

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Epidémiologie de l'antibiorésistance dans les neutropénies fébriles
post-chimiothérapie des cancers de l'enfant**

Présentée et soutenue publiquement le 7 avril 2023 à 18h

au Pôle Formation

par **Jean DUVAL-DESTIN**

Président : Monsieur le Professeur LETEURTRE Stéphane

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Docteur Wadih ABOU CHAHLA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Francois DUBOS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

I. Listes des abréviations.....	12
II. Résumé.....	13
III. Introduction.....	14
1. Cancer de L'enfant.....	14
2. Prise en charge de la NF.....	18
3. Objectif de l'étude.....	22
IV. Matériel et Méthodes.....	23
1. Caractéristiques de l'étude.....	23
2. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	23
3. Définitions.....	24
4. Recueil de données.....	25
5. Analyses statistiques.....	28
6. Aspects réglementaires et gestion des données.....	29
V. Résultats.....	30
1. Diagramme de Flux.....	30
2. Caractéristiques de la population.....	32
3. Caractéristiques des hospitalisations.....	33
4. Antibiothérapie reçue.....	35
5. Epidémiologie bactérienne.....	37
a. <i>Les entérobactéries</i>	38
b. <i>Les staphylocoques à coagulase négative</i>	39

c. <i>Les streptocoques oraux</i>	39
d. <i>Les bactéries non streptococciques de la sphère oro-pharyngée</i>	39
6. Antibigrammes des bactéries identifiées.....	40
7. Facteurs de risque de présenter des bactéries résistantes aux antibiotiques de 1 ^{ère} Ligne.....	43
a. <i>Facteurs de risque de présenter une infection bactérienne résistante à la Céftriaxone</i>	43
b. <i>Facteurs de risque de présenter une infection bactérienne résistante à la Tazocilline</i>	44
VI. Discussion.....	45
1. Epidémiologie des NF.....	45
a. <i>Répartition des bactéries</i>	45
b. <i>Résistance aux antibiothérapies de 1^{ère} ligne</i>	46
c. <i>Les bactéries considérées comme contaminantes</i>	49
d. <i>Le cas du Cotrimoxazole</i>	50
e. <i>Les Fluoroquinolones</i>	51
2. Utilisation des antibiotiques dans les NF.....	52
3. Facteurs de risque de présenter des infections résistantes aux antibiotiques de 1 ^{ère} lignes.....	54
VII. Limites.....	56
VIII. Perspectives et Conclusion	58
IX. Bibliographies.....	59
X. Annexes.....	68

I. Liste des abréviations

NF : Neutropénie fébrile

LA : Leucémie aiguë

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique

LMMJ : Leucémie myélo-monocytaire
juvénile

BMR : Bactéries multiresistantes

BGN : Bactérie gram négative

CGP : Cocci gram positive

SCN : Staphylocoque à coagulase
négative

PNN : Polynucléaires neutrophiles

P : Pénicilline

OX : Oxacilline

CTX : Céftriaxone

CRO : Céfotaxime

C3G : Céphalosporine de 3e génération

TZP : Pipéracilline-Tazobactam ou
Tazocilline

IMP : Imipénème

STX : Cotrimoxazole

VA : Vancomycine

AN : Amikacine

GM : Gentamicine

NA : Acide nalidixique

OFX : Ofloxacine

CIP : Ciprofloxacine

LVX : Levofloxacine

II. Résumé

Rationnel : En 2021, les dernières recommandations pédiatriques de prise en charge des neutropénies fébriles (NF) proposaient une prise en charge simplifiée de la NF, avec une antibiothérapie initiale très large spectre, sans tenir compte des variabilités géographiques des résistances bactériennes. Peu de données sur l'épidémiologie bactérienne existaient en France. L'objectif de ce travail était de décrire l'épidémiologie bactérienne des NF de l'enfant à Lille en hématologie pédiatrique et de décrire les facteurs de risque de présenter des infections avec des bactéries résistantes.

Méthodes : Tout épisode de NF chez les patients de moins de 18 ans suivis en hématologie pédiatrique au CHU de Lille sur la période 2015-2020 était inclus. Les données microbiologiques étaient recueillies et analysées en termes de profil de résistance aux antibiotiques. Les facteurs de risque d'infection à bactérie résistante étaient étudiés en analyse bivariée.

Résultats : 168 patients étaient inclus pour un total de 509 épisodes de NF. Les principales bactéries en cause étaient les entérobactéries (n=68 ; 40%) et les streptocoques oraux (n=41 ; 24%). Sur l'ensemble des bactéries recueillies, il était retrouvé 16 à 19% de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) selon la C3G testée et 29% de résistance à la Pipéracilline-Tazobactam. Aucune bactérie n'était résistante à l'association thérapeutique C3G-aminoside ou Tazocilline-aminoside. Aucune variable n'était associée de façon significative à la résistance antibiotique.

Conclusion et perspective : Ces résultats préliminaires remettent en cause l'indication de traiter l'ensemble de ces patients par bêta-lactamine à large spectre comme la piperacilline-tazobactam ou les pénèmes. Une étude multicentrique française déjà en cours nous permettra de confirmer ou non ces conclusions.

III.Introduction

En France, en 2023, aucun centre d'onco-hématologie pédiatrique ne prend en charge les neutropénies fébriles (NF) post-chimiothérapie de la même manière. En 2012, un état des lieux de ces pratiques avait permis de mettre en évidence cette disparité en fonction des centres.¹ En 2021, les dernières recommandations de prise en charge des NF pédiatriques publiées par l'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) proposaient une prise en charge simplifiée de la NF avec une antibiothérapie initiale très large spectre.² Ces recommandations étaient principalement basées sur un panel d'études non-homogènes regroupant de nombreux pays avec des niveaux variables de résistance.³⁻⁵ Les recommandations de l'ECIL précisait que les choix d'antibiothérapie devaient être adaptés à l'épidémiologie locale. Or peu de données publiées existaient en France sur l'épidémiologie bactérienne des NF de l'enfant.

L'objectif de ce travail était de décrire l'épidémiologie bactérienne des NF de l'enfant à Lille en hématologie pédiatrique et de décrire d'éventuels facteurs de risque de présenter des infections avec des bactéries résistantes.

1.Cancer de l'enfant

Pendant longtemps, la prise en charge des cancers de l'enfant était calquée sur les prises en charge des adultes alors que l'épidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adulte était différente. En médecine d'adultes, les cancers les plus représentés étaient les cancers du sein, colorectaux, du poumon et de la prostate.⁶ Chez l'enfant,

on retrouvait une répartition différente avec les leucémies aiguës, les tumeurs du système nerveux central et les lymphomes parmi les cancers les plus fréquents.⁷ Cette disparité dans les types de cancers rencontrés va entraîner des différences dans les molécules anticancéreuses utilisées et donc dans les risques infectieux secondaires. Outre le type de cancer, le terrain des patients était lui aussi différent. Là où les patients adultes présentaient souvent des comorbidités multiples au diagnostic, les enfants n'en avaient souvent pas.

Les progrès dans la prise en charge des cancers de l'enfant ces dernières années ont permis d'améliorer le pronostic des principaux cancers pédiatriques avec un taux de survie à 5 ans de plus de 75% en France et en Europe, toutes tumeurs confondues. Cette amélioration était liée à l'utilisation de nouveau type de chimiothérapies toujours plus performantes et à l'apport de la greffe de cellules souches.⁸⁻¹¹ En revanche, ces nouvelles thérapeutiques présentaient de nombreuses complications dont la principale et la plus fréquente était la survenue d'épisode de neutropénie, c'est-à-dire une baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants¹²⁻¹³.

Lors de la survenue d'une lésion épithéliale, les macrophages présents dans le tissu interstitiel vont déclencher le recrutement des PNN circulants vers le site lésé en sécrétant des molécules favorisant l'adhésion des PNN à la paroi vasculaire et leur migration au travers de cette paroi. Les PNN recrutés sur le site de la réaction inflammatoire vont intégrer les éléments pathogènes afin de les détruire via des mécanismes de phagocytose. Ils vont également être responsable du recrutement d'autres acteurs de la réponse anti-infectieuse comme les monocytes, mais

également d'autres PNN circulants ou provenant directement de la moelle osseuse grâce à la sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Les PNN sont également capables de libérer dans le milieu extracellulaire le contenu de granules permettant de nombreuses actions anti-bactériennes comme la libération de radicaux libres (Figure 1). Les PNN possèdent de nombreuses autres fonctions, ce qui en fait un acteur central dans la mise en oeuvre de la réponse anti-infectieuse.

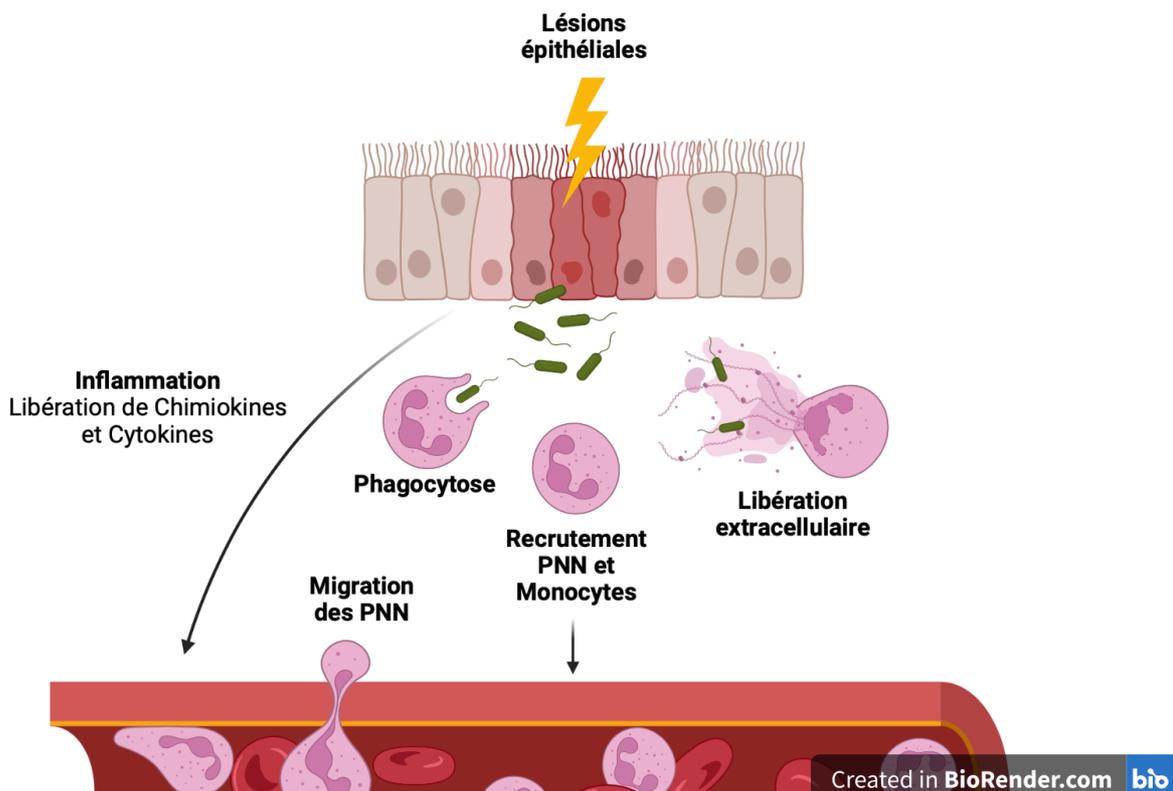


Figure 1 : Rôle du PNN dans la réaction anti infectieuse

Figure réalisée avec le logiciel Biorender

Les chimiothérapies anti-cancéreuses ont pour principale caractéristique de cibler les cellules à renouvellement rapide comme les cellules tumorales. Néanmoins, il existe dans l'organisme d'autres lignées cellulaires non cancéreuses à renouvellement rapide. Parmi elles, les cellules de la moelle osseuse et des muqueuses vont être particulièrement atteintes par les traitements anticancéreux.

Ceci aura pour effet de détériorer l'intégrité des muqueuses et d'entraîner la baisse des cellules produites par la moelle osseuse du patient dont les PNN. Ces patients sont par conséquent très vulnérables aux infections dans les jours qui suivent les traitements par chimiothérapie. Un taux anormalement bas de PNN est appelé neutropénie. En pratique clinique, la neutropénie se définit par un taux de PNN inférieur à $1500/\text{mm}^3$ de sang et la neutropénie sévère par un taux de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$ de sang.^{1,14}

La survenue d'infections dans ce contexte devient une urgence thérapeutique. Plusieurs épisodes de NF secondaire aux traitements de chimiothérapie peuvent survenir pour chacun des enfants au cours de la prise en charge de leur cancer. La NF est ainsi la 2^e cause d'hospitalisation en onco-hématologie pédiatrique et la principale cause d'hospitalisation non programmée chez les enfants atteints de cancer.¹⁵

Les infections en onco-hématologie pédiatrique représentent aujourd'hui une des principales complications des chimiothérapies. L'incidence des infections bactériennes dans les populations d'enfants suivis pour des tumeurs solides ou hémopathies malignes oscille entre 16% à 36,8% en fonction des études¹⁶⁻¹⁷. Ces patients présentent donc de nombreuses infections, mais également des infections sévères, avec selon les études une fréquence entre 10 et 30%^{1,18,19}, et un taux de mortalité entre 1,8% à 3,9%.^{5,20}

Ces patients nécessitent donc une prise en charge anti-infectieuse rapide lors de ces épisodes de NF.

