hématopoïétique.

La Figure 6 présente le nombre de centres interrogés prenant en charge les tumeurs solides, les hémopathies malignes, les lymphomes et les auto ou allo greffes de cellules souches hématopoïétiques pour tous les centres confondus.



Greffe : Greffe de cellules souches hématopoïétiques TS : tumeur solide

Figure 5. Activité en oncologie et hématologie pédiatrie des différents centres interrogés en France



Hémopathie Maligne* : Hémopathie Maligne sans lymphome

Figure 6. Nombre de centres prenant en charge les tumeurs solides, les hémopathies malignes sans lymphomes, les lymphomes, pratiquant des auto ou allogreffe chez l'enfant en France

C) Les types de cathéters

Ce paragraphe présentant les différents facteurs influençant le choix du KTC, avait un taux moyen de 97 % d'items renseignés.

1) Utilisation des cathéters centraux

Les différents centres n'utilisaient pas tous les mêmes KTC:

- Tous les centres utilisaient des CI,
- Vingt-trois centres utilisaient des KTT,
- Dix-neuf centres utilisaient des PICC dont 5 si la pose de KTT n'était pas autorisée par contre-indication à l'anesthésie générale,
- Neuf centres utilisaient des KTNT dont 3 de façon transitoire (en cas d'urgence thérapeutique, au diagnostic puis relais par un autre KTC)

2) L'âge comme facteur de choix du cathéter

Cet item avait un taux de réponse de 100 %.

Pour 9 centres, l'âge n'influçait pas dans le choix du KTC.

Pour les 19 autres centres (Tableau 1) :

- Pour neuf centres, il n'y avait pas de minimum d'âge pour la pose d'une CI et la moyenne était à un an ($\pm 2,2$).
- Pour la pose d'un KTT, il y avait un seul centre qui avait fixé un âge en dessous duquel il ne pouvait pas être posé avec un seuil de 3 mois. Pour 13 centres, il n'y avait également pas de limite maximum ; pour 8 centres, l'âge limite supérieure de pose était en moyenne à 2,4 ans ($\pm 1,7$).
- Pour la pose d'un PICC, il n'y avait pas d'âge en dessous duquel il ne pouvait pas être posé dans deux centres. Pour les autres, l'âge minimum était en moyenne à

6,5 ans (± 4 , 3).

- Pour les CI et les PICC, il n'y avait pas d'âge au-dessus duquel ils ne pouvaient pas être posés.
- Pour les KTNT, il avait un âge minimum de pose dans deux centres : un qui en posait avec un minimum d'âge de trois mois et un autre à un âge minimum de deux ans. Trois centres utilisaient les KTNT de façon transitoire soit en cas d'urgence thérapeutique soit lors d'un diagnostic de leucémie aigue ou lymphome avant la mise en place d'une CI.

3) Le type de cancer comme facteur de choix du cathéter central

Le taux de réponse à cet item était de 96 %.

Le type de cancer avait une influence sur le choix du KTC dans 20 (74 %) des centres.

-Pour 15 centres, la CI était utilisée de façon majoritaire :

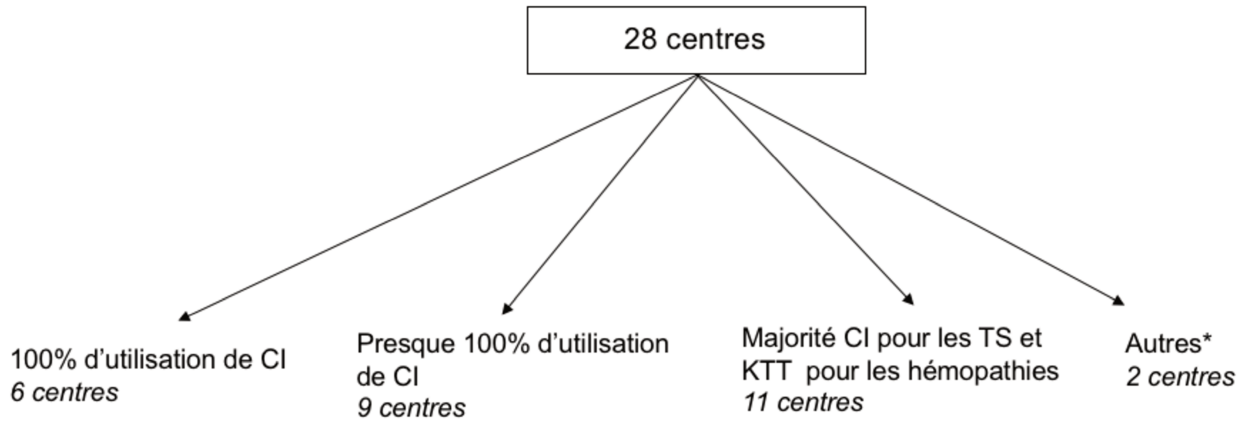
- Six d'entre eux l'utilisaient pour tous les types de cancers et
- Neuf autres centres l'utilisaient pour 90 % des patients.

-Pour 11 centres soit 40 %, la CI était utilisée en majorité pour les tumeurs solides et le KTT en majorité pour les hémopathies malignes :

- Quatre centres utilisaient uniquement la CI pour les tumeurs solides et le KTT dans les hémopathies malignes ;
- Sept centres suivaient globalement ce schéma pour les hémopathies malignes et les tumeurs solides et utilisaient également des PICC dans les leucémies aigues, lymphome de Hodgkin et non Hodgkinien et autres tumeurs solides.

- Deux centres utilisaient plusieurs types de KTC en fonction du cancer et utilisaient principalement des CI, des KTT mais aussi des PICC et des KTNT.

La figure 7 représente la répartition des centres selon leur utilisation des différents types de cathéters centraux, le détail est présenté en Annexe 2.



*Autres** : Un centre utilisait 100% KTT pour les LNH, NB, TO 100% CI pour les LA, LH, TSNC. Un centre utilisait des CI, PICC et KTNT pour les LH, 100% de CI pour les TO, NB, LA et des KTT et CI pour les LNH et autres TS

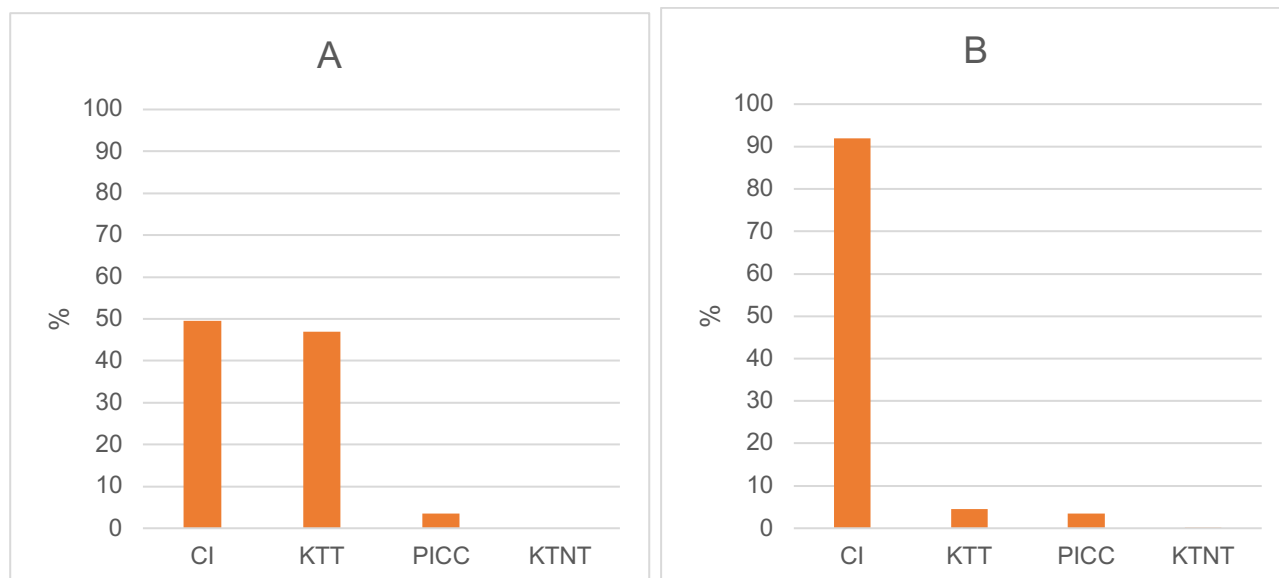
CI : chambre implantable, *KTT* : KTC tunnelisé, *PICC* : peripherally inserted central catheter, *KTNT* : cathéter non tunnelisé, *TSNC* : tumeur cérébrale, *TO* : tumeur osseuse, *LA* : leucémie aiguë, *LH* : lymphome de Hodgkin, *LNH* : lymphome non Hodgkinien, *TS* : tumeur solide, *NB* : neuroblastome

Figure 7. Répartition des centres selon les différents types de cathéter central.

La répartition de l'utilisation des différents types de KTC par pathologie était la suivante :

- Pour les leucémies aiguës, le pourcentage moyen d'utilisation de chaque KTC dans les centres était de : 50 % de CI, 48 % de KTT, 1 % de PICC.
- Pour les lymphomes non Hodgkinien, le pourcentage moyen d'utilisation de chaque KTC dans les centres était de : 49 % de CI, 46 % de KTT, 4% de PICC.
- Pour les lymphomes de Hodgkin, le pourcentage moyen d'utilisation de chaque KTC dans les centres était de : 84 % de CI, 14% de PICC, environ 1 % de KTT et de KTNT également.
- Pour les tumeurs solides (neuroblastomes, tumeurs osseuses, tumeurs cérébrales et autres tumeurs solides), le pourcentage moyen d'utilisation de chaque KTC dans les centres était de : 94 % de CI, 5 %, de KTT, 1 % de PICC.

La figure 8 présente le type de KTC utilisé selon les tumeurs solides et les hémopathies malignes (en Annexe 3, l'utilisation des KTC est présentée tumeur par tumeurs).



CI : chambre implantable, KTT : KTC tunnélisé, PICC : peripherally inserted central catheter, KTNT : cathéter non tunnélisé, % : pourcentage

Figure 8. Pourcentage d'utilisation des KTC dans les hémopathies malignes (LAL et Lymphome non Hodgkinien) (A) et les tumeurs solides (Lymphome de Hodgkin, tumeur osseuse, tumeur cérébrale, neuroblastome, autre tumeur solide) (B)

4) Les conditions de vie

Douze centres ont répondu que les conditions de vies intervenaient dans le choix du KTC.

- Pour quatre centres, les conditions d'hygiène étaient prises en compte mais il n'y avait pas de précisions sur l'orientation du type de KTC.
- Pour sept centres, une situation sociale précaire, des conditions d'hygiène inadéquates ou un bas niveau de compréhension des parents et de l'enfant suffisant orientaient vers une CI.
- Un centre n'a pas donné de précisions.

5) Autres facteurs influençant le choix du KTC

Vingt et un centres ont répondu que d'autres conditions entraient en jeu dans le choix du KTC dont trois centres ont donné deux réponses :

- Pour huit centres, la durée du traitement ;
- Pour cinq centres, la contre-indication à l'anesthésie générale, une masse médiastinale ou adénopathie volumineuse initiale, une CIVD étaient des arguments contre la pose d'un KTT ;
- Pour trois centres, l'avis du malade ou des parents ;
- Pour deux centres, la compliance de l'enfant contre indiquait la pose d'une CI ;
- Pour deux centres, les antécédents infectieux ;
- Pour deux centres, le poids (une CI si le poids était supérieur à 10 kgs) ;
- Pour un centre, une thrombopénie à la pose était une indication de KTT ;
- Pour un centre, la CI était préférée si le capital veineux était faible.

6) Nécessité de changement de KTC central

a) *En cas d'allogreffe*

Cet item était renseigné à 100 %. Douze centres (44 %) réalisaient des allogreffes de cellule souche hématopoïétique :

- Un centre ne conservait pas le KTC en place (CI) et optait pour un KTC double voie type KTT.
- Onze d'entre eux conservaient le KTC déjà en place
 - Un de ces 11 centres précisait qu'ils ne conservaient pas le KTC en place s'il y avait eu un antécédent d'infection sur KTC ;
 - Pour quatre centres, si le KTC conservé était une CI, un deuxième KTC était ajouté.

Six centres qui ne pratiquaient pas l'allo greffe dans le recrutement de départ ont répondu :

- Un centre ne conservait pas le KTC en place et le remplaçait par un KTC double voie.
- Les autres centres conservaient le KTC (un centre précisait que si le KTC était trop ancien, sans précision du délai, il était changé).

b) En cas d'autogreffe

Cet item était renseigné à 83 %. Vingt-quatre (86 %) sur vingt-huit centres réalisaient l'autogreffe de cellule sous hématopoïétique.

- Sept centres conservaient le KTC déjà en place.
- Treize centres ne conservaient pas les KTC en place.
- Deux centres précisait que le KTC pouvait être conservé en l'absence de colonisation, d'infection ou d'antécédent d'infection sur KTC.
- Deux centres qui ne pratiquaient pas l'autogreffe dans le recrutement de départ ont répondu garder leur KTC.

c) En cas d'exérèse tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante

Cet item était renseigné à 96 %. Vingt-trois centres conservaient le KTC en cas d'exérèse tumorale après chimiothérapie. Deux centres ne le conservaient pas. Deux centres préconisaient de mettre en place une CI après l'intervention chirurgicale.

7) Moment de la pose des KTCs

Cet item était renseigné à 96 %. Pour 27 centres, le moment idéal de la pose des KTC était :

- Pour un centre la veille du début du traitement.
- Pour six centres, dès que possible ;
- Pour 20 centres dans la première semaine. Pour deux de ces centres, la CI pouvait être posée jusqu'à J15 du diagnostic ;

Le détail du moment idéal de pose selon le type de KTC est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Moment idéal de la pose des différents KTC en nombre de jour après le diagnostic

	Nombre de centres concernés (n/28)	Moment idéal de pose (jour après le diagnostic)		
		Médiane	q1-q3	Min-Max
CI	28	4	1,8-7	0-15
KTT	23	3	1,8-7	1-8
PICC	19	2	1,8-4	1-4
KTNT	9	1	1-1,7	1-4

CI: chambre implantable, KTT: KTC tunnélisé, PICC: peripherally inserted central catheter, KTNT: KTC non tunnélisé, q1-q3: quartile1- quartile3, min: minimum, max: maximum

8) Durée de vie des cathéters

Cet item était renseigné à 100 %. Le tableau 2 présente la durée de vie médiane des différents types de KTC. Certains centres avaient des spécificités :

- Quatorze centres laissaient en place la CI pour toute la durée du traitement ;
- Huit centres laissaient en place le KTT pour toute la durée du traitement
- Deux centres laissaient en place le PICC pour toute la durée du traitement ;
- Quatre centres utilisaient le KTNT provisoirement au moment du diagnostic ou en cas d'urgence, avant la mise en place d'une KTC de longue durée de vie.

Tableau 2 : Durée de vie des KTC (an)

	Nombre de centres concernés (n/28)	Durée de vie du KTC (ans)		
		Médiane	q1-q3	Min-max
CI	28	2	2-3	1-∞
KTT	23	0,5	0,5-1	0,5-3
PICC	19	0,5	0,25-0,5	0,08-1,5
KTNT	9	0,08	0,08-0,08	0,02-0,5

CI: chambre implantable, KTT: KTC tunnélisé, PICC: peripherally inserted central catheter, KTNT: KTC non tunnélisé, q1-q3: quartile1- quartile3, min: minimum, max: maximum

D) Entretien des cathéters

Ce paragraphe présentant les soins appliqués aux KTC et les modalités de prélèvement, avait un taux moyen de 92 % d'items renseignés.

1) Protocoles de soins de KTC

Cet item était renseigné à 100 %. Parmi les 28 centres, vingt-trois avaient un protocole écrit concernant les soins des cathéters. Seize centres ont accepté de nous le faire parvenir, 13 ont été reçu. Pour quatre des sept centres n'acceptant pas de nous communiquer leur protocole, le refus était lié à une réactualisation en cours. Les différents soins réalisés sur les KTC sont représentés dans le Tableau 3 (ci-après).

Tableau 3 : Entretien des différents cathéters centraux

	CI (n=28)	KTT (n=23)	PICC (n=19)	KTNT (n=9)
Nombre de centres concernés (n/28)				
Soins stériles	25	20	16	9
Rinçage (nb de centres)	21	22	20	9
Fréquence de rinçage (/mois)	0,8	6,5	5,4	10
Pansement occlusif (nb de centres)	23	23	18	9
Prélèvements (nb de centres)	27	23	21	5
Purge avant le prélèvement (nb de centres)	28	23	20	9
Pas de réinjection de la purge (nb de centres)	25	20	17	9

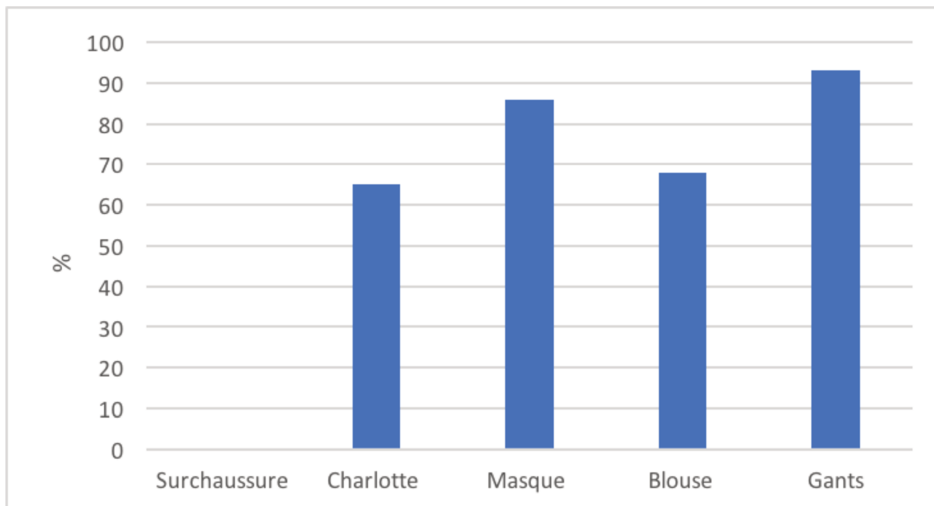
CI : chambre implantable, KTT : KTC tunnelisé, PICC : peripherally inserted central catheter, KTNT : cathéter non tunnelisé, n : effectif de centre concerné, Nb de centres: nombre de centres réalisant le type de soins ; CG+ Cocci Gram + ; BGN Bacille Gram Négatif

2) Soins de pansement

Cet item était renseigné à 92 %. La Figure 9 présente le matériel utilisé pour les soins de KTC et la Figure 10 résume les différentes combinaisons d'habillage pour les soins de pansement de KTC. Il existait sept combinaisons différentes d'habillage pour les soins des KTC. La réfection du pansement se faisait seule pour 12 centres (70 %), à deux dans deux centres (12 %) et si besoin avec aide dans trois centres (18 %). Cette aide pouvait être un parent dans un tiers des cas ou un soignant. Cet item était renseigné à 65 %.

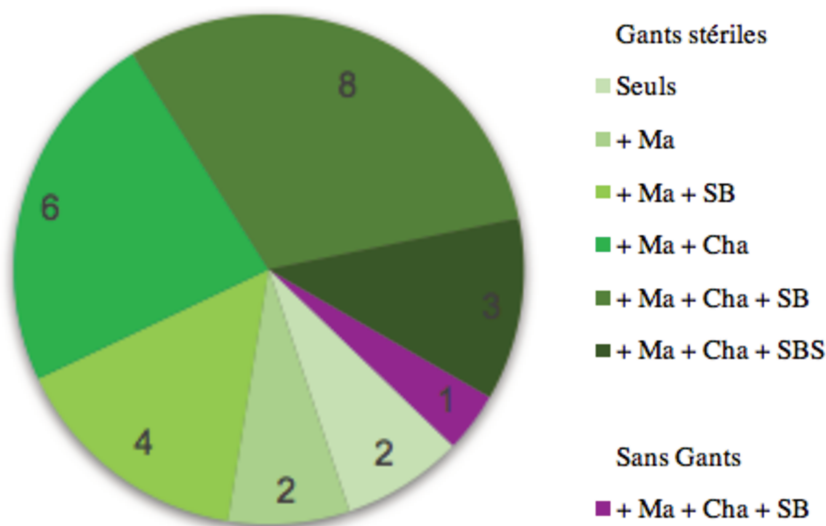
Les soins de KTC étaient réalisés en stériles dans 85 % des cas. Deux centres précisait ne pas utiliser de la povidone iodée (Bétadine ®) avant 18 mois.

Dix-neuf (68 %) des centres pratiquaient les mêmes soins locaux pour tous les KTC utilisés. Un pansement occlusif était appliqué dans 100 % des KTT et des KTNT, 94 % des PICC, 88 % des CI.



% : pourcentage

Figure 9 : Matériel utilisé lors de la réfection des pansements (%)



Ma : masque ; SB : surblouse ; Cha : charlotte ; SBS : surblouse stérile

Figure 10 : Différentes combinaisons d’habillement pour les soins des KTC

Les procédures de désinfection étaient également variables d'un centre à l'autre (20 centres ont répondu).

- Quatorze centres réalisaient une procédure de désinfection en quatre temps (déterSION, rinçage, séchage, antisepsie),
- Trois centres réalisaient une procédure en 3 temps (déterSION, séchage, antisepsie)
- Un centre réalisait une procédure en 2 temps (déterSION simple avec séchage spontané),
- Un centre réalisait une procédure en cinq temps (déterSION, rinçage, séchage, désinfection, séchage spontané),
- Un centre ne réalisait pas la même procédure selon qu'il s'agissait d'un KTC central transitoire (2 temps) ou d'une CI (4 temps).

Les produits utilisés étaient (18 centres ont répondu) :

- Onze centres (67 %) la chlorexidine (Biseptine ®) dont un utilisait un applicateur imbibé de chlorexidine (Chloraprep ®),
- Quatre centres (22 %) ne précisait pas de marque mais utilisaient le savon et l'antiseptique alcoolique de la même marque dont un précisait l'utilisation exclusive de chlorexidine Biseptine ® pour les nourrissons de moins d'un mois avec une désinfection en 4 temps (déterSION-essuyage-désinfection-séchage spontané).
- Deux centres (11 %) utilisaient la povidone iodée ou la chlorexidine selon l'âge (pas de povidone iodée avant 18 mois pour l'un, pas avant 3 ans pour l'autre).
- Un centre utilisait une solution moussante et antiseptique adaptée à l'âge en se référant aux recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière.

3) Soins de prélèvements

Concernant les prélèvements, 27/28 centres réalisaient des prélèvements sur les CI et KTT. Sur 19 centres qui utilisaient les PICC, un centre ne faisait pas de prélèvement. Trois centres n'utilisant pas de PICC initialement réalisaient des prélèvements s'ils étaient amenés à en gérer. Un centre réalisait des prélèvements sur les KTNT.

Tous les centres réalisaient une purge avant le prélèvement. La quantité de purge prélevée avait une médiane à 6 mL [5 - 8], un minimum de 3mL, un maximum de 10 mL. Dans six centres, la réinjection de la purge n'était pas systématique mais possible en cas de faible poids pour éviter la spoliation sanguine. Les autres centres ne réinjectaient jamais la purge.