2.Prise en charge de la NF

La prise en charge d'une NF post-chimiothérapie implique l'admission du patient en urgence à l'hôpital pour l'administration d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre jusqu'à la résolution de la fièvre. Depuis 2012, il est proposé que cette prise en charge initiale des NF post chimiothérapie de l'enfant soit basée sur le risque d'infection sévère, selon des recommandations d'experts²¹. Dans ces recommandations, l'algorithme de prise en charge était basé sur des règles de décision afin d'identifier les patients à faible et haut risque de présenter des infections sévères pour orienter l'antibiothérapie probabiliste initiale. Plusieurs règles de décision étaient proposées, au choix du service. Toutefois, aucune règle n'avait eu de validation externe et n'était suffisamment performante pour distinguer ce risque.²²⁻²⁷ Pourtant la proposition d'utiliser ces règles a été reconduite suite à l'actualisation de ces recommandations en 2017²⁸

Depuis ces recommandations, certains centres ont adapté la prise en charge de leurs patients, sans utiliser ces règles, mais en identifiant les enfants à faible risque d'infection sévère sur des critères locaux, personnels, basés sur l'expérience, mais non reproductibles, non extrapolables et non évalués avec une méthodologie statistique rigoureuse. Cela a induit des disparités de gestion entre les centres dans plusieurs pays²⁹⁻³². En 2012, un état des lieux des pratiques en France avait permis de mettre en évidence la disparité des pratiques en fonction des centres. En effet les définitions de la NF étaient hétérogènes d'un centre à l'autre ; les schémas thérapeutiques probabilistes étaient très variables.¹ Par exemple, dans les fièvres sans point d'appel, parmi les centres interrogés, il avait été recensé 11 schémas thérapeutiques correspondant à 42 algorithmes différents (Figure 2). Les adaptations secondaires des traitements en cas de fièvre persistante aggravaient cette diversité

des pratiques. Lorsque certains centres proposaient un allègement thérapeutique, celui-ci était basé sur ces critères personnels et variables d'un centre à l'autre, avec un schéma thérapeutique là aussi dépendant de chaque centre.

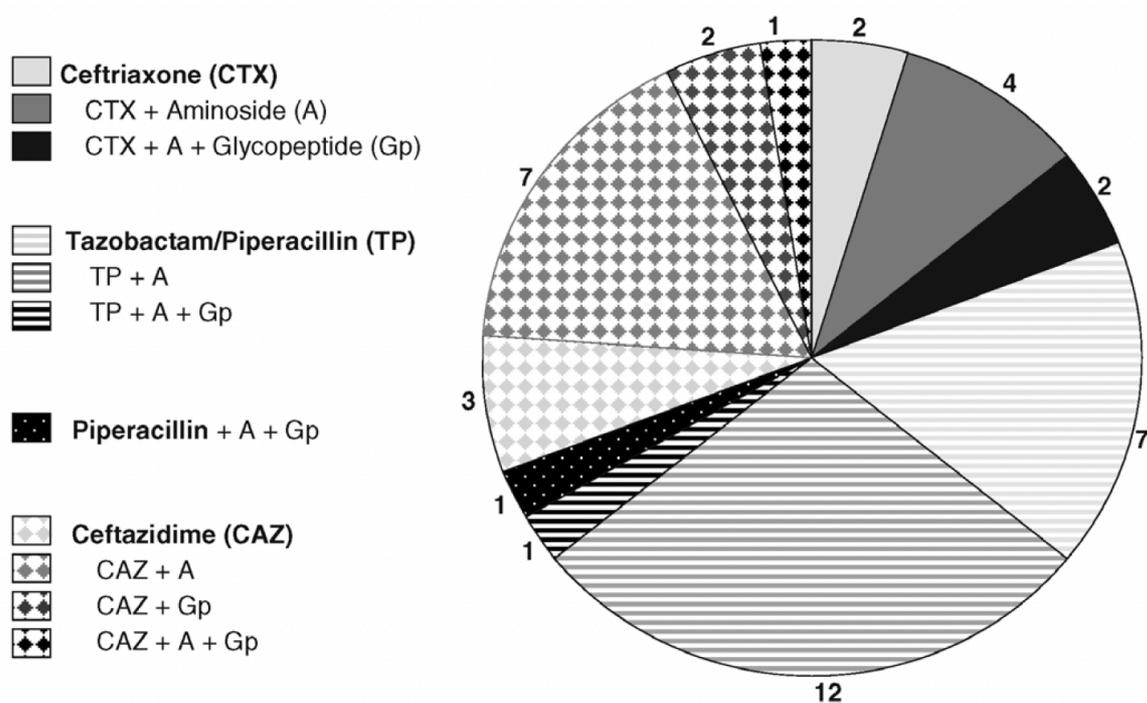


Figure 2 : Schéma d'antibiothérapie probabiliste dans les NF de l'enfant en France en 2012 (nombre de centres recensés =30). Adapté de Delebarre et coll¹

Dans les recommandations de l'ECIL en 2021², la classification des patients en fonction du risque n'a pas été reprise. Les recommandations préconisaient pour tous les patients sans distinction une antibiothérapie large spectre par bêta-lactamine large spectre type pipéracilline-tazobactam ou pénèmes (Figure 3).

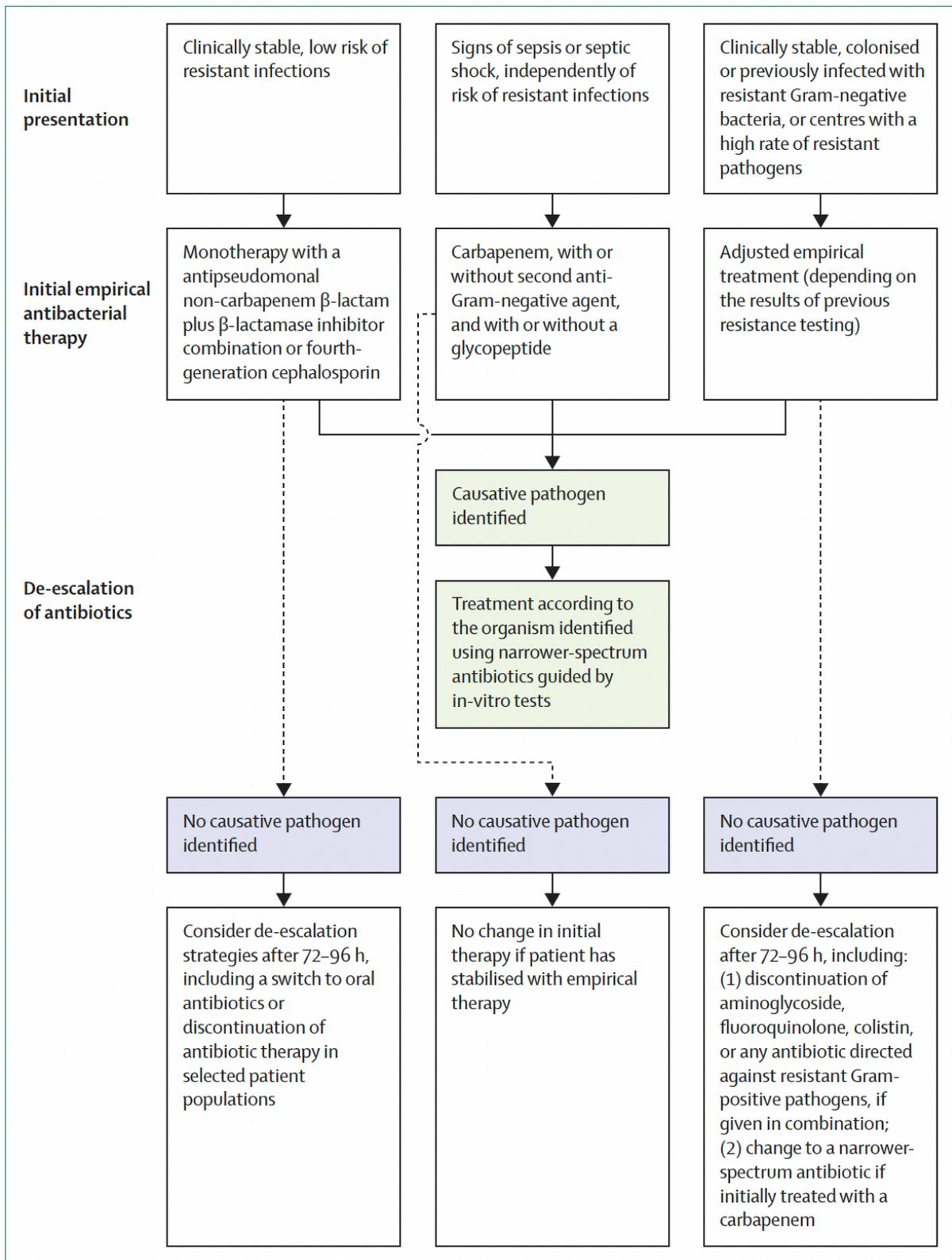


Figure 3 : Algorithme de la prise en charge initiale de la NF selon les recommandations de l'ECIL²

Cette approche était peu précise et impliquait l'utilisation d'antibiothérapies large spectre pour l'ensemble des enfants hospitalisés quel que soit leur risque de présenter des infections sévères. Cela pourrait avoir des conséquences sur la durée des séjours hospitaliers des patients avec un risque accru d'infections nosocomiales, de sélection de bactéries résistantes, un impact sur le moral et la santé mentale de ces enfants et de leurs parents et un coût important^{3, 33-37}. Or, les enfants atteints de NF forment un groupe hétérogène, avec des neutropénies plus ou moins profondes et prolongées et des infections sévères dans seulement un quart des cas. L'évolution des recommandations semble être l'unique solution devant l'absence d'harmonisation des pratiques à l'échelle nationale voir internationale.

Les recommandations de l'ECIL étaient basées sur des études adultes et pédiatriques venant de nombreux pays². Cependant, ce panel d'études ne semblait pas homogène et regroupait de nombreux pays comme l'Italie et la Grèce. Lorsqu'on observe l'épidémiologie des résistances des entérobactéries qui sont parmi les bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les NF^{4,5,16,38}, les niveaux de résistances observés dans les pays comme l'Italie étaient beaucoup plus élevés qu'en France : en 2021, 8% des souches d'*Escherichia coli* isolées en France étaient résistantes aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) contre 24% en Italie et 22% en Grèce, de même pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* où on retrouvait jusque 80% de souches résistantes aux C3G en Grèce et 53% en Italie contre 25% en France (Figure 4).

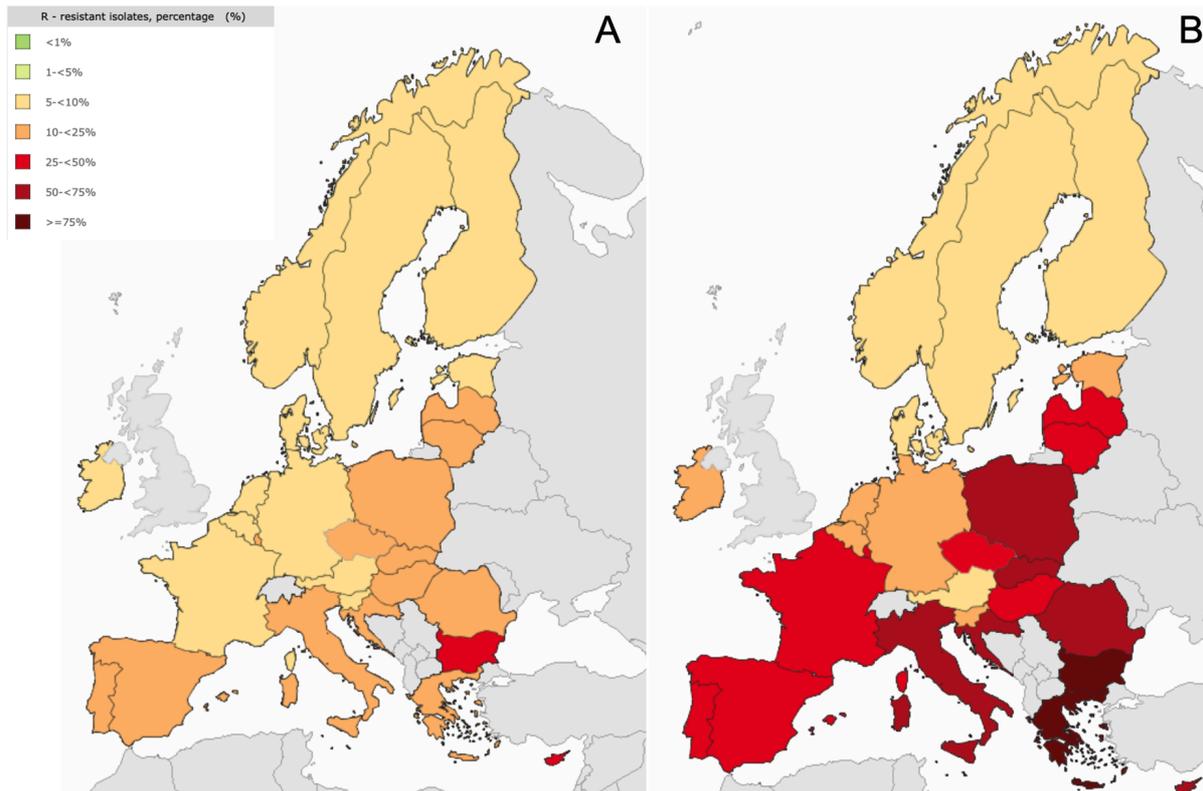


Figure 4 : Description des résistances aux céphalosporines de 3e génération pour *Escherichia coli* (A) et *Klebsiella pneumoniae* (B) en Europe en 2021. Modifié depuis l'ECDC

Les recommandations précisent que les choix d'antibiothérapie probabiliste doivent être adaptés à l'épidémiologie locale. Or en France peu de données publiées existent sur l'épidémiologie des NF de l'enfant au niveau national.

3.Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail était de décrire l'épidémiologie bactérienne des NF de l'enfant au CHU de Lille en hématologie pédiatrique et d'identifier d'éventuels facteurs de risque de présenter des infections avec des bactéries résistantes.