4) Prise en charge d'un cathéter obstrué

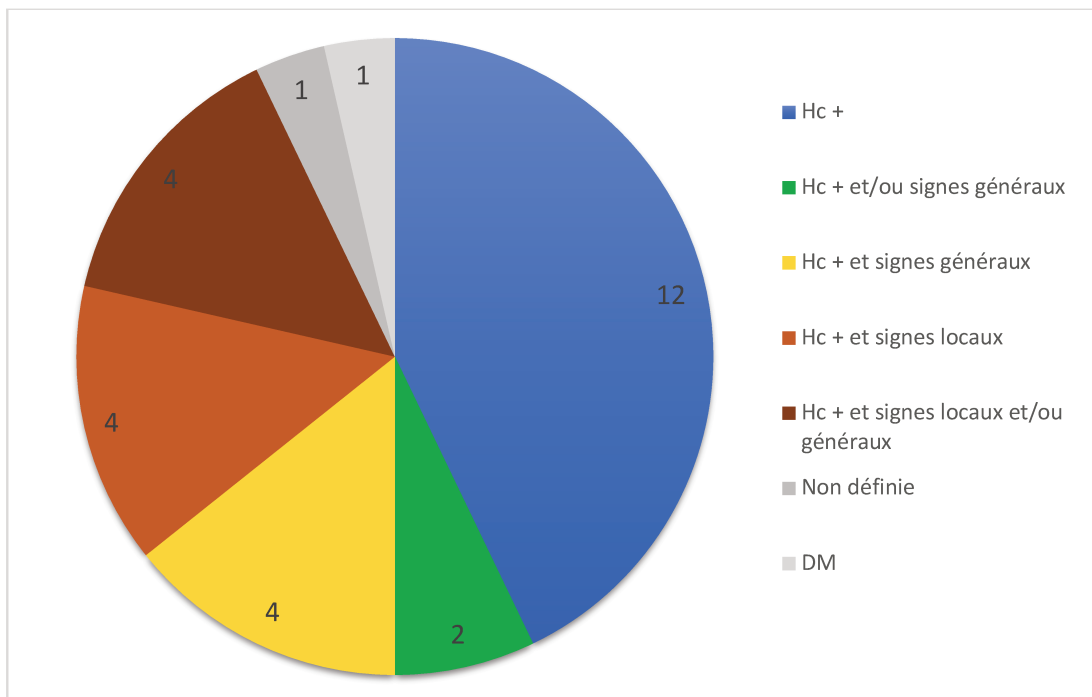
Vingt-cinq centres avaient un protocole en cas de KTC obstrué, quatorze protocoles ont été reçus. Six centres n'ont pas accepté de transmettre leur protocole. Dix centres utilisaient de l'Urokinase, six de l'Altéplase et deux de l'Héparine pour la désobstruction d'un KTC.

E) Infection des cathéters

Pour ce paragraphe, l'objectif était de connaître la définition de l'infection sur KTC utilisée en pratique dans les centres et les modalités de prise en charge de l'infection sur KTC. Le taux moyen d'items renseignés était de 78 %.

1) Définition

La définition utilisée de l'infection sur KTC, était différente selon les centres avec l'utilisation de différents critères représentés Figure 11 (27 centres ont répondu).



Hc : hémoculture, DM : donnée manquante, Signes locaux : tunnelite, rougeur au point de ponction, écoulement ; signes généraux : fièvre, frissons, signes de sepsis

Figure 11. Définition de l'infection sur KTC selon les centres (n=27)

- Pour 12 centres, la définition était uniquement basée sur des critères d'hémocultures positives.
 - Pour trois centres, deux hémocultures au minimum sur KTC positives au

- même germe étaient nécessaires,
- Pour trois centres, une hémoculture réalisée en central et en périphérie avec un temps de pousse différentielle en faveur du KTC étaient nécessaires.
 - Pour deux centres, si le germe était un germe commensal de la peau, deux hémocultures étaient nécessaires sur KTC, si le germe était pathogène, une seule hémoculture suffisait,
 - Pour deux centres, une hémoculture positive sur KTC et négative en périphérie étaient nécessaires,
 - Pour un centre, une hémoculture positive sur KTC et négative en périphérie étaient nécessaires avec deux hémocultures positives sur KTC si le germe était commensal de la peau ou une seule si le germe était pathogène,
 - Pour un centre, une hémoculture positive sur KTC et une en périphérie étaient nécessaires.
- Pour quatre centres, la définition était basée sur la présence de signes généraux comme de la fièvre, frissons, associée à une ou des hémocultures positives :
- Pour deux centres, une hémoculture sur KTC associée à de la fièvre était nécessaire. Un centre définissait la fièvre comme un pic de température > 38,5° ou deux pics >38°,
 - Pour un centre, deux hémocultures sur KTC positives au même germe ou une hémoculture sur KTC et une en périphérie avec un temps de pousse différentielle en faveur du KTC associée à de la fièvre,
 - Pour un centre, si le germe était un germe commensal de la peau, deux hémocultures étaient nécessaires sur KTC, si le germe était pathogène, une seule hémoculture était suffisante associée à de la fièvre,
- Pour quatre centres, la définition était basée sur des hémocultures positives

- associées à des signes locaux (tunnélite, rougeur au point de ponction, écoulement...)
- Pour quatre centres, la définition était basée sur l'association d'une hémoculture positive avec des signes généraux et/ou locaux.
 - Pour deux centres, la définition était basée soit sur des hémocultures sur KTC central (≥ 2) positives seules soit à une hémoculture positive associée à de la fièvre. Les signes généraux étaient définis par les signes de sepsis pour un centre.
 - Un centre n'avait pas de définition.

2) Prédominance de micro-organisme lors d'une infection sur cathéter central

Cet item était une estimation des cliniciens remplissant le questionnaire (27 centres ont répondu). Cinq centres estimaient une prédominance d'une catégorie de micro-organisme selon le type de KTC lors d'une infection sur KTC.

- Trois centres qui n'utilisaient que des CI, les Cocci Gram positif étaient le groupe de micro-organismes prédominants dans les infections de ces KTC ;
- Pour un centre qui traitait tout type de tumeur et qui utilisait les KTT pour les hémopathies malignes et des CI pour les tumeurs solides, les Cocci Gram positif étaient le groupe de micro-organismes prédominants dans les infections des KTT ;
- Pour un centre, les Bacilles Gram négatif et les champignons étaient les groupes de micro-organisme prédominant dans les infections des KTT. Ce centre utilisait les KTT dans les leucémies aiguës et les lymphomes non Hodgkinien. Pour les CI qui étaient utilisées dans les tumeurs solides, les Cocci Gram positif étaient le groupe de micro-organismes prédominants.

3) Taux d'infection

Le taux de réponse à cet item était de 59 % pour le taux d'infection tous KTC confondus et de 37 % pour le taux d'infection par type de KTC. Ces proportions étaient une estimation des cliniciens.

- Pour tous les types de KTC confondus, seize centres ont estimé la proportion d'infection par an et était en moyenne de 19 % (± 13) avec une médiane à 20 % [10-26], minimum 1 %, maximum 50 %.
- La proportion moyenne d'infection chez les patients porteurs d'une CI était de 22 % (± 21) avec une médiane à 15 % [10-30], un minimum de 1 %, maximum de 70%,
- La proportion moyenne d'infection chez les patients porteurs d'un KTT 20 % (± 12) avec une médiane à 20 % [10-30], un minimum de 1 %, maximum de 35 %,
- La proportion moyenne d'infection chez les patients porteurs d'un PICC était de 17 % (± 13) avec une médiane à 15 % [10-23], un minimum de 5 %, maximum de 30 %.

4) Retrait anticipé du KTC

Le taux de réponse à cet item était de 77 %. Le pourcentage annuel de patient pour lequel un retrait anticipé (tous KTC confondus) était estimé en moyenne de 15 % (± 11) avec une médiane à 11 % [6-16], minimum 1 %, maximum 40 %.

5) Lockthérapie

Le taux de réponse à cet item était de 90%. 21 des centres disaient utiliser la lockthérapie (75%). Six l'utilisaient pour tous les types de KTC.

Les 15 autres centres utilisaient tous la lockthérapie pour les CI et :

- Neuf pour les KTT (12/15 de ces centres utilisaient des KTT) ;
- Un pour les PICC (12/15 de ces centres utilisaient des PICC) ;
- Aucun pour les KTNT.

6) Les différentes possibilités d'antibiothérapie lors de l'utilisation de la lockthérapie

Pour ce paragraphe 85 % des items étaient renseignés. Le tableau 4 ci-après présente les différentes antibiothérapies utilisées en première intention dans les 21 centres utilisant la lockthérapie :

- Douze centres proposaient une monothérapie initiale. Huit centres utilisaient la Vancomycine. Deux centres proposaient deux possibilités de monothérapie parmi la Vancomycine ou l'Amikacine. Deux centres proposaient trois possibilités de monothérapie : soit la Vancomycine ou l'Amikacine ou la Gentamicine pour un centre, soit la Vancomycine ou l'Amikacine ou la Teicoplanine pour l'autre centre.
- Cinq centres proposaient une bi antibiothérapie initiale. Quatre centres utilisaient la Vancomycine associée à l'Amikacine et un centre la Vancomycine avec la Gentamicine.
- Un centre utilisait une triple antibiothérapie : Vancomycine, Amikacine et Daptomycine.
- Trois centres ne précisaient pas l'antibiothérapie locale utilisée.

Tableau 4 : Les différentes possibilités d'antibiothérapies locales en lockthérapie proposées en 1^{ère} intention lors d'une infection ou colonisation d'un KTC

	Mono-antibiothérapie	Bi-antibiothérapie	Triple-antibiothérapie	n
Vancomycine	Seule			12
		+ Gentamicine		1
		+ Amikacine		4
		+ Amikacine	+ Daptomycine	1
Amikacine	Seule			2
Gentamicine	Seule			1
Teicoplanine	Seule			1
Total	16	5	1	22

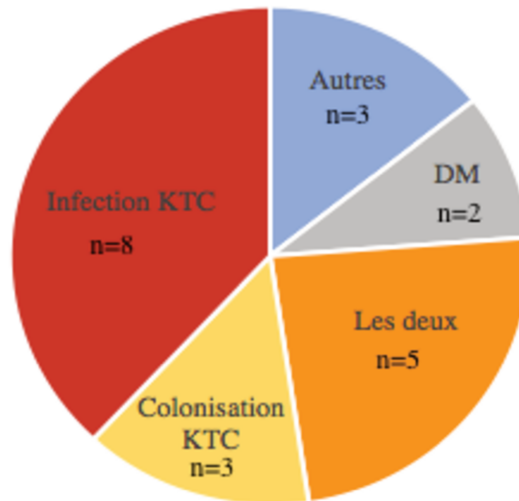
n=nombre de possibilités

a) Temps de pose de la Lockthérapie

La Lockthérapie était laissé en place en moyenne de 3,6 jours ($\pm 3,4$) avec une médiane à deux jours [1,5-7,4], minimum 1 jour, maximum 10 jours (taux de réponse à 95 %).

b) Indications

Cet item était renseigné à 90 %. Les indications de la lockthérapie étaient variables d'un centre à l'autre et sont présentées de la figure 12 ci-dessous :



DM : données manquantes, KTC : cathéter central, n=effectif

Figure 12. Indications de la lockthérapie dans les 21 centres utilisant cette technique

- Pour 8 centres, la lockthérapie était indiquée en cas d'infection du KTC (pour 6 centres uniquement si le *Staphylococcus epidermidis* était le germe en cause)
- Pour 5 centres, la lockthérapie était indiquée en cas d'infection et/ou de colonisation (pour 4 centres uniquement si le *Staphylococcus epidermidis* était le germe en cause)
- Pour 3 centres, la lockthérapie était indiquée en cas de colonisation du KTC (pour 1 centres uniquement si le *Staphylococcus epidermidis* était le germe en cause)
- Pour 3 centres, la lockthérapie était indiquée en cas de récurrence d'infection sur KTC mais d'autres indications étaient précisées : une erreur de manipulation, hospitalisation en HAD.
- Deux centres ne précisaient pas les indications de cette technique.