IV. Matériels et méthodes

1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique menée entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019 au CHU de Lille.

2. Critères d'inclusion et de non inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de moins de 18 ans, être suivis pour une hémopathie maligne en cours de traitement et avoir présenté au moins une NF hospitalisée en hématologie pédiatrique. Au cours de leurs hospitalisations, au moins une hémoculture devait avoir été réalisée. Le détail des critères d'inclusion et de non inclusion sont présentés Tableau 1.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none">- Patient âgé de moins de 18 ans- NF- Hémocultures faites sur UF d'hématologie pédiatrique- Période d'inclusion entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019.	<ul style="list-style-type: none">- Pathologies autres que hémopathies malignes- Pas de neutropénie sévère- Patient non fébrile

NF : neutropénies fébriles post-chimiothérapie. UF : unité fonctionnelle

3. Définitions

- Neutropénie sévère : Nombre de PNN circulants inférieur à 500/mm³ ou inférieur à 1000/mm³ et en décroissance.¹
- Fièvre : température corporelle > 38,5°C ou une température corporelle > 38°C sur 2 prises à au moins une heure d'intervalle.¹
- Sepsis : infection avec syndrome de réponse inflammatoire systémique nécessitant un ou des remplissages vasculaires avec soluté de remplissage.³⁹
- Choc septique : sepsis nécessitant l'administration de médicaments vasopresseurs.^{39,40}
- Hémoculture positive : pour les bactéries habituellement considérées comme des contaminants (les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques oraux et les bactéries ORL non streptococciques), nous avons considérés ces micro-organismes comme responsables de l'infection uniquement lorsque deux hémocultures ou plus étaient positives au même microorganisme ou que l'équipe médicale avait jugé nécessaire de les considérer.
- Rémission/Rechute : Après avoir reçu la totalité du traitement prévue par le protocole de chimiothérapie, les patients s'ils ne présentaient plus de signes d'activité de l'hémopathie étaient dit en rémission. Les patients pouvaient présenter une rechute de l'hémopathie dans les années suivant la fin du traitement. Ils étaient alors classés en « rechute » dans notre recueil de données.
- Patient à Haut risque : Comme décrit dans l'introduction, il existe de nombreuses échelles de classement des patients selon le risque de présenter un épisode de neutropénie profonde et prolongée. Nous avons proposé un classement selon

Castagnola et coll.⁴¹ et Werba et coll.⁴² Les hémopathies dites à haut risque sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Hémopathies de l'enfant classées à haut risque de neutropénie profonde et prolongée^{41,42}

Haut risque	
- LAM	- LMMJ
- LAL en protocole VHR	- Lymphome avec phénotype T
- Lymphome de Burkitt	- Hémopathies en rechute

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique. LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique. VHR : very high risk. LMMJ : Leucémie myélo-monocytaire juvénile

4. Recueil de données

Les données médicales des patients étaient recueillies par l'investigateur principal à partir des dossiers médicaux informatisés des patients. Les données recueillies pour chaque patient étaient :

- le type d'hémopathie
- le protocole de chimiothérapie du patient
- l'âge au diagnostic de l'hémopathie

Les hémopathies et les protocoles ont été regroupés de façon logique pour permettre l'analyse, sur des sévérités de maladies et une proximité des protocoles de chimiothérapie (tableaux 3 et tableau 4).

Tableau 3 : Regroupements d'hémopathies malignes effectués sur la sévérité des maladies et la proximité des protocoles de chimiothérapie

LAL B-T
- Leucémie aiguë lymphoblastique B - Leucémie aiguë lymphoblastique T
LAL < 1 an
- Leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients âgés de moins de 1 an
LAL Phi
- Leucémie Aiguë Lymphoblastique avec chromosome Philadelphie
LAM
- Leucémie Aiguë Myéloïde non-Groupe 3 - Leucémie Aiguë Myéloïde du Groupe 3
LMMJ
- Leucémie myélo-monocytaire juvénile
LHodgkin
- Lymphome de Hodgkin
LNH
- Lymphome de Burkitt - Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B - Lymphome B riche en T - Lymphome anaplasique
LAM : Leucémie aiguë myéloblastique. LAL Phi : Leucémie aiguë lymphoblastique. LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphia-like. LMMJ : Leucémie myélo-monocytaire juvénile. LHodgkin : Lymphome de Hodgkin. LNH : Lymphome non Hodgkinien

Tableau 4 : Regroupements effectués des différentes phases de chimiothérapie

Induction et Consolidation LA Bas risque	
- EORTC VLR / AR1 / AR2	- APL 2006
- CAALL F01 SR / MR / HR	- Euro LB02
- FRALLE A	
Induction et consolidation LA Haut risque	
- EORTC VHR	- INTERFANT
- CAALLF01 VHR	- MyeChild
- ESPHALL	- ELAM
- IntReALL	- Rechute LAM
- VANDEVOL	
Phase intermédiaire EORTC / Phase M CAALLF01	
CAALLF01/EORTC Réinduction-Reconsolidation-Intensification retardée	
Cure VANDA	
Entretien LAL	
- EORTC	- INTERFANT
- CAALLF01	- FRALLE A
- ESPHALL	- APL 2006
- IntReALL	- Euro LB02
COP DAC / OEPA / AM-BM	
COPADM / R-COPADM / R-CYVE / CYVE / R-CYME/ CYME / Maintenance	

Les différents protocoles de chimiothérapie sont décrits en annexes
LA : Leucémie aiguë. LAL : Leucémie aiguë Lymphoblastique.

Pour chaque épisode de NF hospitalisée, plusieurs paramètres étaient recueillis :

- la présence et le type de voie centrale du patient. Les patients pouvaient avoir :
 - un catheter central tunnelisé type Broviac
 - une chambre implantable tunnelisée
 - un PICC-LINE et MIDLINE

- une voie centrale non tunnelisée de réanimation (cathéter fémoral interne)
- la phase de chimiothérapie dans laquelle était traité le patient au moment de l'épisode de NF (Cf. tableau 4 phase de chimiothérapie)
- la précédente antibiothérapie reçue par le patient
- l'antibiothérapie administrée au patient pour cet épisode de NF. Le patient pouvant recevoir plusieurs lignes d'antibiothérapie au cours de l'hospitalisation, les antibiotiques reçus par le patient étaient détaillés selon le schéma suivant :
- Antibiothérapie probabiliste initiale
- Adaptation éventuelle de l'antibiothérapie et pourquoi
- Lignes de traitement après adaptation
- le nombre de jours d'hospitalisation pour l'épisode de NF
- les antécédents d'infections à micro-organismes résistants (BMR)
- le nombre de jours de fièvre
- la sévérité de l'infection : sepsis ou choc septique
- La ou les bactéries retrouvées
- L'antibiogramme du micro-organisme
- La nécessité d'une hospitalisation en USC/réanimation
- La survenue du décès pendant l'hospitalisation.

5. Analyses statistiques

Dans notre section résultats, les paramètres qualitatifs sont décrits en fréquence et de pourcentage, les paramètres numériques gaussiens sont décrits à l'aide de moyennes avec leurs déviations standards et les paramètres numériques non

gaussiens à l'aide de médianes et leurs intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche de facteurs de risque de présenter une bactérie résistante a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (fonction de lien logit et distribution binomiale) avec un effet aléatoire « patient » et un effet « patient*hospitalisation » afin de prendre en compte la corrélation entre les mesures d'un même patient et les hospitalisations d'un même patient. Les odds ratios sont représentés comme des mesures de la taille de l'effet, avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%. Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

6.Aspects réglementaires et gestion des données

Les données étaient anonymisées via l'attribution d'un code unique par patient par l'investigateur principal. Les données civiles des patients étaient conservées dans un document séparé du reste des données médicales. Ce travail de recherche a été déclaré auprès de la CNIL sans avis défavorable rapporté. Toutes les données recueillies étaient conservées sur un ordinateur au CHU de Lille.

Il a été adressé à chaque titulaire de l'autorité parentale des patients une lettre d'information par mail ou par courrier sur le recueil de données. Les patients ou les familles des patients pouvaient s'opposer à l'utilisation des données s'ils le souhaitaient en adressant un mail à l'investigateur principal.

V.Résultats

1.Diagramme de Flux des patients de l'étude

A la suite de l'application des critères d'inclusion, un total de 258 patients éligibles a été retenu, dont 92 avaient des critères de non inclusion. Parmi les 166 patients identifiés, deux ont été inclus une seconde fois car ils avaient présenté un deuxième cancer hématologique, différent du premier (Figure 5). Finalement 168 patients étaient considérés et présentés dans le tableau 5.

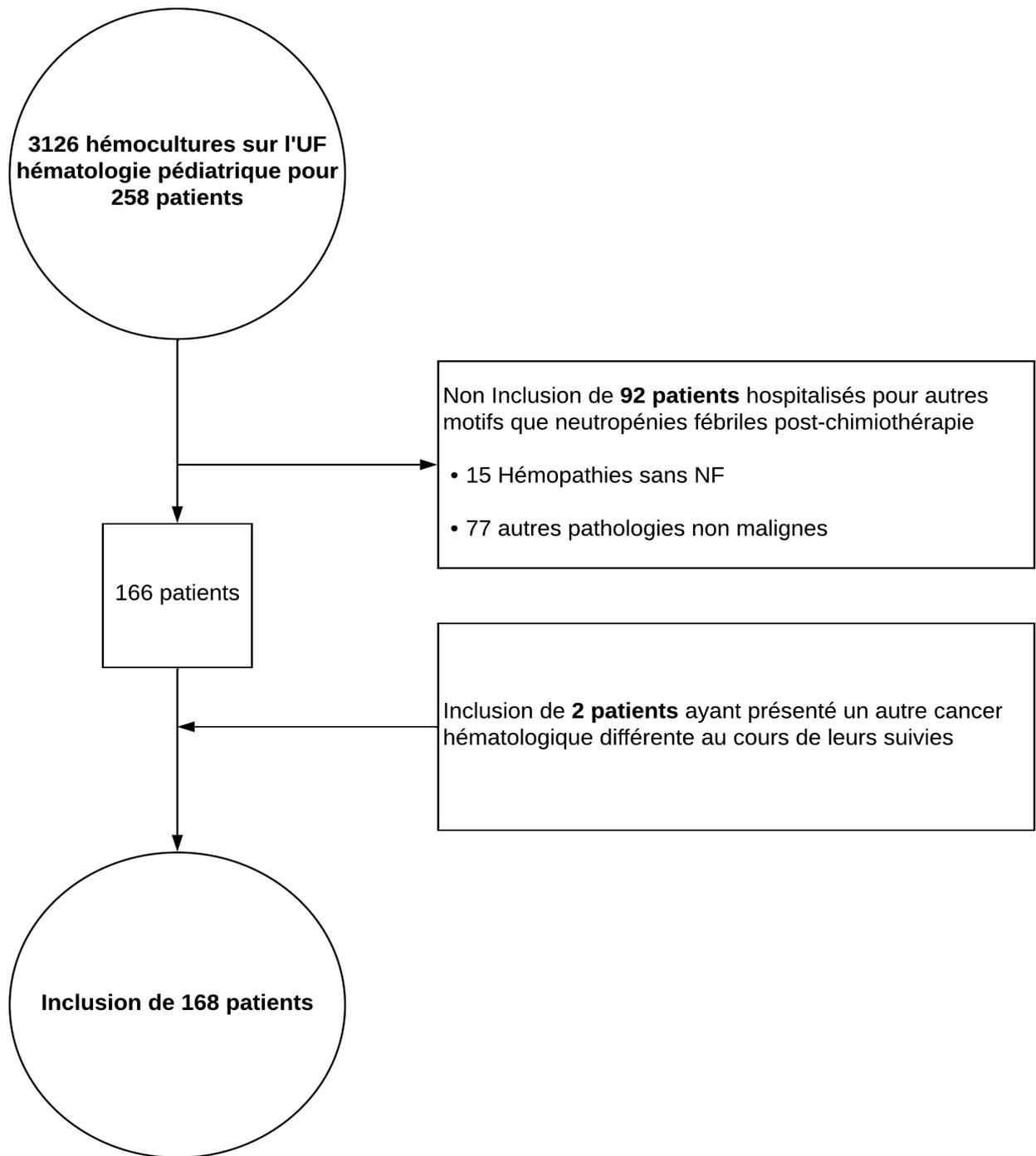


Figure 5 : Diagramme de Flux de l'étude

NF : Neutropénie fébrile, UF : Unité fonctionnelle

2. Caractéristiques de la population

Parmi les 168 patients (51% de garçons, âge moyen au diagnostic : 7 ans), 140 avaient une leucémie aiguë (83%) et 28 un lymphome (17%) (Tableau 5 et Figure 1S en annexe).

Tableau 5 : Description des hémopathies malignes (n = 168)

Caractéristiques de la population	Nombre	(%)
Ratio Garçons/Filles	86 / 82	(51) / (49)
Leucémie aiguë	140	(83)
- LAL B ou LAL T	100	(60)
- LAL < 1 an	5	(3)
- LAL Phi	4	(2)
LAM		
- LAM (Hors LAM3)	26	(15)
- LAM 3	2	(1)
LMMJ	3	(2)
Lymphome	28	(17)
- Lymphome de Hodgkin	12	(7)
- Lymphome non Hodgkinien	16	(10)
Caractéristiques de la population	Moyenne	(DS)
Age moyen au diagnostic en années	7,2	(2,4-11,9)

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique. LAL Phi : Leucémie aiguë lymphoblastique. LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphia-like. LMMJ : Leucémie myélo-monocytaire juvénile.

Les protocoles de chimiothérapie utilisés pour ces patients sont décrits dans le Tableau 6. Le détail des protocoles de chimiothérapie sont décrits en annexes (Trois données manquantes). Sur les 168 patients de notre recueil, 11 patients ont changé de protocole de chimiothérapie au cours de leurs prise en charge (changements de bras de protocole de chimiothérapie).

Tableau 6 : Description des protocoles de chimiothérapie (n = 168)

Caractéristiques de la population	Nombre	(%)
EORTC VLR / CAALLF01 B SR / FRALLE A / APL 06	14	(8)
EORTC B-T AR1-AR2 / CAALL MR-HR / CAALL T SR / Euro LB02	66	(39)
E O R T C T - B V H R / C A A L L F 0 1 V H R / E S P H A L L / IntReALL / VANDEVOL / INTERFANT 06 / MyeChild / ELAM / Rechute LAM	57	(34)
Euronet PHLC1 TG1-TG2-TG3	11	(7)
Euronet PHLC1 Rechute	1	(1)
INTER B NHL HR / ALCL 99	5	(3)
INTER B NHL C-Modifie / LMB01	11	(7)

3. Caractéristiques des hospitalisations

Nous avons recueilli un total de 509 épisodes de NF. Parmi ces épisodes, certains pouvaient survenir plusieurs fois chez un même patient. Les caractéristiques des épisodes (52% chez des garçons ; 1^{ère} NF dans 31% des cas) sont présentées dans le tableau 7. Une voie centrale était présente dans 497 cas (98% des NF). Plusieurs types de voies centrales différentes ont été relevés. Dans la majorité des NF il s'agissait d'un Broviac (426 soit 86%).

Une infection grave était retrouvée pour 44 NF (9%) dont 29 pour sepsis (6%) et 15 pour choc septique (3%). Une prise en charge en réanimation pédiatrique était nécessaire pour 35 NF (7%), soit 26 patients et 4 épisodes (1%) se sont terminées par le décès du patient.

Tableau 7 : Caractéristiques des épisodes de NF recensés (n = 509)

Episodes de neutropénies fébriles	Nombre	(%)
1 ^{er} épisode de NF	156	(31)
Haut risque	268	(53)
Rechute	61	(12)
Greffe de Moëlle Osseuse	37	(7)
Exposition à une antibiothérapie préalable	363	(71)
Présence d'une voie centrale	497	(98)
- Broviac	426	(86)
- PAC	67	(13)
- PICLINE/MIDLINE	3	(1)
- Cathéter fémoral	1	(0)
Infection grave	44	(9)
- Sepsis	29	(6)
- Choc septique	15	(3)
Hospitalisation en réanimation	35	(7)
Décès lié à la NF	4	(1)

NF : neutropénie fébrile

Parmi les 509 NF, la majorité concernait des patients ayant eu une cure d'induction ou de consolidation de LA (265 NF, soit 52%). L'ensemble de ces données sont présentées dans le tableau 8 et la figure 2S (disponible en annexe). Il y avait une hospitalisation pour laquelle la phase de chimiothérapie n'était pas renseignée.

Tableau 8 : Description des phases de chimiothérapies (n= 508 ; une donnée manquante)

Caractéristiques de la population	Nombre	(%)
Induction de LA	97	(19)
- LAL Bas risque	41	(8)
- LAL Haut risque	56	(11)
Consolidation de LA	168	(33)
- LAL Bas risque	59	(12)
- LAL Haut risque	109	(21)
Phase Intermédiaire/M	12	(2)
Intensification retardée/REC	91	(18)
Cure VANDA	14	(3)
Entretien LAL	24	(5)
Cure Lymphome	64	(13)
- Cure Bas risque	16	(3)
- Cure Haut risque	49	(10)
Greffe de Moëlle Osseuse	37	(7)

LA : Leucémie aiguë. REC : Ré-induction et Re-consolidation. LAL : Leucémie aiguë Lymphoblastique

4. Antibiothérapie reçue

Parmi les 509 NF traitées, 211 (42%) l'ont été par une antibiothérapie probabiliste associant Pipéracilline-Tazobactam, 102 (20%) par une association probabiliste par Pipéracilline-Tazobactam et un aminoside, 143 (28%) ont été traitées de façon probabiliste par C3G et 34 (7%) par une association C3G et aminoside. Le détail est présenté dans le tableau 9. Pour trois NF, nous n'avons pas l'antibiothérapie initiale utilisée.

Tableau 9 : Antibiothérapie probabiliste (n = 506 ; 3 données manquantes)

Antibiothérapie de 1^{ère} ligne	Nombre	(%)
- Amoxicilline	1	(0,2)
- Pipéracilline-tazobactam	211	(42)
- Pipéracilline-tazobactam + amikacine	102	(20)
- Méropénème ou Imipénème	1	(0,2)
- Vancomycine	1	(0,2)
- Pipéracilline-tazobactam + Vancomycine	3	(0,6)
- Céftriaxone ou Cefotaxime (C3G)	143	(28)
- C3G/Amikacine	18	(4)
- C3G/Gentamicine	16	(3)
-		
- Céfépime	4	(0,6)
- Céfépime/Amikacine	2	(0,4)
- Azithromycine	1	(0,2)

Parmi les 219 (43%) NF où l'antibiothérapie initiale a été modifiée, l'antibiothérapie a été adapté au micro-organisme impliqué dans l'infection dans 122 situations (56% des cas) et le patient continuait à présenter de la fièvre malgré l'antibiothérapie dans 57 situations (26% des cas).

Parmi les 285 (57%) NF où l'antibiothérapie initiale n'a pas été modifiée, il n'y avait pas de documentation microbiologique dans 266 situations (93% des cas où il n'y a pas eu d'adaptation de l'antibiothérapie). Pour cinq NF, l'adaptation de l'antibiothérapie initiale du patient n'était pas renseignée.

Tableau 10 : Antibiothérapie probabiliste (n = 504 ; 5 données manquantes)

Adaptation de l'antibiothérapie	Nombre	(%)
Changement de l'antibiotique	219	(43)
Poursuite de l'antibiothérapie initiale	285	(57)
Raison de l'adaptation de l'antibiothérapie		
- Pas d'identification de micro-organismes	3	(1)
- Ajustement au micro-organisme identifié	122	(56)
- Persistance de la fièvre	57	(26)
- Aggravation clinique	34	(17)
Raison de la poursuite de l'antibiothérapie initiale		
- Pas d'identification de micro-organismes	266	(93)
- Identification d'un micro-organisme sensible	16	(6)
- Persistance de la fièvre	1	(0,30)
- Aggravation clinique	2	(0,70)

5. Epidémiologie bactérienne

Parmi les 509 NF, 169 bactéries pathogènes ont été isolées. Certains patients ont présentés des infections poly-microbiennes, certaines bactéries pouvaient donc provenir de la même NF. Il y avait 360 NF (68%) sans documentation bactériologique. Dans le panel de bactéries identifiées, il y avait 68 entérobactéries (40%), neuf souches de *Pseudomonas aeruginosa* (5%), 41 streptocoques oraux (24%), 15 (9%) staphylocoques à coagulase négative et 19 bactéries de la flore bucco-pharyngée non streptococciques (11%). L'ensemble des données est présenté dans la figure 6 (et dans le tableau 1S en annexe).

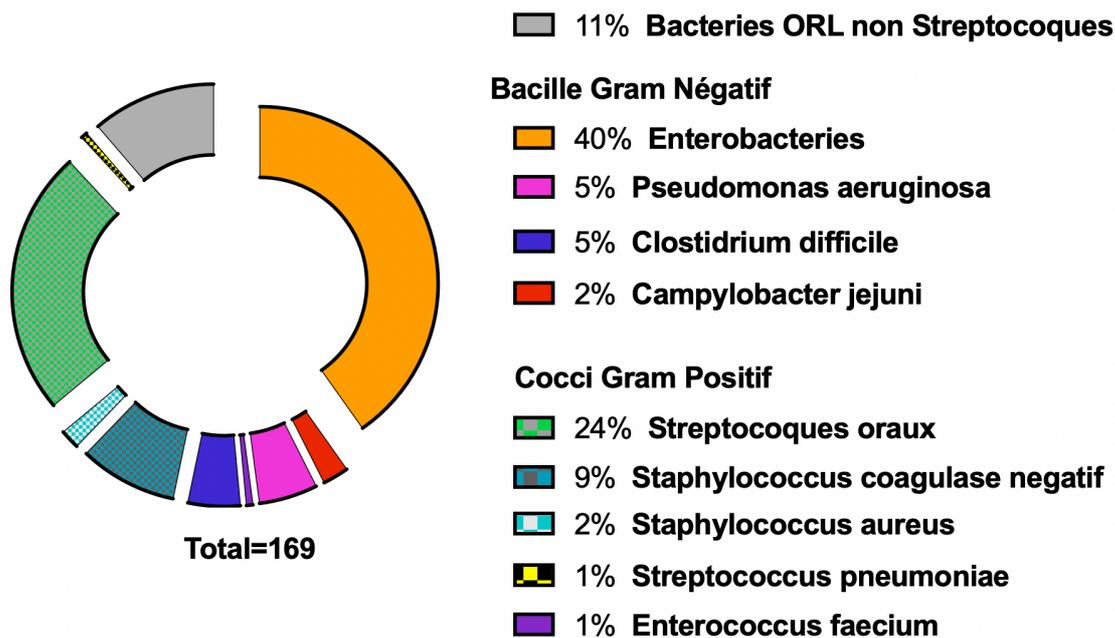


Figure 6 : Description des bactéries retrouvées (n=169)

a. *Les entérobactéries*

Parmi les 68 entérobactéries identifiées, il y avait 39 *Escherichia coli* (57%), 24 Klebsielles (35%). L'ensemble des bactéries est présenté dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Description des entérobactéries (n=68)

Entérobactéries	Nombre	(%)
<i>Escherichia coli</i>	39	(57)
Klebsielle	24	(35)
- <i>Klebsiella spp</i>	1	(1)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	(21)
- <i>Klebsiella oxytoca</i>	8	(12)
- <i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1	(1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	(3)
Citrobacter	2	(3)
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	(1)
<i>Citrobacter koseri</i>	1	(1)
<i>Morganella morganii</i>	1	(1)

b. *Les staphylocoques à coagulase négative*

Parmi les 15 staphylocoques à coagulase négative isolés, il y avait principalement 10 *Staphylococcus haemolyticus* (66%) et trois *Staphylococcus epidermidis* (20%).

L'ensemble des bactéries est présenté dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Description des staphylocoques à coagulase négative (n = 15)

Staphylocoque coagulase négative	Nombre	(%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	(66)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	(20)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	(7)
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	(7)

c. *Les streptocoques oraux*

Parmi les 41 streptocoques oraux isolés, il y avait 35 *Streptococcus mitis/oralis* (85%). L'ensemble des streptocoques oraux identifiés est présenté dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Description des Streptococques oraux (n = 41)

Streptocoque oraux	Nombre	(%)
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	35	(85)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	4	(10)
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	(2,5)
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	(2,5)

d. *Les bactéries non streptococciques de la sphère oro-pharyngée*

Parmi les 19 micro-organismes du groupe des bactéries non streptococciques de la sphère oro-pharyngée, il y avait principalement six *Capnocytophaga sputigena* (32%) et quatre bactéries du genre *Neisseria* (21%). Le détail des résultats est présenté tableau 14.

Tableau 14 : Description des bactéries non streptococciques de la sphère buco-pharyngée (n = 19)

Bactéries ORL non streptococciques	Nombre	(%)
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	6	(32)
Neisseria	4	(21)
<i>Neisseria spp</i>	1	(5)
<i>Neisseria flavescens</i>	2	(11)
<i>Neisseria mucosa</i>	1	(5)
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	3	(16)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	(5)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	(5)
<i>Sphingomonas sp</i>	1	(5)
<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	(5)
<i>Granulicatella adiacens</i>	1	(5)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	(5)

6. Antibiotogrammes des bactéries identifiées

Parmi les 169 bactéries identifiées, il y avait huit *Clostridium difficile* pour lequel il n'y avait pas d'antibiogramme réalisé. Nous avons classé les différentes bactéries dans les groupes résumées dans le tableau 2S (en annexe) et la figure 7.

Sur l'ensemble des bactéries retrouvées il manquait 20 antibiogrammes (12%), ce qui nous faisait un total de 141 antibiogrammes (87%).

Sur l'ensemble des bactéries testées pour les antibiotiques d'intérêt, 17 (17%) étaient résistantes à la Céftriaxone, 20 (19%) étaient résistantes au Céfotaxime, 21 (29%) étaient résistantes à la Pipéracilline-Tazobactam. Il n'y avait pas de bactérie résistante à l'association Pipéracilline-Tazobactam/Amikacine ou à l'association C3G/aminoside.

Dans le groupe des cocci à gram positif (CGP, n=67), il manquait six antibiogrammes (10%). Sur l'ensemble des CGP testés, 10 (26%) étaient résistants à la Céftriaxone, huit (21%) au Céfotaxime et un (2%) à la Vancomycine.

Dans le groupe des bactéries SCN (n=15), il manquait un antibiogramme. Sur l'ensemble des SCN testés, 13 (93%) étaient résistants à l'Oxacilline, un (7%) à la Vancomycine.

Dans le groupe des streptocoques oraux (n=41), il manquait quatre antibiogrammes. Sur l'ensemble des streptocoques oraux testés, 10 (28%) étaient résistants à la Céftriaxone et huit (22%) au Céfotaxime.

Dans le groupe des bacilles à gram négatif (BGN, n=90), il manquait 14 antibiogrammes. Sur l'ensemble des BGN testés, 6 (10%) étaient résistants à la Céftriaxone, 12 (18%) au Céfotaxime, 20 (29%) à la Pipéracilline-Tazobactam. Il n'y avait pas de BGN résistant à l'association Pipéracilline-Tazobactam/Amikacine. Un BGN (2%) était résistant à l'Imipénème.

Parmi les *P. aeruginosa* (n=9), il ne manquait pas d'antibiogramme. Aucun n'était résistant à la Pipéracilline-Tazobactam et un (11%) était résistant à l'Imipénème.