IV) DISCUSSION

Cette enquête nous a permis de connaître les pratiques d'utilisation et de soins des KTC dans la population pédiatrique en onco-hématologie. Vingt-huit centres de référence en onco-hématologie pédiatrique membre de la SFCE ont participé à l'enquête avec un taux moyen d'items renseignés de 93 %.

La CI était le KTC le plus utilisé toutes catégories de cancer confondues. Pour le KTT, la pathologie tumorale où ils étaient le plus fréquemment utilisés était les leucémies aiguës même si la CI restait majoritaire. Les critères influençant le choix du KTC étaient le type de cancer et donc de chimiothérapie, la durée du traitement, le poids de l'enfant, la compliance pour les soins, la contre-indication à l'anesthésie générale (masse médiastinale, CIVD), les conditions socio-économiques (précarité familiale, difficultés de compréhension). Le KTNT, peu utilisé, pouvait servir transitoirement de KTC pendant l'induction des chimiothérapies ou en cas d'urgence de mise en route de traitement en attendant un KTC longue durée.

Les soins des KTC (désinfection, pansement) étaient assez homogènes d'un centre à l'autre. Quasiment tous les centres (93 %) réalisaient des prélèvements sur les KTC quel que soit leur type (CI, KTT et PICC).

Concernant les infections sur KTC, la définition utilisée n'était pas la même dans tous les centres de références. Concernant l'influence du type de KTC sur les infections, les réponses, peu nombreuses (moins de 2/3), étaient des estimations. La lockthérapie était utilisée dans les trois quarts des centres mais l'antibiothérapie utilisée était hétérogène et certains ne l'utilisaient pas pour tous les KTC.

Nous avons évoqué la possibilité de pondérer les réponses en fonction de la taille des centres. Mais les chiffres pertinents pour évaluer la taille d'un centre (nombre de nouveaux diagnostics par an notamment) étaient une estimation du clinicien qui remplissait le questionnaire et non un relevé objectif. Ceci pouvait être à l'origine d'un biais d'information et nous avons donc considéré chaque réponse d'un centre comme une entité. Il en était de même pour la proportion d'infection des KTC, la prédominance d'un micro-organisme pour une catégorie de KTC et la proportion de retrait anticipé du KTC qui était également des estimations du praticien remplissant le questionnaire. Malgré l'absence des chiffres exacts de ces données, ces données restaient intéressantes car elles représentaient le ressenti du praticien. Ces questions subjectives étaient également celles pour lesquelles nous avons le plus de données manquantes.

Jusqu'ici aucune étude n'avait été réalisée en France pour connaître les circonstances de choix d'un KTC et de leur prise en charge chez l'enfant, mais dans d'autres pays des études similaires ont été menées [14,16].

Tweddle *et coll.* avaient réalisé une enquête concernant le KTC posé, les modalités de pose, d'entretien et de diagnostic d'infection dans les centres de la United Kingdom Children's Cancer Study Group en Angleterre [15]. Sur 13 centres participants, 7 centres n'utilisaient pas de CI et le ratio KTT/CI était de 5 :1 pour tous les types de cancer sauf les leucémies aiguës myéloïde et les tumeurs osseuses où la proportion de KTT était encore plus importante et les tumeurs cérébrales où la proportion de CI était plus élevée mais non précisée.

En Allemagne, Simon *et coll.* décrivaient les pratiques courantes de l'entretien des KTT et des CI en oncologie pédiatrique : même si tous les centres utilisaient les deux types de KTC, le KTT était le plus utilisé tous types de cancer confondu dans 18 centres sur 29 [14]. Ces données britanniques et allemandes étaient différentes de nos résultats

français où le KTC le plus utilisé était la CI avec des centres (n=6) qui utilisaient exclusivement ce type de KTC.

En Amérique du nord, il semblait également exister une prédominance pour l'utilisation des CI mais la répartition en fonction des tumeurs étaient différentes. Dans une étude américaine [16] menée dans un centre d'onco-hématologie pédiatrique, les patients suivis pour une LAL portaient plus de CI (55 %) et moins de KTT (33 %) et ceux suivis pour une tumeur solide portaient à 50 % des KTT et 44 % de CI. Aux Pays-Bas, Van den Bosch *et coll.*, montrait une répartition assez équilibrée entre les différents types de KTC (54 % de CI et 40 % de KTT) dans une population pédiatrique de 65 % de tumeurs solides et 30 % d'hémopathie maligne [20].

Il existait donc à l'heure actuelle une grande variabilité d'un pays à l'autre pays dans le choix du KTC en oncologie pédiatrique. La question pourrait se poser de savoir si les protocoles thérapeutiques étaient semblables dans ces différents pays et si d'éventuelles variations pourraient expliquer en partie ces différences, notamment en termes de nombre d'injection par semaine et de cytotoxicité (faisant varier le risque infectieux).

Ces différences étaient également présentes au sein d'un même pays sur le choix du type de KTC longue durée que ce soit en Allemagne [14], en Angleterre [15], aux États-Unis d'Amérique [16] ou comme nous l'avons constaté dans notre enquête en France.

Parmi les éléments qui rentraient en compte dans le choix d'un KTC en France, l'âge et le type de cancer étaient les critères les plus souvent utilisés pour choisir le type de KTC. D'autres critères étaient considérés comme les conditions de vies (les conditions d'hygiène, le niveau de compréhension des parents), la durée du traitement. Ces critères de choix d'un KTC n'étaient pas homogènes dans la prise en charge des cancers chez

l'enfant. Mais de quelles origines peuvent provenir ces différences ? L'expérience de chaque centre sur l'utilisation d'un type de KTC pourrait influencer sur leur choix ainsi que les éléments déjà publiés de la littérature. Peut-être qu'une hétérogénéité de la population pédiatrique avec des conditions de vie inégale dans le territoire français pourrait être un élément expliquant ces différences dans le choix du KTC.

Les recommandations internationales actuelles ne statuaient pas sur une préférence dans l'utilisation de CI, KTT ou de PICC chez les patients adultes et pédiatriques atteints de cancer [12,21], ce qui pourrait expliquer cette variabilité. Cependant, il existait dans la littérature des critères permettant un choix éclairé de KTC par rapport à un autre.

Dans une étude italienne [12], les auteurs suggéraient que le choix du KTC en oncologie adulte reposait sur le type de traitement, la durée, l'évaluation du rapport bénéfice-risque, la préférence et de la compliance du patient. En pédiatrie, plusieurs études suggéraient que le choix du KTC pouvait reposer sur le type de traitement et la durée, le poids [22], l'observance du patient et de son entourage [11], la contre-indication à l'anesthésie générale [23].

Une revue de la littérature [23] apportait des éléments pour faciliter le choix d'un KTC en onco hématologie pédiatrique : pour des traitements à long terme, les CI étaient le KTC conseillé pour une utilisation par intermittence et les KTT avec un manchon pour une utilisation fréquente voire continue. Les PICC étaient conseillés pour des traitements de courts et moyen termes, notamment lorsque l'anesthésie générale est contre indiquée. Gallieni *et coll.* 2008 rejoignait Crocoli *et coll.* et ajoutait que l'expérience de l'équipe infirmière et l'observance du patient étaient aussi des facteurs à prendre en compte

[11,23]. Concernant les PICC, notre étude a montré que certains centres de référence en France suivaient cet avis.

Desruennes *et coll.*, rejoignaient l'avis Crocoli *et coll.* chez l'adulte pour l'utilisation des PICC et des CI [7]. Pour une nutrition parentérale, le traitement d'induction des leucémies, l'allogreffe, le KTT était le KTC conseillé. Cet avis soulignait également que de façon égale, les CI et les KTT pouvaient être utilisés pour les hémopathies malignes en phase de consolidations.

Pour Beck *et coll.*, le KTC de choix pour les tumeurs solides, le lymphome de Hodgkin et la leucémie était la CI tant qu'il n'y avait pas de greffe de moelle osseuse [24]. De plus, la CI était le KTC de choix pour les adolescents car il était moins visible et permettait un allègement des soins notamment de pansement car ceux-ci étaient moins contraignants que ceux des KTT [24]. Cela leur permettait d'organiser leur hygiène corporelle par eux même et de voir leurs activités quotidiennes moins limitées. Nos résultats étaient concordants avec cette étude, la moyenne d'âge maximum de pose de la CI était à 17 ans alors que celle des KTT était à 11 ans.

Cawcutt *et coll.* avaient publié un algorithme pour guider le choix du KTC de façon générale chez les adultes [24]. Cet algorithme prenait en compte les caractéristiques des produits injectés, la nécessité d'un KTC en urgence, la durée du traitement. L'algorithme du choix du KTC chez les patients pédiatriques semblait être le même.

Une étude menée aux États-Unis d'Amérique [22] apportait des éléments à prendre en compte dans le choix du KTC. Si l'enfant était un nourrisson sans tissu sous cutané (le réservoir de la CI nécessitant du tissu sous cutané pour sa mise en place) ou si l'enfant était en surpoids avec un excès de tissu sous cutané ce qui rendrait le réservoir difficile à palper, la CI n'était pas adaptée. Dans notre étude, trois centres mentionnaient le poids comme critère à prendre en compte : le KTT était conseillé pour les enfants de moins de

10kgs. Le niveau d'activité de l'enfant (les enfants en apprentissage de la marche pouvaient être un argument défavorable pour le KTT), la compliance des parents pour les soins de KTC étaient également des facteurs influençant le choix.

Une étude pédiatrique menée en oncologie suggérait que l'utilisation des CI comme le choix par défaut de KTC par rapport aux KTT pouvait être justifiée car elles avaient l'avantage d'avoir moins de risque de retrait anticipé du KTC dû à un moindre risque infectieux (2 % vs 32 % $p < 0,0001$) et moins de complications d'autres catégories : obstruction (12 % vs 36 %, $p < 0,0001$), rupture (2 % vs 20 %, $p < 0,0001$), thrombose (9 % vs 17 %, $p = 0,14$) [16].

Une étude chinoise menée chez les adultes suivis pour cancer comparait les CI, les PICC et les KTNT et montrait que les CI avaient moins de complications (thrombose, infection, malposition, occlusion, rupture) que les PICC (2,2 % vs 40 %, $p < 0,01$) et que les KTNT (2,2 % vs 27,5 %, $p < 0,01$) [13]. Mais ces données demanderaient une vérification pratique sur des patients recevant le même traitement par chimiothérapie.

Plusieurs études s'accordent à dire que les KTT étaient plus à risques de complications dans toutes les catégories (infection, occlusion, thrombose, délocalisation) ($p = 0,007$) [24,28,29]. Mais ils ont l'avantage d'avoir une durée de vie indéfinie [11].

Dans notre étude, aucun centre ne mentionnait qu'un taux de complication moins élevé pour les CI pouvait être un facteur influençant le choix.

L'expérience des patients et de leurs familles avec leur KTC était peu décrite dans la littérature. Peut-être qu'un facteur auparavant sous-estimé dans la décision du type de KTC est la perception des patients et des familles, de l'impact, de la charge et de la satisfaction des KTC.

Une étude monocentrique rétrospective pakistanaise menée en 2008, montrait que les patients et leur famille étaient moins anxieux et plus satisfaits avec les CI [26]. Mais cette étude qualitative n'a pas analysé s'il existait une différence significative.

Mangum *et coll.* ont montré une satisfaction supérieure avec les CI ainsi qu'une meilleure perception de soi ($p < 0,0001$), indépendante des complications constatées [16]. En outre, une proportion significativement plus importante de patients avec CI les choisiraient à nouveau par rapport à ceux qui ont des KTT. La préférence pour les CI était encore plus évidente chez ceux qui ont eu l'expérience des deux types de KTC. Mais il n'était pas précisé si les patients étaient suivis pour les mêmes pathologies et avaient les mêmes traitements.

Une étude publiée en 1988 avait interrogé 88 patients (représentant 41 KTT et 50 CI) concernant la facilité de soins, le confort et l'acceptation générale de leur KTC [27]. Les CI étaient mieux acceptées chez les patients de plus de 11 ans et les soins étaient décrits comme plus faciles que les KTT. Les KTT et les CI avaient un coût comparable jusqu'à 6 mois d'utilisation. Toutefois, au-delà de 6 mois, les KTT, en raison de complications accrues, étaient plus coûteux que CI. Dans notre étude, 3 sur 28 (11 %) centres prenaient en compte la préférence des parents ou de l'enfant dans le choix du KTC.

Il existait donc de nombreux critères utilisés pour choisir le type de KTC ; le tableau 5 présente les avantages et les inconvénients identifiés dans la littérature de chaque KTC dans différentes études est présenté ci-dessus.

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des différents types de KTC mis en avant par différentes études

	CI		KTT		PICC		KTNT	
	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients	Avantages	Inconvénients
Italie Gallieni <i>et coll.</i> 2008	- durée de vie illimitée - ttt IV discontinu - risque infectieux moins élevé	- coût élevé - chirurgie pour l'insertion - cicatrice cutanée	- durée de vie illimitée - ttt discontinu ou continu	- coût élevé - chirurgie pour l'insertion	- peu de complications à l'insertion - ttt IV discontinu - retour au domicile possible	- durée de vie moyenne - flux lent	- coût peu élevé	- ttt IV continu - durée de vie courte - haut risque infectieux - surveillance hospitalière
Italie Crocoli <i>et coll.</i> 2015	- ttt IV discontinu		- greffe de cellules souches	- image de soi	- pas d'AG pour la pose			- durée de vie courte - surveillance hospitalière
Grinspun <i>et coll.</i> 2004	- image corporelle préservée - soins de KT moins contraignant	- chirurgie d'insertion et de retrait	- ttt discontinu ou continu - durée de ttt >6mois	- chirurgie pour l'insertion	- ttt IV discontinu - risque infectieux peu élevé	- durée de vie moyenne	- pose rapide en urgence	- durée de vie courte - surveillance hospitalière - ttt IV continu
France Desruennes, Gomas 2018	- durée de vie illimitée - meilleur confort de vie	- injection par ponction percutanée	- ttt discontinu ou continu - durée de vie illimitée		- pose autorisée chez les patients thrombopéniques - image de soi - retour au domicile possible	- durée de vie moyenne		- nécessité d'une fixation cutanée solide
China Fang <i>et coll.</i> 2017	- moins d'infections que les autres KTC - image de soi - meilleur	- coût élevé			- peu de complications à l'insertion - coût peu élevé	-thrombose du KTC	- coût peu élevé	- ttt IV continu - durée de vie courte - haut risque infectieux

confort de vie								
Gallieni et coll. 2008	-- moins d'infections que les autres KTC - ttt IV discontinu - durée de vie illimitée - patients ambulatoire	-coût élevé - cicatrice	- ttt IV discontinu - durée de vie illimitée - patients ambulatoire	-coût élevé	- peu de complications à l'insertion -- ttt IV discontinu - patient ambulatoire	- flux lent -- durée de vie moyenne	-- coût peu élevé	- ttt IV continu - haut risque infectieux - surveillance hospitalière - durée de vie courte - haut risque de thrombose et d'osbtruction
Crocoli et coll. 2015	- image corporelle préservée				- pas de nécessité d'AG pour la pose			- surveillance hospitalière - durée de vie courte
Earhart et coll. 2007	- meilleur confort de vie -- soins de KT moins contraignant	- chirurgie et anesthésie générale pour l'insertion		-Soins de KT plus lourds que la CI -- chirurgie et anesthésie générale pour l'insertion	- pas de nécessité d'AG pour la pose	-Soins de KT plus lourds que la CI		
Cawcutt et coll. 2019	-- meilleur confort de vie			- image de soi	- peu de complications à l'insertion	-thrombose du KTC		
Wilson 2013	- durée de vie illimitée		- durée de vie illimitée		- peu de complications à l'insertion			- haut risque infectieux

IV : intra veineux, AG : anesthésie générale, ttt : traitement, KTC : catéhter central, CI : chambre implantable, KTT : cathéter central tunnélisé, PICC : peripherally inserted central catheter, KTNT : cathéter central non tunnélisé

Le moment idéal de la pose du KTC se situait pour la majorité des centres (n=20) en France dans la première semaine. Les autres centres (n=5) le posaient dès le diagnostic, la veille du début du traitement (n=1) ou selon l'état du patient (n=1). Mc Lean *et coll.* avaient montré que la pose précoce des KTC (\leq J15 du début de la phase d'induction qui durait 4 semaines), que ce soit CI ou KTT, était associée à un risque plus élevé d'hémoculture positive (OR =2.2, p=0,05) que la pose tardive (de J16 à J133) [11]. Ces résultats étaient indépendants du taux de PNN. Les auteurs l'expliquaient par une exposition prolongée au KTC pendant la phase d'induction qui est une période à haut risque de complication [11]. Mais cette étude rétrospective concernait uniquement les enfants atteints de leucémie aigue lymphoblastique, ne précisait pas s'il s'agissait d'une infection sur KTC et la balance bénéfique risque globale du patient n'était pas analysée. En effet, une pose précoce du KTC a également de nombreux avantages : diminuer le nombre de pose de voie afin de préserver le capital veineux, garantir un accès veineux fiable pour des chimiothérapies veino-toxiques.

Une étude internationale avait décrit les pratiques courantes des soins des KTC chez les adultes et les enfants dans les différentes unités utilisant des KTC [31]. Dans notre enquête, la Chlorhexidine alcoolique était utilisée pour les soins dans 67% des cas ce qui rejoint l'étude internationale menée par Broadhurst *et coll.* (82%) [31]. Les résultats de notre étude étaient similaires pour la fréquence du changement du pansement du KTC, le type de pansement utilisé ainsi que l'habillement lors du soin. Les pratiques de soins des KTC en France étaient donc assez proches d'un centre à l'autre et également d'un pays à un autre [21,32,33].

En 2009, un groupe d'experts internationaux, notamment composé de pédiatres et infectiologues avait établi des recommandations adultes et pédiatriques pour le diagnostic des infections associées aux KTC avec une définition de l'infection sur KTC qui était valable pour les deux populations (chapitre II) Méthodes p.8). Définition complète mais nécessitant de prélever des hémocultures et de ponctionner le patient ou de mettre en culture de KTC [8]. Dans notre étude, nous avons constaté que cette définition n'était pas utilisée en pratique (9/28 centres utilisaient cette définition) et que les critères diagnostics d'infection sur KTC utilisés étaient variables selon les centres.

Ceci pourrait s'expliquer d'abord par les difficultés de prélever des hémocultures en périphérie, des traitements toxiques reçus par les patients et du vécu de leur maladie. De plus, ce geste nécessite de mettre en place des coûts supplémentaires (humains, matériel) pour pouvoir réaliser le prélèvement dans de bonnes conditions [22]. Quant à l'ablation du KTC elle n'était pas systématique, le KTC étant indispensable aux traitements de ces patients.

Simon *et coll.* avaient des résultats similaires dans son étude : 26/29 centres réalisaient des hémocultures uniquement sur KTC et seul 3/29 centres réalisaient des hémocultures en périphérie [14].

Même si la définition de l'infection sur KTC internationalement reconnue était difficile à appliquer, avoir une définition avec des critères homogènes et faciles à obtenir en pratique dans tous les centres est la première étape pour identifier clairement ces infections sur KTC. De plus, pour pouvoir réaliser des études multicentriques sur ces infections de KTC, si la définition n'est pas la même, la prise en charge qui en découle ne peut pas être comparée.

Concernant les infections sur KTC, Mermel *et coll.* soulignaient une différence en termes de microbiologie selon le type de KTC : même si les staphylocoques et les bacilles gram négatif d'origine digestives étaient les germes communs les plus souvent responsables d'infections sur tous les types de KTC, pour les KTNT, les infections fongiques à *Candida* et les infections à *Pyocyanique* étaient plus élevées que pour les PICC et CI [8]. Cette étude ne mentionnait pas la microbiologie des infections sur KTT fixés à un manchon. Mais la question se pose de savoir si c'est le KTC qui modifiait le risque infectieux ou la pathologie sous-jacente pour laquelle un type ou un autres de KTC a été posé qui influait sur le risque infectieux.

A Lille, lors d'une précédente étude sur les neutropénies fébriles post-chimiothérapie de l'enfant réalisée dans 2 centres d'onco hématologie [18]. Il était mis en évidence une différence de type d'infection en fonction du type de cancer. Les patients atteints d'une tumeur solide, même s'ils faisaient proportionnellement moins d'infections que les enfants avec un cancer hématologique (10 % vs 30 % d'infections), faisaient plus fréquemment des infections dues aux bactéries à Cocci gram positif et notamment à staphylocoques. Les patients atteints d'un cancer hématologique avaient majoritairement des infections à bacilles gram négatif, à streptocoques et fongiques. Or il avait été constaté dans la population que les patients suivis pour une tumeur solide avaient principalement une CI (> à 95 %) et ceux suivis en hématologie n'avaient quasiment que des KTT. Dans la population de l'étude lilloise il semblait donc difficile de déterminer si le type de de traitement (ou cancer) et/ou le type de KTC influait sur la fréquence et le type d'infection.

A partir des données déjà disponibles d'une précédente étude nationale française (réalisée dans 23 centres de référence pour valider une règle de décision clinique évaluant le risque infectieux dans les NF post-chimiothérapie de l'enfant) [18]. Une analyse secondaire des données a été réalisé pour savoir si le type de KTC ou le type de

cancer influait sur le type d'infection des patients [19]. Cette analyse a montré que les bactériémies à *Staphylocoque dorée* chez des patients suivis pour une tumeur solide et porteurs de CI ($p=0,05$) étaient plus fréquentes et les bactériémies à streptocoque chez des patients suivis pour un cancer hématologique, porteurs de KTT étaient plus fréquentes. Mais cette étude, non exhaustive était basée uniquement sur les infections lors d'un épisode de NF et non sur les infections de KTC. Une étude allemande a étudié les complications liées aux CI et KTT dans un centre d'onco-hématologie [24]. La leucémie était un facteur de risque d'infection liée aux KTC par rapport aux tumeurs solides ($p=0,004$). Mais cette analyse avait été réalisée en univariée.

Dans notre enquête, 21 centres (75 %) répondaient qu'il n'existait pas de lien entre le type de KTC et le micro-organisme en cas d'infections sur KTC. Mais ces réponses étaient basées sur une impression du clinicien et non sur des données objectives chiffrées.

De plus, dans les études déjà publiées [15,16,18,19,20], les différents types de KTC n'étaient pas utilisés à la même fréquence selon la pathologie des patients ou le type de cancer et donc de chimiothérapie que recevait les patients influençaient le risque de complications infectieuses [17,18,19,33,34] et probablement les autres complications (augmentation du risque de thrombose avec l'asparaginase [30,36]). Les différences en termes de complications infectieuses ou autre, d'un type de KTC à un autre devraient être comparées chez des patients atteints de la même pathologie et recevant le même traitement pour pouvoir être analysées sans biais de confusion.

Avec nos travaux, nous ne pouvons donc pas conclure sur l'existence ou non d'un lien entre type de KTC et type microorganisme responsable d'une infection en onco-hématologie pédiatrique. La comparaison du risque infectieux (ou des autres complications) des CI et des KTT chez les patients atteints du même cancer et traité de la

même manière n'a pas encore été réalisée à notre connaissance et permettrait d'évaluer le risque infectieux (ou autres complications) liées au type de KTC.