Dans le groupe des entérobactéries (n=68), il manquait 11 antibiogrammes. Sur l'ensemble des entérobactéries testées, six (11%) étaient résistantes à la Céftriaxone, 11 (19%) au Céfotaxime et 20 (35%) à la Pipéracilline-Tazobactam. Il n'y avait pas d'entérobactérie résistante à l'association Pipéracilline-Tazobactam/Amikacine ou à l'Imipénème.

Dans le groupe des bactéries non streptococciques de la sphère oto-pharyngée (n=19), il manquait trois antibiogrammes. Sur l'ensemble de ces bactéries testées,

une (8%) était résistante à la Céftriaxone. Il n'y avait pas de résistances au Céfotaxime, à la Pipéracilline-Tazobactam ou à l'Imipénème.

L'ensemble des proportions de résistance aux antibiotiques par microorganisme identifié est résumé sur la Figure 7 ci-dessous.

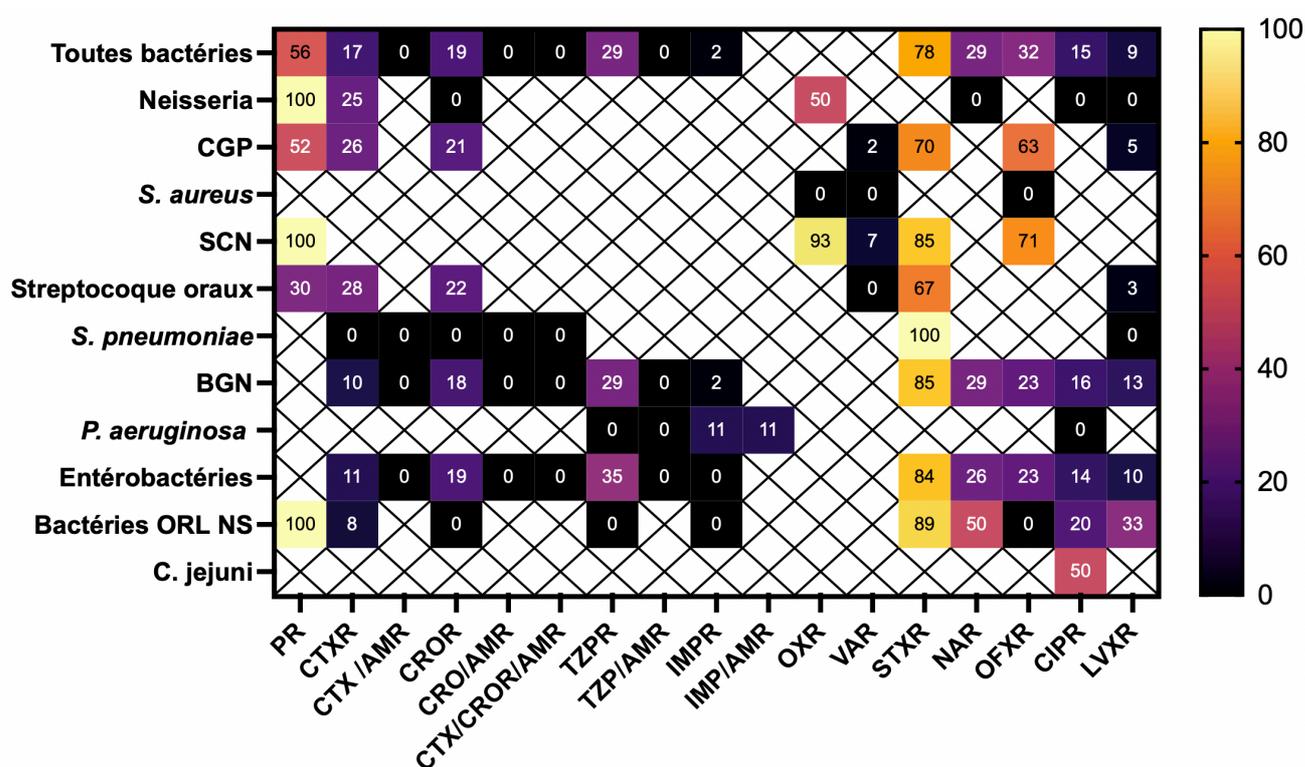


Figure 7 : Proportion de résistance aux antibiotiques

Chaque groupe de bactéries a été testé pour des antibiotiques différents et possèdent des effectifs (n) par antibiotique testé résumé dans le tableau en annexe 2S

BGN : Bactérie gram négative, CGP : Cocci gram positive, SCN : Staphylocoque à coagulase négative, P : Pénicilline, OX : Oxacilline, CTX : Céftriaxone, CRO : Céfotaxime
 C3G : Céphalosporine de 3e génération, TZP : Pipéracilline-Tazobactam, IMP : Imipénème, STX : Cotrimoxazole, VA : Vancomycine, AM : Aminoside, NA : Acide nalidixique, OFX : Ofloxacine, CIP : Ciprofloxacine, LVX : Levofloxacine

Réalisée avec le Logiciel GraphPad 9

7. Facteurs de risque de présenter des bactéries résistantes aux antibiotiques de 1^{ère} Ligne

a. Facteurs de risque de présenter une infection bactérienne résistante à la Céftriaxone

Nous n'avons pas isolé de facteur de risque possédant un odds ratio significatif de présenter une infection résistante à la Céftriaxone. L'ensemble des odds ratio est présenté dans le tableau 15. Les effectifs étaient insuffisants pour l'analyse des variables suivantes : la présence d'une voie centrale, les antécédents d'infections résistantes, le portage de BMR et le décès.

Tableau 15 : Facteurs de risque de présenter des infections à bactéries résistantes à la Céftriaxone

Variable	Odds Ratio	(IC 95%)	P
Sexe	0.6	(0.1-2.3)	0.32
Age au diagnostic de l'hémopathie	1.0	(0.9-1.1)	0.67
Patient classé haut risque	1.1	(0.2-5.5)	0.87
Hémopathie en rechute	0.2	(0.0-3.0)	0.18
GMO	6.3	(0.9-45)	0.06
1 ^{ère} NF	2.6	(0.6-11)	0.14
Nombre de NF préalable	0.7	(0.4-1.2)	0.13
Antibiothérapie préalable	0.3	(0.1-1.3)	0.08
Durée d'hospitalisation de la NF	1.0	(1.0-1.1)	0.10
Durée de la fièvre	1.0	(0.8-1.3)	0.78
Durée totale de l'antibiothérapie	1.1	(1.0-1.2)	0.05
Sepsis	0.8	(0.1-6.7)	0.82
Choc septique	0.6	(0.0-10)	0.67
Hospitalisation en réanimation	0.9	(0.1-7.5)	0.91

NF : Neutropénie fébrile. GMO : Greffe de moelle osseuse

b. Facteurs de risque de présenter une infection bactérienne résistante à la Tazocilline

Nous n'avons pas isolé de facteur de risque possédant un odds ratio significatif de présenter une infection résistante à la Tazocilline. L'ensemble des odds ratio sont présenté dans le tableau 16.

Les effectifs étaient insuffisants pour les variables suivantes : présence d'une voie centrale, antécédent d'infection résistante, portage de BMR, greffe de cellules souches hématopoïétiques et décès.

Tableau 16 : Facteurs de risque de présenter des infections à bactéries résistantes à la Tazocilline

Variable	Odds Ratio	(IC 95%)	P
Sexe	2.7	(0.3-29.0)	0.22
Age au diagnostic de l'hémopathie	1.1	(0.8-1.4)	0.37
Hémopathie en rechute	0.4	(0.0-9.1)	0.35
Patient classé haut risque	3.4	(0.2-72)	0.23
1 ^{ère} NF	0.3	(0.0-9.9)	0.26
Nombre de NF préalable	1.2	(0.7-2.1)	0.34
Antibiothérapie préalable	2.4	(0.1-54)	0.35
Durée d'hospitalisation de la NF	1.1	(1.0-1.1)	0.15
Durée de la fièvre	1.1	(0.9-1.3)	0.26
Durée totale de l'antibiothérapie	1.2	(1.0-1.4)	0.09
Sepsis	1.5	(0.1-32)	0.65
Choc septique	2.3	(0.1-61)	0.40
Hospitalisation en réanimation	2.5	(0.2-43)	0.29

NF : Neutropénie fébrile.

VI. Discussion

Nous avons inclus 168 patients pour un total de 509 épisodes de NF. Les principales bactéries en cause étaient les entérobactéries (68 bactéries soit 40% de l'ensemble des bactéries isolées) et les streptocoques oraux (41 bactéries soit 24% de l'ensemble des bactéries isolées). Sur l'ensemble des bactéries recueillies, il était retrouvé 16 à 19% de résistance aux céphalosporines de C3G (selon la C3G testée) et 29% de résistances à la Pipéracilline-Tazobactam. Néanmoins, aucune bactérie n'était résistante à l'association thérapeutique C3G-aminoside ou Tazocilline-aminoside. Aucun facteur de risque de résistance bactérienne n'était clairement identifié, même si la durée totale de l'antibiothérapie pourrait constituer un surrisque minime.

1. Epidémiologie des NF

a. Répartition des bactéries

Par rapport à la littérature européenne pédiatrique sur laquelle se base les recommandations de l'ECIL,² les proportions de bactéries retrouvées dans notre travail semblent comparables. Il semble cependant exister une différence entre les travaux plus anciens et les plus récents. Dans notre travail et celui de Castagnola et *al.*,⁴⁶ la proportion d'entérobactéries retrouvées semble plus importante par rapport aux travaux plus anciens (tableau 17). Il est à noter également que la proportion de staphylocoques à coagulase négative semblait être plus importante dans les autres études que dans la nôtre. Ce groupe de bactéries n'était pas rapporté dans l'étude de Castagnola et *al.*⁴⁶

Tableau 17 : Epidémiologie des NF de l'enfant dans la littérature.

Études	Nombre de Bactéries totales	<i>P. aeruginosa</i> (%)	Entéro-bactéries (%)	SCN (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Streptocoques Oraux (%)
Kersun et al (2005) ³⁸	74	6	7	49	1	28
Laws et al (2007) ⁴³	72	0	17	43	3	9
Simon et al (2008) ⁴⁴	138	6	25	35	3	15
Agyeman et al (2011) ⁴⁵	67	8	21	22	5	27
Garrido et al (2019) ⁵	178	8	40	19	15	6
Castagnola et al (2021) ⁴⁶	1239	10	44	NC	14	12
Duval-Destin et al	169	5	40	9	2	24

Résultats exprimés en pourcentage du total de bactéries retrouvées sans chaque étude. Adapté de Mikulska et al.³

NC : Résultat non communiqué

Dans la majorité de ces études, la population de patients comprend des patients présentant des tumeurs solides et des hémopathies malignes contrairement à notre recueil.

b. Résistance aux antibiothérapies de 1^{ère} ligne

Dans notre centre, l'antibiothérapie initiale était soit la Pipéracilline-Tazobactam soit une C3G avec ou sans aminoside dans la vaste majorité des situations, ce qui se vérifiait dans notre recueil où ces antibiotiques représentaient 97% des antibiothérapies de 1^{ère} ligne (Tableau 9).

Dans notre étude, les proportions de résistances à ces antibiotiques pour l'ensemble des bactéries testées étaient de 29% pour Pipéracilline-Tazobactam, 17 à 19% en fonction de la C3G testée. En revanche, aucune bactérie n'était résistante à l'association C3G/aminoside ou Pipéracilline-Tazobactam/aminoside (Figure 7).

Au vu de l'épidémiologie de notre centre, il ne nous semblait pas nécessaire de mettre en place un traitement probabiliste par bêta-lactamine à plus large spectre ou par pénèmes pour l'ensemble des patients suivi sans distinction. En revanche, dans l'étude de Castagnola et *al.*⁴⁶ citée dans les recommandations de l'ECIL,² on relevait parmi les bactéries les plus fréquemment rencontrées :

- 117 (22%) entérobactéries résistantes à la Pipéracilline-Tazobactam contre 20 (35%) dans notre recueil.
- 29 (26%) souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la Pipéracilline-Tazobactam. Il n'y avait pas de souches résistantes à la Pipéracilline-Tazobactam dans notre recueil.
- 22 (17%) souches de *S. aureus* résistantes à la Méricilline étaient retrouvées dans le travail de Castagnola et *al.*⁴⁶ tandis que nous n'en retrouvions aucune. Aucune souche résistante à la Vancomycine n'était retrouvée dans cette étude ni dans notre recueil.
- 40 (28%) streptocoques oraux résistant à la Pénicilline contre 11 (30%) dans notre recueil.

Les profils de résistance bactérienne retrouvés dans le travail de Castagnola et *al.*⁴⁶ ne semblaient pas différents des profils de résistances de notre recueil. En revanche, les C3G et les associations avec les aminosides n'étaient pas testées dans l'étude de Castagnola et *al.*⁴⁶ Or d'après nos données, ces associations permettraient de réduire le spectre utile de l'antibiothérapie sans avoir recours aux molécules telles que les Pénèmes.

Dans notre travail, nous avons 360 NF soit 68% des cas où il n'y avait pas de documentation bactériologique. Cette proportion de NF sans documentation était

habituelle et comparable à ce qui était retrouvé dans la littérature.⁴ Or, comme nous avons pu l'observer, l'antibiothérapie initiale est la plupart du temps poursuivie lorsqu'il n'y a pas de documentation (Tableau 10). Ceci nous inciterait à nouveau à ne pas préconiser une antibiothérapie probabiliste très large spectre de manière systématique pour chaque patient sous peine de les exposer durablement à ce type d'antibiothérapie.