Pour la prise en charge de ces infections sur KTC, notre enquête a montré que trois quarts des centres utilisaient la lockthérapie. Mermel *et coll.* en proposaient les indications : infection du KTC non compliquée (thrombose septique, endocardite), absence de signe locaux, absence de signe de sepsis, un KTC posé avec difficultés et précieux [8]. Ils excluaient de ce type de traitement les infections sur KTC due à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, une levure, une mycobactérie ou une BMR. Plusieurs études ne montraient pas de résultats significatifs en rajoutant une lockthérapie antibiotique au traitement systémique : une étude randomisée prospective sur des patients adultes et pédiatriques suivis en oncologie, gastrologie, hémodialyse avait été réalisée sur l'utilisation d'une lockthérapie antibiotique ou non en complément d'un traitement systémique lors d'une infection sur KTC [37]. Les auteurs avaient montré une diminution des échecs de traitement mais la différence n'était pas significative ($p=0,10$). De même, Wolf *et Coll.* dans une étude rétrospective ne montrait pas de différence statistiquement significative ($p=0,24$) entre l'utilisation d'une lockthérapie antibiotique ou non, en complément d'un traitement systémique lors d'une infection sur KTC [38]. Mermel *et Coll.* avaient réalisé une méta analyse de 24 études adultes et pédiatriques sur les infections sur KTC dans différents services (oncologique ou non). Par rapport aux antibiotiques systémiques seuls, le traitement incluant la lockthérapie était significativement plus susceptible d'aboutir à un « sauvetage » du KTC (83 % vs 67%) (RR 1,24, $p = 0,0001$) [8]. En effet, la création d'un biofilm par le germe pourrait rendre le traitement de ces infections difficiles et il faudrait avoir une concentration antibiotique entre 100 à 1000 fois supérieure à la CMI du germe pour avoir une efficacité [8,32]. Obtenir de telles

concentrations pourrait être une limite à l'utilisation de cette pratique, ainsi que l'émergence de résistance et le risque de diffusion de l'antibiotique dans les voies systémiques [32].

Dans notre enquête, les molécules principalement utilisées étaient la Vancomycine (70 %) et l'Amikacine (30 %) et n'était que des antibiotiques. Simon *et Coll.* montraient que 90 % des centres allemands utilisaient la lockthérapie en plus du traitement systémique en utilisant soit un antibiotique ou de l'éthanol, de l'urokinase ou la taurolidine [14]. Pittiruti *et Coll.* présentaient l'éthanol, la taurolidine et le citrate comme une alternative à l'antibiothérapie du fait de la persistance du germe présent dans le biofilm et le rendant résistant à l'antibiothérapie malgré des concentrations élevées [39]. Ces molécules étaient aussi considérées comme traitement préventif des infections des KTC. Mais ces molécules avaient des inconvénients : concernant l'éthanol, l'intégrité du KTC pouvait être mise en cause, les paresthésies et les troubles du rythme cardiaque pouvaient être des effets indésirables du citrate. Dans notre enquête, aucun centre français interrogé ne semblait utiliser ces molécules. De plus, les données actuelles ne permettaient pas de recommander l'éthanol pour le traitement des infections sur KTC [8]. Une méta analyse de deux études randomisées pédiatriques [40] n'a pas montré d'effet significatif de l'utilisation de l'urokinase avec l'antibiothérapie systémique lors d'une infection sur KTC. Plus d'études seraient nécessaires pour clarifier l'utilisation de cette lockthérapie antimicrobienne en onco-hématologie [39].

V) CONCLUSION

Cette enquête a permis de faire un état des lieux sur l'utilisation des KTC en onco-hématologie pédiatrique en France.

Nous avons mis en évidence une hétérogénéité de type de KTC utilisés en oncologie pédiatrique en France. La CI était le KTC le plus utilisé pour toutes les catégories de cancer confondues. Les leucémies aiguës étaient le type de cancers où le KTT était le plus fréquemment utilisés même s'il restait minoritaire par rapport au CI. Les procédures de soins des KTC étaient par contre assez homogène. La définition de l'infection sur KTC utilisée par les centres était par contre hétérogène. Sans homogénéisation de celle-ci, une analyse des données concernant les infections sur KTC dans les différents centres semble difficile. Cette enquête pourrait permettre d'introduire auprès de la SFCE un travail d'harmonisation des pratiques en premier lieu en termes de choix de type de KTC en onco-hématologie pédiatrique. Le choix de KTC longue durée dépend de nombreux facteurs. La possibilité d'un choix personnalisé à chaque patient en s'adaptant à la fois à sa pathologie, son traitement et son mode de vie pourrait être pertinent. En second lieu, l'homogénéisation de la définition de l'infection sur KTC. Une homogénéisation de cette définition pourrait permettre de mettre d'initier un travail plus exhaustif sur le lien entre le type de KTC et les infections en onco-hématologie pédiatrique, en comparant les infections selon le type de KTC des patients suivis pour une même pathologie et recevant le même traitement.

VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Inserm. (page consultée le 22/07/20). Statistiques, [en ligne]. <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques>
2. Institut National du Cancer. (page consultée le 22/07/20). Cancers : les chiffres clés, [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
3. Ribeiro M, Santana L, Corrêa de Araújo C, et al. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric oncology patients with a totally implantable venous access port: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016, Sept 26;64:336-342
4. Kiliç S, Soyer T, Karnak I, et al. Evaluation of the removal reasons of totally implantable venous devices in children: a retrospective study. *Turkish J Pediatr*. 2016;58:187-194
5. Fernandez-Pineda I, Ortega-Laureano L, Wu H, et al. Guidewire Catheter Exchange in Pediatric Oncology: Indications, Postoperative Complications, and Outcomes. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1081-1085
6. Cesaro S, Cavaliere M, Pegoraro A, et al. A comprehensive approach to the prevention of central venous catheter complications: results of 10-year prospective surveillance in pediatric hematology-oncology patients. *Ann Hematol*. 2016;97:817-825
7. Desruennes E, Gomas F. Quel accès veineux central pour la chimiothérapie? *Presse Med*. 2018;47:320-330
8. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45

9. Hadaway L. Comparison of Vascular Access Devices. *Semin Oncol.* 1995;11:154-166
10. Wilson KM. Choosing the right line for the right time. *Nursing.* 2013;43:66-68
11. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular Access in Oncology Patients. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:323-346
12. Corti F, Brambilla M, Manglaviti S, et al. Comparison of outcomes of central venous catheters in patients with solid and hematologic neoplasms : an Italian real-world analysis. *Tumori [en ligne].* 2020, [consulté le 22/07/20]. Disponibilité sur Internet : <<http://doi-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10.1177/0300891620931172>>
13. Fang S, Yang J, Song L, Jiang Y, Liu Y. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. *Patient Prefer Adher.* 2017;11:1197-1204
14. Simon A, Graf N, Furtwängler R. Results of a Multicentre Survey Evaluating Clinical Practice of Port and Broviac Management in Paediatric Oncology. *Klin Padiatr* 2013;225:145-151
15. Tweddle DA, Windebank KP, Barrett AM, Leese DC, Gowing R. Central venous catheter use in UKCCSG oncology centres. *Arch Dis Child* 1997;77:58-59
16. Mangum D, Verma A, Weng C, et al. A comparison of Central Lines in Pediatric Oncology Patients: Early Removal and Patient Centered Outcomes. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1890-1895
17. Delebarre M, Dessein R, Lagrée M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A et al. Differential risk of severe infection in fébrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *J Infect.* 2019;79:95-100

-
18. Delebarre M. Prédire l'infection sévère lors des épisodes de neutropénie fébrile post-chimiothérapie de l'enfant : développement d'une règle de décision clinique. [Thèse de science de Doctorat d'Université, Biologie et Santé, Epidémiologie et santé publique]. Lille : Université de Lille. 2016
 19. Chiu C. Les infections liées aux cathéters centraux parmi les enfants atteints de neutropénie fébrile post chimiothérapie. [Mémoire du diplôme inter universitaire d'infectiologie pédiatrique]. Paris : Université Paris Descartes ; 2019
 20. Van den Bosch C, Tjonne van der Bruggen J, Frakking F, et al. Incidence, severity and outcome of central line related complications in pediatric oncology patients; A single center study. *J Pediatr Surg.* 2019;54:1894-1900
 21. Schiffer C, Mangu P, Wade J, et al. Central Venous Catheter care for the Patient With Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31:1357-1370
 22. Earhart A, Jorgensen C, Kaminski D. Assessing Pediatric Patients for Vascular Access and Sedation. *J Infus Nurs.* 2007;30:226-231
 23. Crocoli A, Tornesello A, Pittiruti M, et al. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Vasc Access.* 2014;16:130-136
 24. Beck O, Muensterer O, Hofmann S, et al. Central Venous Access Devices (CVAD) in Pediatric Oncology Patients-A Single-Center Retrospective Study Over More Than 9 Years. *Front Pediatr.* 2019;7:260
 25. Cawcutt KA, Hankins RJ, Micheels TA, Rupp ME. Optimizing vascular-access device decision-making in the area of midline catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(6):674-680.
 26. Hooda B, Lalani G, Fadoo Z, Biloo G. Implantable ports devices are catheters of choice for administration of chemotherapy in pediatric oncology patients-a clinical experience in Pakistan. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1138:43-46

27. Ross MN, Haase GM, Poole MA, Burrington JD, Odom LF. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1988;167(2):141-144
28. Newman N, Issa A, Greenberg D, et al. Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infections. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:410-414
29. Yacobovich J, Ben-Ami T, Abdalla T, et al. Patient and Central Venous Catheter Related Risk Factors for Blood Stream Infections in Children Receiving Chemotherapy. 2015;62:471-476
30. McLean T, Fisher C, Snively B, et al. Central Venous Lines in Children With Lesser Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Optimal Type and Timing of Placement. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3024-3029
31. Broadhurst D, Moureau N, Ullman A J. Central venous access devices site care practices: an international survey of 34 countries. *J Vasc Access.* 2015;17:78-86
32. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26:152-168
33. O'Grady N, Alexander M, Burns L, et al. Summary of Recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1087-1099
34. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1296-1304.
35. Werba BE, Hobbie W, Kazak AE, Ittenbach RF, Reilly AF, Meadows AT. Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48, 673-67.

36. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):748-757.
37. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):90-94
38. Wolf J, Allison KJ, Tang L, Sun Y, Hayden RT, Flynn PM. No evidence of benefit from antibiotic lock therapy in pediatric oncology patients with central line-related bloodstream infection: results of a retrospective matched cohort study and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(10):1811-1815
39. Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, et al. Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVeCeLT consensus. *J Vasc Access*. 2016;17:453-464
40. Schoot RA, van Dalen EC, van Ommen CH, van de Wetering MD. Antibiotic and other lock treatments for tunneled central venous catheter-related infections in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6)

VII) ANNEXES

Evaluation de la prise en charge et des indications de type de cathéters centraux chez les enfants atteints de cancer

VOTRE CENTRE

NOM DU CENTRE : _____
 Nombre d'équivalent temps plein dans le service (CCA inclus) _____ dont universitaire(s) _____
 Nombre total de lits d'hospitalisation d'onco-hématologie
 - Conventioneelle _____ - Hôpital de jour _____ - HPDD _____ - Greffe _____
 - Nombre de nouveaux diagnostics par an : | _ | _ | _ |
 Type de recrutement:
 Tumeurs solides | _ | hématologie | _ | lymphomes | _ | allo-greffe | _ | auto-greffe | _ |

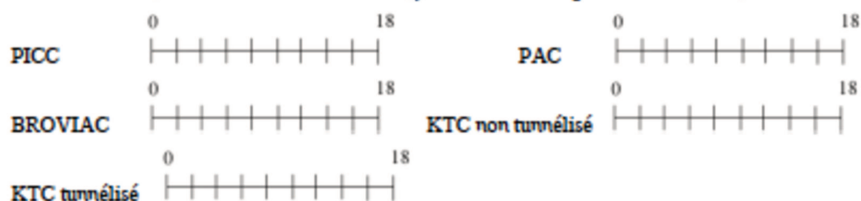
Dans ce questionnaire nous avons abrégé les différentes catégories de cathéters comme suit :

- Nous appelons « **KTC non tunnelisé** » un cathéter veineux central non tunnelisé, fixé à la peau par un point de suture (soit dans la veine sous clavière ou jugulaire interne ou fémoral etc ...)
- Un cathéter tunnelisé (trajet sous-cutané avec point d'insertion à la peau éloigné du point d'entrée veineux) est appelé « **KTC tunnelisé** » s'il est fixé à la peau par une ailette ou « **BROVIAC** » si la fixation cutanée se fait par un manchon ou « cuff » qui se fixe dans les tissus sous cutanés.
- Nous appelons « **PAC** » les Port-à-Cath ou chambre implantable (cathéter relié à un réservoir implanté sous la peau, nécessitant une aiguille traversant la peau puis la membrane de la chambre pour accéder au réservoir du cathéter).
- Nous appelons les cathéters centraux insérés par voie périphérique « **PICC** », un cathéter inséré dans une veine périphérique profonde avec cathétérisme dans la veine cave supérieure.

TYPES DE CATETHERS

1 Quelles sont les facteurs influençant votre choix de cathéters ?

L'âge : Oui O non O si oui, hachurez la tranche d'âge d'utilisation possible de chaque cathéter :



Le type de cancer ((tumeur solide vs cancer hématologique): Oui O non O

Quelle est la proportion de chaque type de cathéter posé selon les pathologies suivantes*:

- Leucémie aigüe:
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Lymphome non Hodgkinien
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Lymphome de Hodgkin
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Neuroblastomes :
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Tumeurs osseuses :
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Tumeurs cérébrales :
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%
- Autres tumeurs solides :
 PICC |__|_|% PAC |__|_|% BROVIAC |__|_|% KTC tunnélisé |__|_|% KTC non tunnélisé |__|_|%

* 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

Les conditions de vie ? (Niveau de compréhension des parents, distance domicile-hôpital, moyen de transport, patient non sédentaire...) Oui O Non O si oui, préciser _____

Avez-vous d'autres critères pour décider de l'indication du type de cathéter ? Oui O non O si oui, lesquels ? _____

2 En cas d'allogreffe, conservez-vous le cathéter déjà en place ? Oui O Non O

Si oui, quel type de cathéter conservez-vous :

PICC O PAC O BROVIAC O KTC tunnélisé O KTC non tunnélisé O

Si non, pour quelle raison ne le conservez-vous pas :

- Ancienneté du cathéter : Oui O Non O
- Nécessité d'un KTC double voie : Oui O Non O
- Type de cathéter : Oui O Non O et si oui, pour quel type de cathéter optez-vous :
 PICC O PAC O BROVIAC O KTC tunnélisé O KTC non tunnélisé O
- Autre raison : _____

2 bis En cas d'autogreffe, conservez-vous le cathéter déjà en place ? Oui O Non O

Si oui, quel type de cathéter conservez-vous :

PICC O PAC O BROVIAC O KTC tunnélisé O KTC non tunnélisé O

Si non, pour quelle raison ne le conservez-vous pas :

- Ancienneté du cathéter : Oui O non O
- Nombre de voie : Oui O non O
- Type de cathéter : Oui O non O ; si oui, pour quel type de cathéter optez-vous :
 PICC O PAC O BROVIAC O KTC tunnélisé O KTC non tunnélisé O

Autre raison : _____

3 En cas d'exérèse tumorale après chimiothérapie, conservez-vous le cathéter déjà en place ?

Oui Non Non Applicable (pour les centres ne pratiquant pas d'activité d'oncologie)

Si non, quel type de cathéter préconisez-vous avant l'intervention ?

PICC PAC BROVIAC KTC tunnelisé KTC non tunnelisé VVP

Et après l'intervention ?

PICC PAC BROVIAC KTC tunnelisé KTC non tunnelisé VVP

4 Selon votre centre, quel est le moment idéal de la pose ? (en nb de jour après le diagnostic):

PICC PAC BROVIAC KTC tunnelisé KTC non tunnelisé

5 Dans votre centre et de manière indépendante du type de cancer, combien de temps (durée moyenne) estimez vous possible de laisser en place ces cathéters en l'absence de complications ? :

- PICC :
- PAC :
- BROVIAC :
- KTC tunnelisé fixé à la peau :
- KTC non tunnelisé :

ENTRETIEN DES CATHETERS

1 Avez-vous un protocole écrit ? oui non

- Si oui, accepteriez-vous de nous le faire parvenir ? oui non *Nous nous engageons à ne pas le diffuser et ne l'utiliser qu'à des fins de recherches dans le cadre de ce travail. (Fax : 03 20 44 66 87 ou par mail : corinne.chiu@etu.univ-lille.fr)*

Si oui, passez au chapitre suivant INFECTION sur CATETHER. Sinon merci de détailler les questions suivantes :

2 Faites-vous les soins de cathéters en stériles ? Oui non si oui, pour quels cathéters ?

PICC PAC BROVIAC KTC tunnelisé KTC non tunnelisé

Et, quelle est votre procédure d'habillage (sur-chaussure, charlotte, masque, blouse et gants/ stérile ou non/ seul ou à 2 en étant servi) _____

3 Pour quel type de cathéter appliquez-vous une procédure de rinçage ? :

PICC PAC BROVIAC KTC tunnelisé KTC non tunnelisé

Et à quelle fréquence (/mois) :

PICC PAC BROVIAC KT tunnelisé KT non tunnelisé

4 A propos des soins locaux :

	Quel type de soins locaux appliquez vous ?	Quel type de pansement appliquez vous ?
PICC		Occlusif <input type="radio"/> Non occlusif <input type="radio"/>
PAC		Occlusif <input type="radio"/> Non occlusif <input type="radio"/>
BROVIAC		Occlusif <input type="radio"/> Non occlusif <input type="radio"/>
KT tunnelisé		Occlusif <input type="radio"/> Non occlusif <input type="radio"/>
KT non tunnelisé		Occlusif <input type="radio"/> Non occlusif <input type="radio"/>

5 Faites-vous des prélèvements sanguins sur cathéters ? : Oui O non O

Si oui, merci de remplir le tableau suivant pour chaque type de cathéter:

	Faites-vous des prélèvements sur ?	Faites-vous une purge avant le prélèvement ?	Si oui, quelle quantité de purge prélevez-vous ?	Réinjectez-vous systématiquement la purge ?	Si non systématique, sur quel critère le faites-vous ?
PICC	oui O non O	oui O non O		Toujours O Jamais O Parfois O	
PAC	oui O non O	oui O non O		Toujours O Jamais O Parfois O	
BROVIAC	oui O non O	oui O non O		Toujours O Jamais O Parfois O	
AUTRE (préciser)	oui O non O	oui O non O		Toujours O Jamais O Parfois O	

6- Avez-vous un protocole écrit pour la prise en charge d'un cathéter obstrué ? oui O non O

Si oui, accepteriez-vous de nous le faire parvenir ? oui O non O *Nous nous engageons à ne pas le diffuser et ne l'utiliser qu'à des fins de recherches dans le cadre de ce travail. (Fax : ou par mail : vaite.chiu@gmail.com)*

Si Non, que faites-vous en cas de cathéters obstrué ? _____

INFECTION DES CATHETERS

1 Comment définissez-vous l'infection sur cathéter dans votre centre ? : _____

2 Avez-vous l'impression d'une prédominance d'un type de microorganisme selon le type de cathéter : Oui O Non O si oui,

PICC:

Cocci gram+ O : Bacilles gram - : O Infections fongiques: O Autres : O _____

PAC:

Cocci gram+ O : Bacilles gram - : O Infections fongiques: O Autres : O _____

BROVIAC:

Cocci gram+ O : Bacilles gram - : O Infections fongiques: O Autres : O _____

KTC tunnelisé fixé à la peau :

Cocci gram+ O : Bacilles gram - : O Infections fongiques: O Autres : O _____

KTC non tunnelisé :

Cocci gram+ O : Bacilles gram - : O Infections fongiques: O Autres : O _____

3 Avez-vous une idée du pourcentage de patients pour lequel vous devez faire un retrait anticipé du cathéter par an pour (globalement puis par type de KT) :

Tous types de KTC confondus |_|_|%

PICC |_|_|% PAC |_|_|% BROVIAC |_|_|% KTC tunnelisé |_|_|% KTC non tunnelisé |_|_|%

4 Quel est le taux d'infection par an pour (globalement puis par type de KT) :

Tous types de KTC confondus |_|_|%

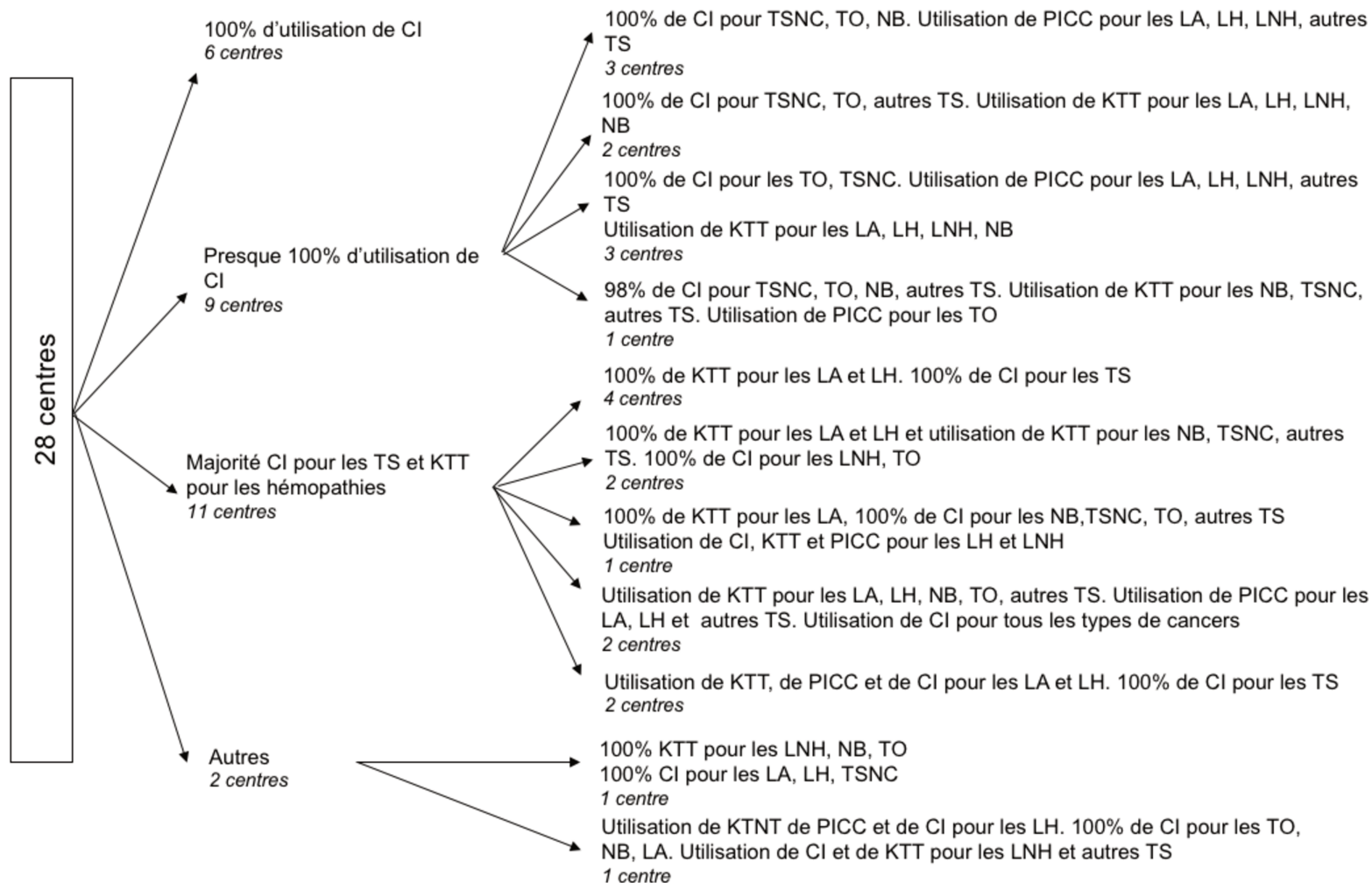
PICC |_|_|% PAC |_|_|% BROVIAC |_|_|% KTC tunnélisé |_|_|% KTC non tunnélisé |_|_|%