En 2017, l'OMS a présenté une liste de 12 bactéries à risque de développer dans les années à venir des résistances aux antibiotiques (Figure 8). Dans ces bactéries, on retrouvait les entérobactéries productrices de carbapénémase, groupe englobant les souches de *K. pneumoniae* et *E. coli*.⁴⁷ Comme vu précédemment, ces bactéries étaient fortement représentées dans les épisodes de NF, or l'exposition aux antibiotiques était connue comme un facteur favorisant l'émergence d'antibiorésistance.⁴⁸

Priorité 1: CRITIQUE

- *Acinetobacter baumannii*, résistance aux carbapénèmes
- *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux carbapénèmes
- Enterobacteriaceae, résistance aux carbapénèmes, production de BLSE

Priorité 2: ÉLEVÉE

- *Enterococcus faecium*, résistance à la vancomycine
- *Staphylococcus aureus*, résistance à la méthicilline, résistance intermédiaire ou complète à la vancomycine
- *Helicobacter pylori*, résistance à la clarithromycine
- *Campylobacter* spp., résistance aux fluoroquinolones
- *Salmonellae*, résistance aux fluoroquinolones
- *Neisseria gonorrhoeae*, résistance aux céphalosporines, résistance aux fluoroquinolones

Priorité 3: MOYENNE

- *Streptococcus pneumoniae*, insensible à la pénicilline
- *Haemophilus influenzae*, résistance à l'ampicilline
- *Shigella* spp., résistance aux fluoroquinolones

Figure 8 : Liste OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques

c. Les bactéries considérées comme contaminantes

Parmi les pathogènes impliqués dans les infections en hématologie, nous retrouvons des bactéries habituellement considérées comme des contaminants des hémocultures, c'est-à-dire habituellement non-pathogènes. Parmi ces bactéries, on retrouvait les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques oraux et les bactéries ORL non streptococciques.⁴⁹ Il était admis que plusieurs hémocultures devaient être positives avec un contexte clinique cohérent afin de considérer ces bactéries comme pathogènes.⁵⁰ Certaines équipes excluaient parfois ces pathogènes de leurs recueils afin d'éviter tout biais d'interprétation comme l'équipe de Castagnola et al.⁴⁶

Dans notre travail, le poids de ces bactéries pourrait être surestimé. En effet, dans certaines NF, il n'y avait qu'une hémoculture positive avec une bactérie considérée comme un potentiel contaminant. S'il n'y avait pas d'identification d'autres pathogènes et si le patient semblait s'améliorer, l'antibiothérapie initiale était maintenue en considérant la bactérie comme pathogène. Cela pourrait entraîner une sur-représentation de ces groupes de bactéries dans la proportion finale de bactéries responsable de NF dans notre travail.

d. Le cas du Cotrimoxazole

Le Cotrimoxazole ou Triméthoprim-Sulfaméthoxazole est un antibiotique dont le spectre utile couvre habituellement les entérobactéries, les staphylocoques et les streptocoques oraux⁴⁶. Les patients suivis en hématologie sont traités en prévention primaire des infections à *Pneumocystis jirovecii* par Cotrimoxazole en prophylaxie.⁵¹ Dans notre recueil, une majorité ces bactéries, quel que soit les groupes, étaient résistantes au Cotrimoxazole (Figure 7).

La prévention des infections opportunistes par Cotrimoxazole est réalisée dans d'autres populations de patients immunodéprimés adultes et enfants, notamment chez les patients suivis pour des infections à VIH.⁵²

Plusieurs équipes ont étudié l'impact de cette exposition prolongée au Cotrimoxazole dans ces populations de patients. L'équipe de Seid et *al.*⁵³ a mis en évidence dans une population de patients adultes suivis pour une infection à VIH, traitée en prophylaxie au long cours par Cotrimoxazole, une proportion plus importante de portage pharyngée de *S. pneumoniae* résistant au Cotrimoxazole que dans la population contrôle.

Il était recommandé par l'organisation mondiale de la santé (WHO) d'administrer un traitement prophylactique par Cotrimoxazole au nourrisson de mère VIH quel que soit le statut sérologique initial de l'enfant.⁵² Dans un travail mené sur 63 enfants nés de mère infectée par le VIH, l'étude du microbiome intestinale suggérait que l'exposition au Cotrimoxazole pourrait avoir un impact sur les profils de résistance aux antibiotiques des bactéries du microbiote intestinal.⁵⁴

Une revue de la littérature publiée en 2011 sur ce sujet n'avait pas mis en évidence de risque d'induction de résistance croisée aux autres classes d'antibiotiques lors de l'exposition prolongée au Cotrimoxazole.⁵⁵

Cet antibiothérapie est essentiel dans la stratégie de prise en charge des enfants en hématologie, il n'est pas question de remettre en question la place de cette antibiotique dans la prévention de la pneumocystose. En revanche c'est un excellent exemple de l'impact d'une exposition prolongée à un antibiotique.

e. *Les Fluoroquinolones*

Dans la prise en charge des hémopathies malignes chez les adultes, les fluoroquinolones ont une place en prophylaxie chez les patients à risque de neutropénie profonde et prolongée. Cette démarche avait montré une efficacité avec une réduction de la mortalité chez les patients traités par fluroroquinolone.⁵⁶

Néanmoins, l'utilisation de fluoroquinolone était modérée devant le risque de développement de souches résistantes. L'utilisation de ces molécules en pédiatrie a déjà été étudiée. L'équipe de Wolf et al a montré dans une étude monocentrique qu'une prophylaxie par levofloxacin pendant l'induction de LAL diminuait la survenue d'infections par rapport aux patients non traités.⁵⁷

Une revue de la littérature réalisée en 2020 avait classé en faible recommandation l'utilisation d'une antibioprophylaxie par levofloxacin pour les patients suivis pour des LAM ou en rechute de LAL.⁵⁸ Cette antibioprophylaxie n'était pas recommandée dans les autres pathologies.

Cette recommandation mesurée dans l'utilisation des fluoroquinolones en prophylaxie était justifiée par la crainte de l'émergence rapide d'une antibiorésistance. Il était précisé néanmoins que l'épidémiologie locale devait pouvoir permettre de trancher cette question.

Dans notre recueil, sur l'ensemble des bactéries, on retrouvait 9 à 32% de résistance aux fluoroquinolones en fonction de l'antibiotique testé.

2.Utilisation des antibiotiques dans les NF

Le premier constat que nous faisons est que conformément aux protocoles mis en place dans l'unité d'hématologie pédiatrique au CHU de Lille, la majorité des patients recevait une antibiothérapie probabiliste par Tazocilline ou Céftriaxone (Tableau 9). Dans une majorité de situations (57% des NF), l'antibiothérapie initiale sera poursuivie par manque d'identification bactérienne (Tableau 10). En effet, la recherche de bactérie était négative dans 360 hospitalisations (68% des hospitalisations). Ces données renforçaient notre conviction dans le choix d'une antibiothérapie probabiliste raisonnée en évitant une antibiothérapie très large spectre systématique pour tous les patients afin d'éviter une exposition prolongée inutile à cette antibiothérapie très large spectre.

Tableau 9 : Antibiothérapie probabiliste (n = 506 ; 3 données manquantes)

Antibiothérapie de 1^{ère} ligne	Nombre	(%)
- Amoxicilline	1	(0,2)
- Pipéracilline-tazobactam	211	(42)
- Pipéracilline-tazobactam + amikacine	102	(20)
- Méropénème ou Imipénème	1	(0,2)
- Vancomycine	1	(0,2)
- Pipéracilline-tazobactam + Vancomycine	3	(0,6)
- Céftriaxone ou Cefotaxime (C3G)	143	(28)
- C3G/Amikacine	18	(4)
- C3G/Gentamicine	16	(3)
-		
- Céfépime	4	(0,6)
- Céfépime/Amikacine	2	(0,4)
- Azithromycine	1	(0,2)

Nous avons également observé dans les situations de fièvre persistante sans documentation microbiologique, que l'antibiothérapie était modifiée dans 57 situations (26% des cas). Il s'agissait soit de l'ajout de vancomycine ou du passage à une molécule de plus large spectre. L'ajustement antibiotique de ces situations était difficile. En revanche, il a déjà été montré chez l'adulte le faible apport de l'ajout de vancomycine dans les situations de persistance de fièvre sans point d'appel clinique cutanées.⁵⁹

Tableau 10 : Antibiothérapie probabiliste (n = 504 ; 5 données manquantes)

Adaptation de l'antibiothérapie	Nombre	(%)
Changement de l'antibiotique	219	(43)
Poursuite de l'antibiothérapie initiale	285	(57)
Raison de l'adaptation de l'antibiothérapie		
- Pas d'identification de micro-organismes	3	(1)
- Ajustement au micro-organisme identifié	122	(56)
- Persistance de la fièvre	57	(26)
- Aggravation clinique	34	(17)
Raison de la poursuite de l'antibiothérapie initiale		
- Pas d'identification de micro-organismes	266	(93)
- Identification d'un micro-organisme sensible	16	(6)
- Persistance de la fièvre	1	(0,30)
- Aggravation clinique	2	(0,70)

3. Facteurs de risque de présenter des infections résistantes aux antibiotiques de 1^{ère} ligne

Nous avons recherché de potentiels facteurs de risque de présenter une infection bactérienne résistante aux antibiotiques utilisés en 1^{ère} ligne dans notre centre à savoir la Tazocilline et la Céftriaxone. Aucun facteur de risque de présenter des infections à bactérie résistante n'était identifié. La faible proportion de bactéries résistantes à la Tazocilline (21 soit 29% des bactéries testées) ou à la Céftriaxone (17 soit 17% des bactéries testées) a pu être à l'origine d'un manque de puissance de permettant pas d'isoler des facteurs de risque (Figure 9).

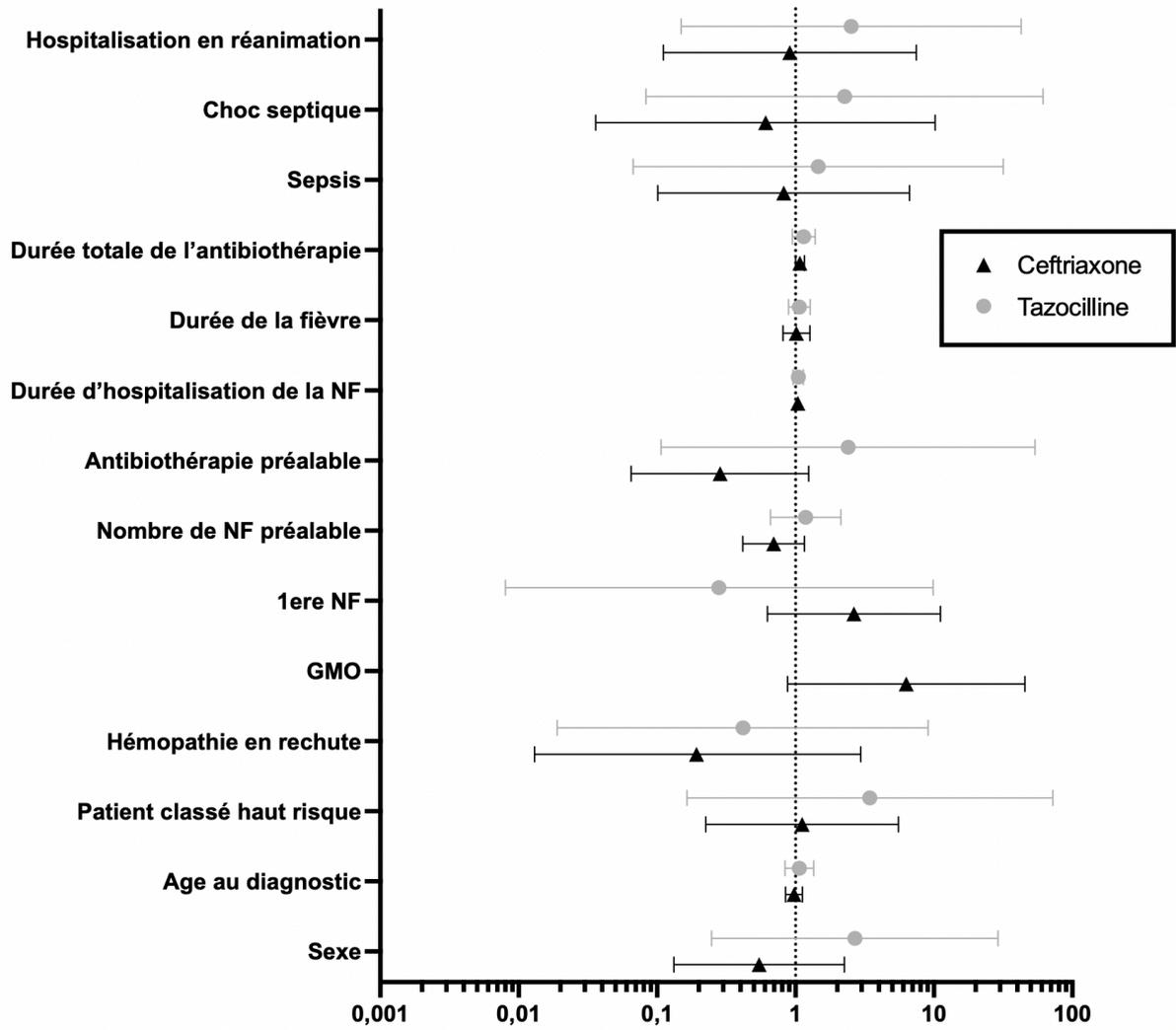


Figure 9 : Facteurs de risques de présenter des infections résistantes à la Céftriaxone ou à la Tazocilline.

GMO : Greffe de cellule souche. **NF** : Neutropénie fébrile.