5 Concernant la technique de LOCKTHERAPIE antibiotique* :

**Nous avons défini la lockthérapie antibiotique comme une méthode pour stériliser la lumière du cathéter en injectant de haute concentration d'antibiotique auquel le germe identifié est sensible*

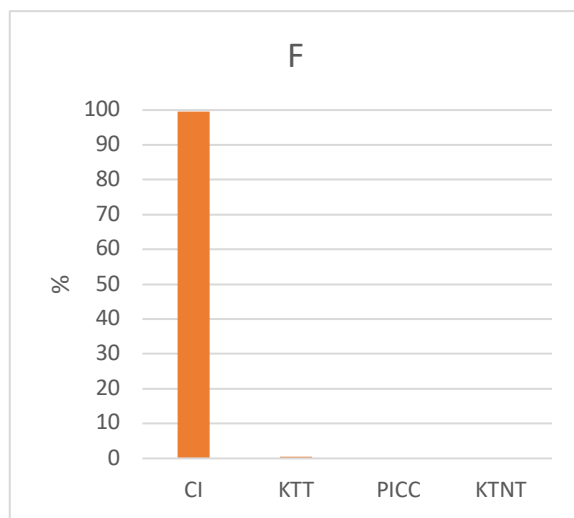
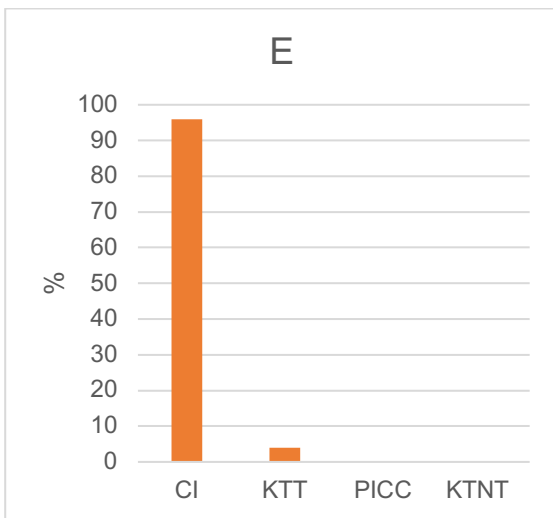
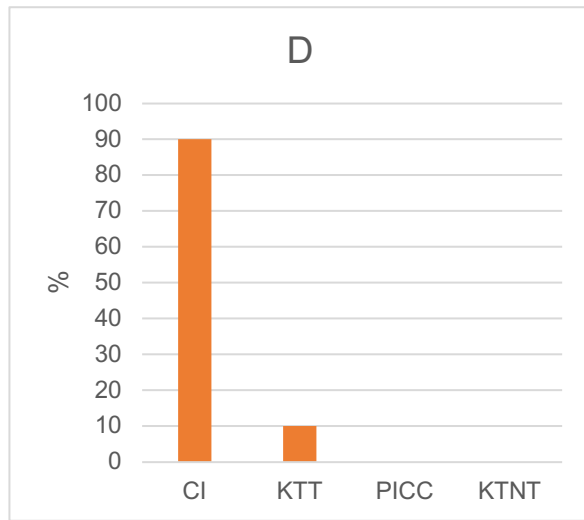
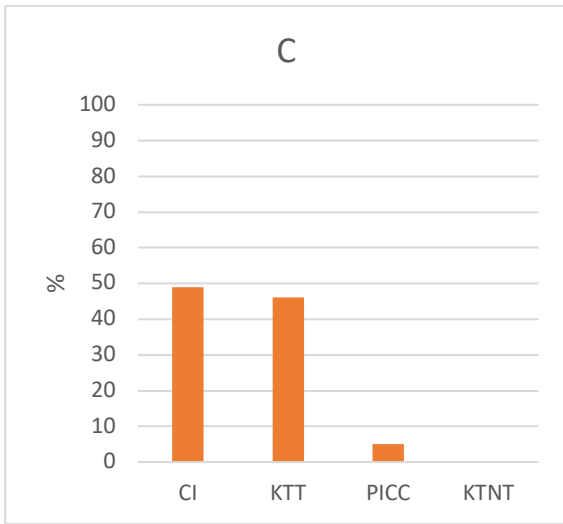
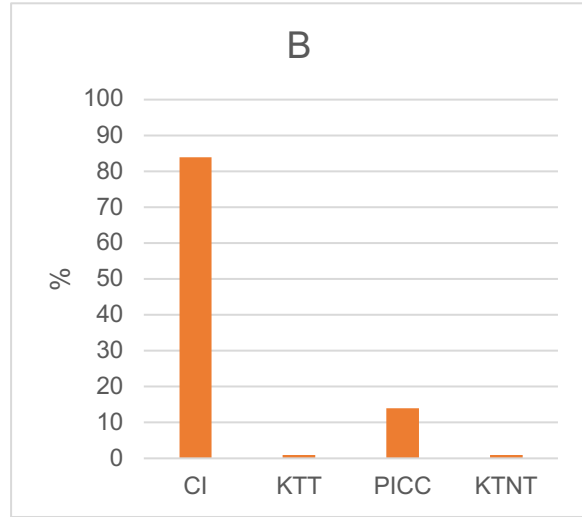
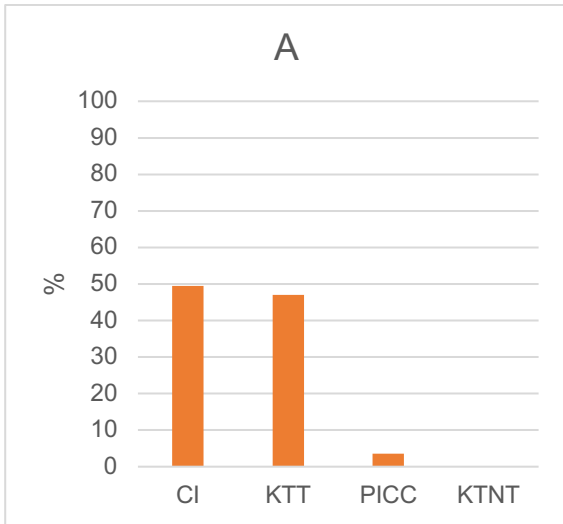
	Utilisez-vous cette pratique ?	Si oui, quel ATB utilisez vous ?	Combien de temps la laissez-vous en place ?	Quelle(s) est (sont) les indications (récidive d'infection, infection à un type de germe, erreur de manipulation etc ...)
PICC	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>			
PAC	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>			
BROVIAC	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>			
KTC tunnélisé	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>			
KTC non tunnélisé	oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>			

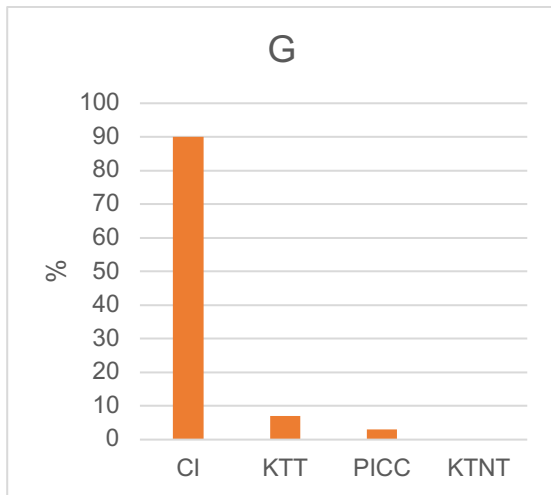
Annexe 1. Questionnaire envoyé aux 30 centres de référence d'onco-hématologie en France



CI : chambre implantable, KTT :KTC tunnélisé, PICC : peripherally inserted central catheter, KTNT : KTC non tunnelisé, TSNC : tumeur cérébrale, TO : tumeur osseuse , LA : leucémie aiguë, LH : lymphome de Hodgkin, LNH : lymphome non Hodgkinien, TS : tumeur solide, NB : neuroblastome

Annexe 2. Répartition des centres selon les différents types de KTC central.





% : *pourcentage*

CI : *chambre implantable*, KTT : *cathéter tunnelisé*, PICC : *peripherally inserted central catheter*, KTNT : *cathéter non tunnelisé*

Annexe 3. Répartitions des différents types de KTC pour les leucémies aigües (A), les lymphomes de Hodgkin (B), les lymphomes non Hodgkinien (C), les neuroblastomes (D), les tumeurs osseuses (E), les tumeurs cérébrales (F), les autres tumeurs solides (G)

AUTEUR : Nom : CHIU

Prénom : Corinne

Date de soutenance : 15/09/2020

Titre de la thèse : Utilisation des cathéters centraux chez les enfants pris en charge pour un cancer, résultats d'une enquête nationale.

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Onco-hématologie pédiatrique

DES + spécialité : DES de Pédiatrie

Mots-clés : pédiatrie, cathéters centraux, tumeur solide, hémopathie maligne

Résumé :

Contexte : Le traitement du cancer de l'enfant repose essentiellement sur la chimiothérapie conventionnelle. L'utilisation des cathéters centraux (KTC) de longue durée de vie fait partie du standard de la prise en charge des cancers en raison de la durée des chimiothérapies veino-toxiques et longues. Actuellement, il n'y a pas de consensus international concernant le choix du type de KTC par rapport au type de cancer chez l'enfant. L'objectif de ce travail était de réaliser une enquête nationale, dans les centres de références d'oncologie et/ou d'hématologie pédiatrique français, pour identifier les critères de choix d'un KTC ainsi que les soins appliqués.

Méthode : Un questionnaire était envoyé à tous les centres de référence d'onco-hématologie pédiatrique avec le soutien de la Société de lutte contre le cancer chez l'enfant (SFCE). Les données étaient recueillies de mars 2019 à juin 2020, il s'agissait des critères de choix des KTC, du type de soin et la gestion des infections des KTC.

Résultats : 93 % des centres de références français ont répondu à cette enquête. La chambre implantable (CI) était le KTC le plus utilisé toutes catégories de cancer confondues. Pour le cathéter central tunnalisé (KTT), la pathologie tumorale où ils étaient le plus fréquemment utilisés étaient les leucémies aiguës même si la CI restait majoritaire. Les critères influençant le choix du KTC étaient le type de cancer et donc de chimiothérapie, la durée du traitement, le poids de l'enfant, les conditions socio-économiques. Les soins des KTC (désinfection, pansement) étaient assez homogènes d'un centre à l'autre. Concernant les infections sur KTC, la définition même n'était pas homogène dans les centres de références. La lockthérapie était utilisée dans 75 % des centres mais avec des pratiques de réalisation différentes d'un centre à l'autre.

Conclusion : Cette enquête a montré une hétérogénéité dans le choix du KTC central utilisés en oncologie pédiatrique en France. Cette enquête pourrait permettre d'introduire auprès de la SFCE un travail d'harmonisation des pratiques en premier lieu en termes de choix de type de KTC et vers une personnalisation de ce choix pour chaque patient. En second lieu, la définition de l'infection sur KTC utilisée par les centres était hétérogène. Une homogénéisation de cette définition pourrait permettre d'initier un travail plus exhaustif sur le lien entre le type de KTC et les infections en onco-hématologie pédiatrique en comparant selon le type de KTC des patients suivis pour une même pathologie et recevant le même traitement.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François DUBOS

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE,
Monsieur le Docteur Serge DALMAS,
Madame le Docteur Eva DE BERRANGER**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Mathilde DELEBARRE