VII.Limites

Notre travail comporte plusieurs limites. Tout d'abord ses caractéristiques générales. Il s'agit d'un travail monocentrique et rétrospectif, qui peut induire de nombreux biais et méconnaître de possibles variations liées au centre. Notre base de travail était les courriers médicaux des patients hospitalisés, ce qui réduit le recueil d'information à ce qui a été consigné dans ces courriers à l'époque de l'hospitalisation. La qualité des informations de notre recueil était donc dépendante des informations qui pouvaient être rapportées dans les dossiers médicaux. Afin de limiter au maximum les données manquantes ou non reproductible d'un patient à l'autre, nous avons choisi des variables robustes qui étaient systématiquement rapportées. Nous avons choisi des variables objectives (durée d'antibiothérapie, durée de fièvre, durée d'hospitalisation) quand cela était possible. Certaines variables pouvaient avoir un caractère interprétatif pour le clinicien comme pour le sepsis ou le choc septique. Dans ces situations, nous avons choisi des définitions simples issues des recommandations récentes^{39,40} avec les informations retrouvées de manières systématiques dans les courriers.

Les bactéries responsables des NF nous étaient directement fournies par le laboratoire de microbiologie du CHU de Lille, ce qui nous permettait d'inclure la totalité des patients ayant été hospitalisé pour NF au CHU de Lille. Néanmoins certains patients ont été hospitalisés dans les hôpitaux généraux de la région ou initialement dans d'autres services de l'hôpital ce qui a pu diminuer la puissance de l'étude.

La surestimation probable de la proportion de bactéries commensales de la peau et des muqueuses dans notre recueil est une limite déjà été évoqué auparavant.

Enfin, il a déjà été évoqué également la difficulté d'isoler des facteurs de risque de présenter des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques couramment utilisés en 1^{ère} intention par manque de puissance de l'étude. Ce manque de puissance pourrait être corrigé par l'élargissement de notre recueil à d'autres centres.

VIII. Perspectives et Conclusion

Notre travail ne mettait pas en évidence, chez les patients suivis en hématologie pédiatrique au CHU de Lille, une proportion importante de bactéries résistantes. L'utilisation systématique d'une bêta-lactamine large spectre comme la pipéracilline-tazobactam chez tous les patients ou une pénème ne nous semblait pas opportune au vu de l'épidémiologie dans notre centre.

Devant la diversité des profils de patients, nous nous inscrivons dans la continuité des recommandations de 2012 et 2017,^{21,28} qui encourageaient le classement des patients en fonction de règles de décision clinique.

De plus, nous avons évoqué la problématique que constituaient la poursuite de l'antibiothérapie initiale suite à l'absence d'identification bactérienne dans la majorité des cas, des stratégies de désescalade thérapeutique pourraient permettre de limiter l'exposition aux antibiotiques.

L'un des objectifs de notre travail était d'isoler de potentiels facteurs de risque de présenter des infections à bactéries résistantes lors d'épisode de NF. La recherche de facteurs de risque n'a pas pu être réalisée devant le trop faible effectif de bactéries résistantes retrouvé dans l'étude. L'élargissement de notre recueil à d'autres centres en France nous permettra de préciser et comparer les données épidémiologiques et d'augmenter la puissance de notre travail afin d'identifier peut-être des facteurs de risque d'infection résistante. Ce recueil dans d'autres centres est en cours.

IX. Bibliographie

1. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2016;63(12):2167-72.
2. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. juin 2021;22(6):e270-80.
3. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. avr 2014;68(4):321-31.
4. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, et al. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. juill 2005;41(10):1439-45.
5. Garrido MM, Garrido RQ, Cunha TN, Ehrlich S, Martins IS. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumours and haematological malignancies. *Epidemiol Infect*. 8 nov 2019;147:e298.
6. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. nov 2021;157:308-47.

7. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* juin 2017;18(6):719-31.
8. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCare-5—a population-based study. *The Lancet Oncology.* 1 janv 2014;15(1):35-47.
9. Orbach D, Chastagner P, Doz F. Cancer de l'enfant. Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Prat.* 15 mars 2008;58(5):557-63.
10. Bertuccio P, Alicandro G, Malvezzi M, Carioli G, Boffetta P, Levi F, et al. Childhood cancer mortality trends in Europe, 1990-2017, with focus on geographic differences. *Cancer Epidemiol.* août 2020;67:101768.
11. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
12. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2000;16(2):173-6.
13. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 6 mai 1993;328(18):1323-32.
14. Frater JL. How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2020;42(S1):121-32.
15. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol.* mai 2013;30(4):291-306.
16. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, et al. Prevalence, Epidemiology,

- Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microb Drug Resist.* janv 2021;27(1):53-63.
17. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer.* 15 août 2001;92(4):909-13.
 18. Ammann RA, Simon A, de Bont ESJM. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer.* sept 2005;45(3):244-7.
 19. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2008;27(6):538-43.
 20. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr.* mai 2015;174(5):675-86.
 21. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4427-38.
 22. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* mars 1996;14(3):919-24.

23. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2002;24(1):38-42.
24. Rondinelli PIP, Ribeiro K de CB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* oct 2006;28(10):665-70.
25. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol.* 15 juill 2001;19(14):3415-21.
26. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol.* nov 2003;41(5):436-43.
27. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 20 avr 2010;28(12):2008-14.
28. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 20 juin 2017;35(18):2082-94.
29. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: a Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer.* mai 2007;48(5):521-6.

30. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica*. janv 2012;97(1):147.
31. Chamberlain J, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41(11):598-603.
32. Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC, et al. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child*. juin 2007;92(6):495-8.
33. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: A descriptive study. *BMC Infectious Diseases*. 2008;8:80.
34. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol*. 1 oct 2004;22(19):3922-9.
35. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer*. 23 août 2011;105(5):606-11.
36. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic comparison of home-care-based versus hospital-based treatment of

- chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Value Health*. 2003;6(2):158-66.
37. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 1 févr 2008;26(4):606-11.
 38. Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, Bunin N, Demichele A. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. août 2005;45(2):162-9.
 39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 1 nov 2021;47(11):1181-247.
 40. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
 41. 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*. 15 nov 2007;45(10):1296-304.
 42. 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*. 15 juin 2007;48(7):673-7.

43. Laws HJ, Schneider DT, Janssen G, Wessalowski R, Dilloo D, Meisel R, et al. Trends in infections in children with malignant disease in 2000: comparison of data of 1980/81. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(5):343-54.
44. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis.* 23 mai 2008;8:70.
45. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2011;30(7):e114-119.
46. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A, Agyeman PKA, Ammann RA, Carlesse F, et al. Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality. *Antibiotics (Basel).* 5 mars 2021;10(3):266.
47. <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
48. Guillemot D, Leclercq R. Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 août 2005;35:S212-20.
49. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a

- Discussion of Methods for Addressing the Problem. Clin Microbiol Rev. 30 oct 2019;33(1):e00009-19.
50. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). E. Pilly 2020 : Maladies infectieuses et tropicales. ALINEA PLUS ; 2020. 720 p.
 51. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Internal Medicine Journal. 2014;44(12b):1350-63.
 52. Guidelines on Post-Exposure Prophylaxis for HIV and the Use of Co-Trimoxazole Prophylaxis for HIV-Related Infections Among Adults, Adolescents and Children: Recommendations for a Public Health Approach: December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).
 53. Seid M, Beyene G, Alemu Y, Workalemahu B, Delbo M, Taddesse D, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis in HIV patients increase the drug resistance of pneumococci? A comparative cross-sectional study in southern Ethiopia. PLoS One. 2020;15(12):e0243054.
 54. D'Souza AW, Moodley-Govender E, Berla B, Kelkar T, Wang B, Sun X, et al. Cotrimoxazole Prophylaxis Increases Resistance Gene Prevalence and α -Diversity but Decreases β -Diversity in the Gut Microbiome of Human Immunodeficiency Virus-Exposed, Uninfected Infants. Clin Infect Dis. 31 déc 2020;71(11):2858-68.

55. Sibanda EL, Weller IVD, Hakim JG, Cowan FM. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin Infect Dis.* mai 2011;52(9):1184-94.
56. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* janv 2018;76(1):20-37
57. Wolf J, Tang L, Flynn PM, Pui CH, Gaur AH, Sun Y, et al. Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Infect Dis.* 1 déc 2017;65(11):1790-8.
58. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2020;71(1):226-36.
59. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 1 août 2003;37(3):382-9.

X. Annexes

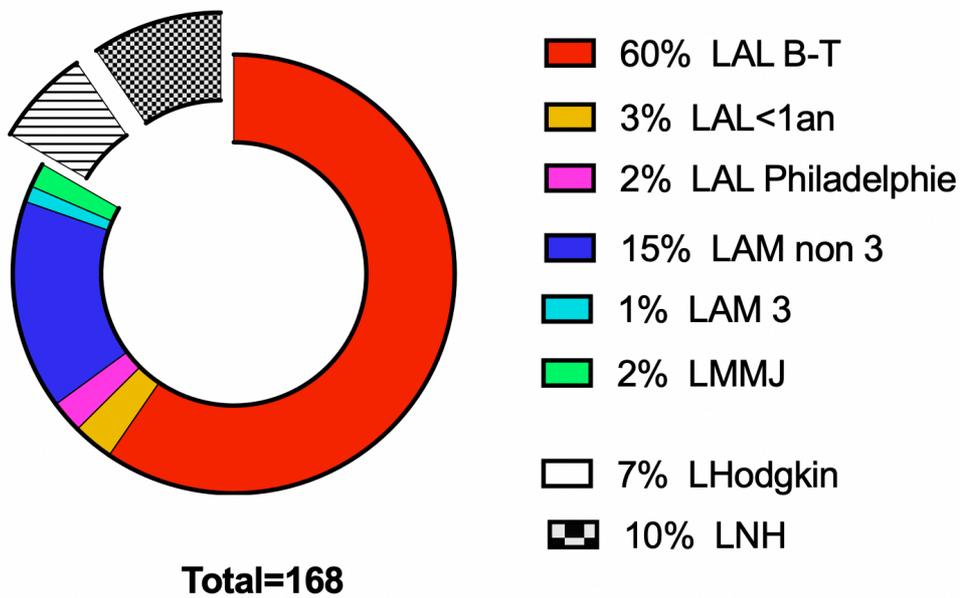


Figure 1S : Description des hémopathies malignes (n = 168)

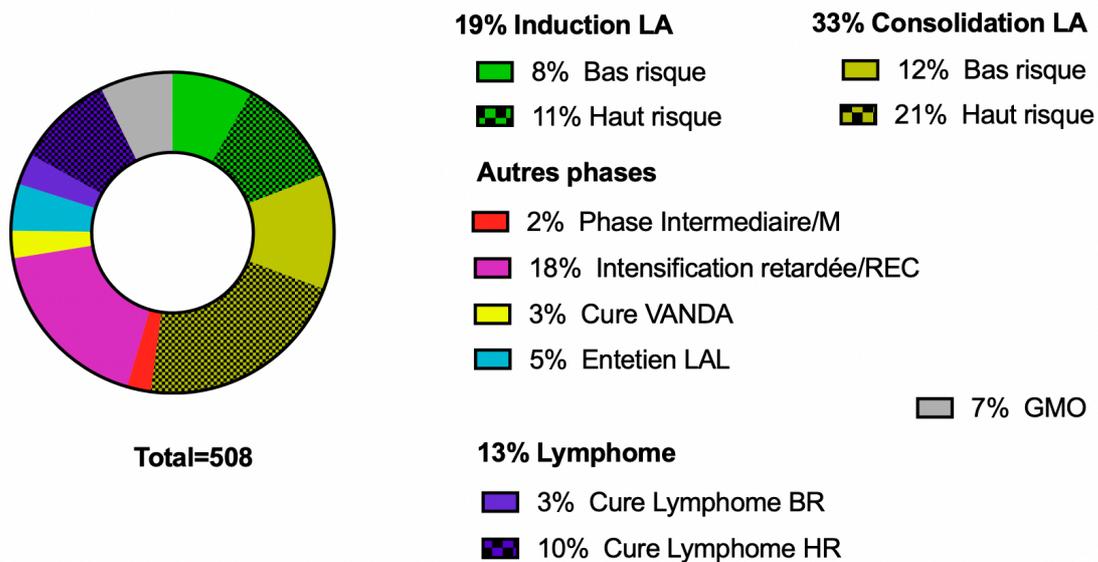


Figure 2S : Description des phases de chimiothérapies (n= 508)

Tableau 1S : Descriptions des bactéries retrouvées (n=169)

Bactéries	Nombre	(%)
<i>P. aeruginosa</i>	9	(5,33)
<i>Klebsiella spp</i>	1	(0,59)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	(8,28)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	(4,73)
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	1	(0,59)
<i>Escherichia coli</i>	39	(23,08)
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	(0,59)
<i>Citrobacter koseri</i>	1	(0,59)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	(1,18)
<i>Morganella morganii</i>	1	(0,59)
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	(2,37)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	(0,59)
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	6	(3,55)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	(0,59)
<i>Sphingomonas sp</i>	1	(0,59)
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	3	(1,78)
<i>Neisseria spp</i>	1	(0,59)
<i>Neisseria flavescens</i>	2	(1,18)
<i>Neisseria mucosa</i>	1	(0,59)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	(0,59)
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	35	(20,71)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	4	(2,37)
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	(0,59)
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	(0,59)
<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	(0,59)
<i>Granulicatella adiacens</i>	1	(0,59)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	(0,59)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	(1,78)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	(5,92)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	(1,78)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	(0,59)
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	(0,59)
<i>Enterococcus faecium</i>	1	(0,59)
<i>Clostridium difficile</i>	8	(4,73)

Tableau 2S : Proportion de résistance aux antibiotiques

	Nombre de Bactérie résistante / Nombre de bactéries testées	(%)
Toutes bactéries		
- Pénicilline	33 / 58	(56)
- Céftriaxone	17 / 103	(17)
- Céfotaxime	20 / 105	(19)
- C3G/Aminoside	0 / 52	(0,0)
- Pipéracilline-Tazobactam	21 / 73	(29)
- Pipéracilline-Tazobactam/Aminoside	0 / 66	(0,0)
- Imipéneme	1 / 65	(2)
- Cotrimoxazole	94 / 120	(78)
- Acide Nalidixique	18 / 63	(29)
- Ofloxacine	23 / 73	(32)
- Ciprofloxacine	11 / 73	(15)
- Levofloxacine	9 / 97	(9)
Neisseria		
- Pénicilline	4 / 4	(100)
- Oxacilline	1 / 2	(50)
- Céftriaxone	1 / 4	(25)
- Céfotaxime	0 / 1	(0)
- Cotrimoxazole	1 / 1	(100)
- Acide Nalidixique	0 / 1	(0)
- Ciprofloxacine	0 / 3	(0)
- Levofloxacine	0 / 1	(0)
CGP		
- Pénicilline	28 / 53	(52)
- Céftriaxone	10 / 39	(26)
- Céfotaxime	8 / 39	(21)
- Oxacilline	13 / 18	(72)
- Vancomycine	1 / 57	(2)
- Cotrimoxazole	38 / 54	(70)
- Ofloxacine	10 / 16	(63)
- Levofloxacine	2 / 42	(5)
S. aureus		
- Oxacilline	0 / 3	(0)
- Vancomycine	0 / 2	(0)
- Ofloxacine	0 / 2	(0)
SCN		
- Pénicilline	14 / 14	(100)
- Oxacilline	13 / 14	(93)
- Vancomycine	1 / 14	(7)
- Cotrimoxazole	11 / 13	(85)
- Ofloxacine	10 / 14	(71)
Streptocoques oraux		
- Pénicilline	11 / 36	(30)
- Céftriaxone	10 / 36	(28)
- Céfotaxime	8 / 36	(22)
- Cotrimoxazole	24 / 36	(67)
- Levofloxacine	1 / 37	(3)

Tableau 2S : Proportion de résistance aux antibiotiques

	Nombre de Bactérie résistante / Nombre de bactéries testées	(%)
<i>S. pneumoniae</i>		
- Céftriaxone	0 / 1	(0)
- Céfotaxime	0 / 1	(0)
- Cotrimoxazole	1 / 1	(100)
- Levofloxacin	0 / 1	(0)
<i>E. faecium</i>		
- Vancomycine	0 / 1	(0)
- Levofloxacin	0 / 1	(0)
BGN		
- Céftriaxone	6 / 60	(10)
- Céfotaxime	12 / 65	(18)
- C3G/Aminoside	0 / 52	(0)
- Pipéracilline-Tazobactam	20 / 70	(29)
- Pipéracilline-Tazobactam/Aminoside	0 / 66	(0)
- Imipéneme	1 / 64	(2)
- Cotrimoxazole	55 / 65	(85)
- Acide Nalidixique	18 / 62	(29)
- Ofloxacin	13 / 57	(23)
- Ciprofloxacine	11 / 70	(16)
- Levofloxacin	7 / 54	(13)
<i>P. aeruginosa</i>		
- Pipéracilline-Tazobactam	0 / 9	(0)
- Pipéracilline-Tazobactam/Aminoside	0 / 9	(0)
- Imipéneme	1 / 9	(11)
- Ciprofloxacine	0 / 9	(0)
Entérobactéries		
- Céftriaxone	6 / 53	(11)
- Céfotaxime	11 / 58	(19)
- C3G/Aminoside	0 / 52	(0)
- Pipéracilline-Tazobactam	20 / 57	(35)
- Pipéracilline-Tazobactam/Aminoside	0 / 56	(0)
- Imipéneme	0 / 51	(0)
- Cotrimoxazole	48 / 57	(84)
- Acide Nalidixique	15 / 57	(26)
- Ofloxacin	13 / 56	(23)
- Ciprofloxacine	7 / 50	(14)
- Levofloxacin	5 / 49	(10)
Bactéries ORL Non streptococcique		
- Pénicilline	6 / 6	(100)
- Céftriaxone	1 / 13	(8)
- Céfotaxime	0 / 9	(0)
- Pipéracilline-Tazobactam	0 / 6	(0)
- Pipéracilline-Tazobactam/Aminoside	0 / 1	(0)
- Imipéneme	0 / 5	(0)
- Cotrimoxazole	8 / 9	(89)
- Acide Nalidixique	3 / 6	(50)
- Ofloxacin	0 / 1	(0)
- Ciprofloxacine	2 / 10	(20)
- Levofloxacin	3 / 9	(33)

Tableau 2S : Proportion de résistance aux antibiotiques

	Nombre de Bactérie résistante / Nombre de bactéries testées	(%)
C. jejuni		
- Amoxicilline-AcideClavulanique	0 / 4	(0)
- Ciprofloxacine	2 / 4	(50)

Chaque groupe de bactéries a été testé pour des antibiotiques différents et possèdent des effectifs (n) par antibiotique testé

Toutes bactéries : P n=58, CTX n=103, CTX/AN n=52, CRO n=105, CRO/AN n=57, CRO/CTX/AN n= 52, TZP n=73, TZP/AN n=66, IMP n=65, STX n=120, NA n=63, OFX n=73, CIP n=73, LVX n=97

Neisseria : P n=4, Ox n=2, CTX n= 4, CRO n= 1, STX n= 1, NA n=1, CIP n =3,

CGP : P n=53, CTX n=39, CROR n=39, n=, STXR n=5 , VA n=57, OFX n=6, LVX n=42

S. aureus : OX n=3, VA n=2, OFX n=2

SCN : OX n=14, VA n=14, STX n=13, OFX n=14

Streptocoques oraux : P = 36, CTX n=36, CRO n=36, STX n=36, LVX n=37

S. pneumoniae : CTX n=1, CRO n=1, STX n=1, LVX n=0

E. faecium : VA n=1, LVX n=1

BGN : CTX n=60, CTX/AN : n=52, CRO n=65, CRO/AN n= 57, CTX/CRO/AN n= 52, TZP n=70,

TZP/AN n=66, IMP n= 64, STX n=65, NA n=62, OFX n=57, CIP n=70, LVX n=54

P. aeruginosa : TZP n=9, TZPR/ANR n=9, IMP n= 9, CIP n=9

Entérobactéries : CTX n=53, CTX/AN n= 52, CRO n=58, TZP n=57, TZPR/ANR n=56, IMP n=51,

STX n=57, NA n=57, OFX n=56, CIP n=50, LVX n=49

Bactéries ORL NS : P n= 6, CTX n=13, CRO n=9, TZP n=6, TZPR/ANR n=1, IMP n=5, STX n=9,

NA n=6, OFX n=1, CIP n=10, LVX n=9

C jejuni : AMR n=4, LVX n=4

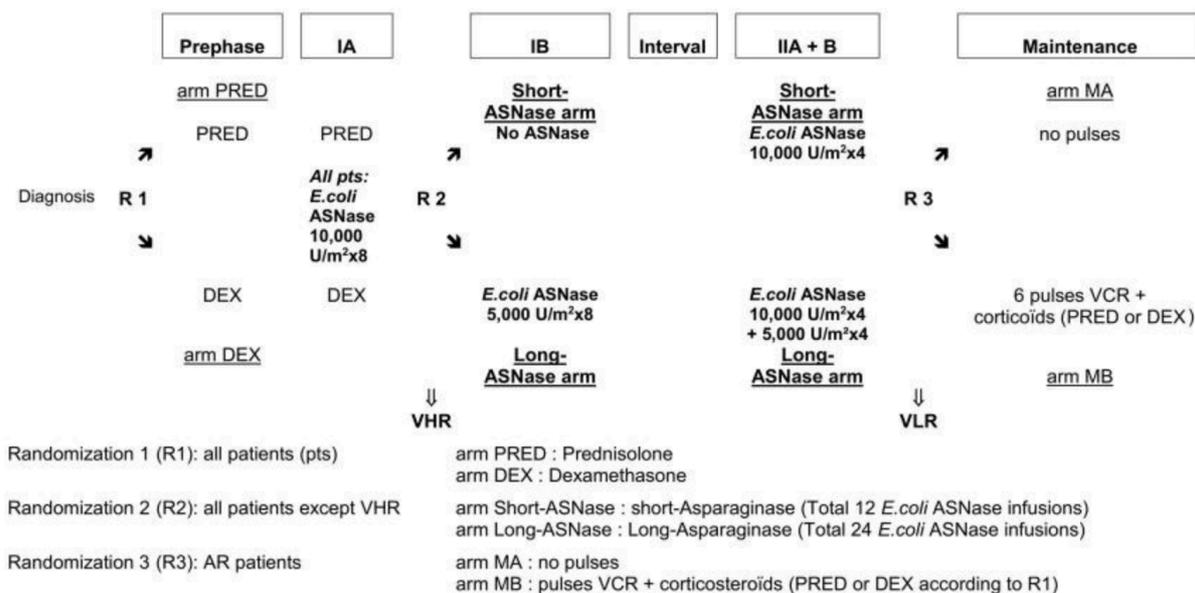


Figure 3S : Schéma de traitement du Protocole EORTC 58951 en fonction du bras de traitement pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B.

CAALL-F01: B-lineage ALL groups

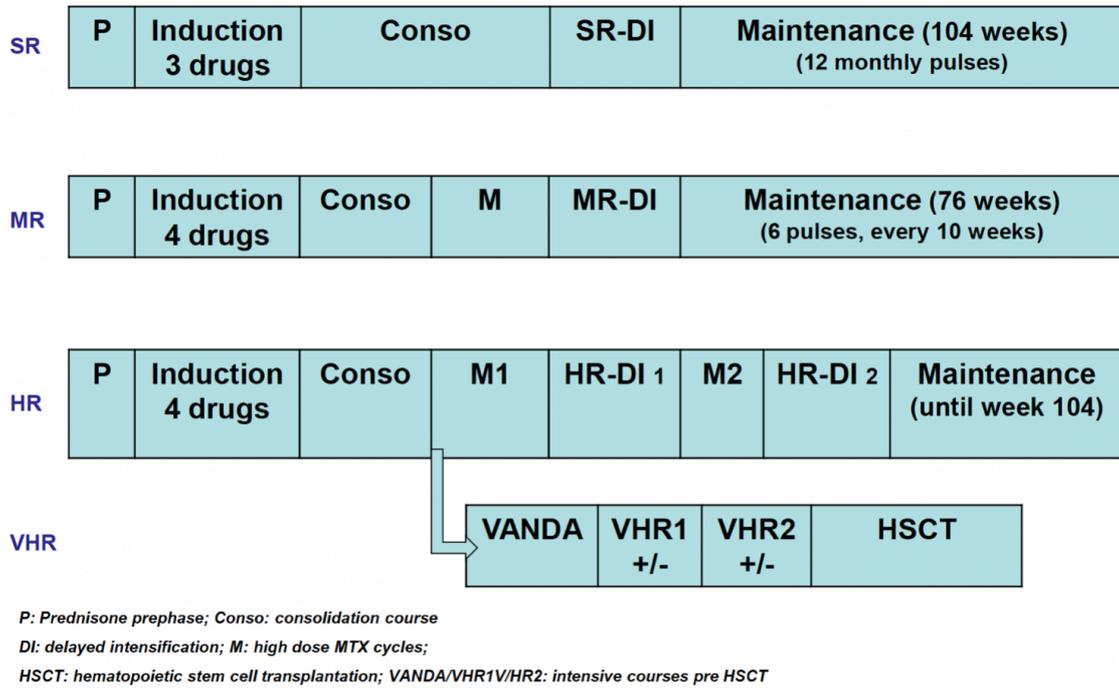


Figure 4S : Schéma de traitement du Protocole CAALL-F01 en fonction du bras de traitement pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B.

CAALL-F01:T-cell ALL groups

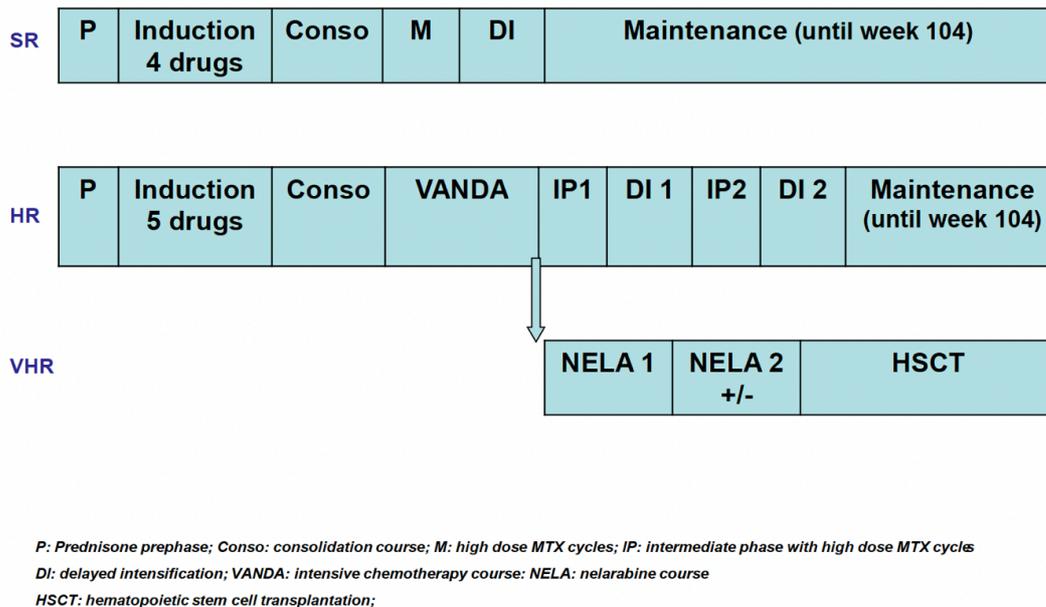


Figure 5S : Schéma de traitement du Protocole CAALL-F01 en fonction du bras de traitement pour les leucémies aiguës lymphoblastiques T.

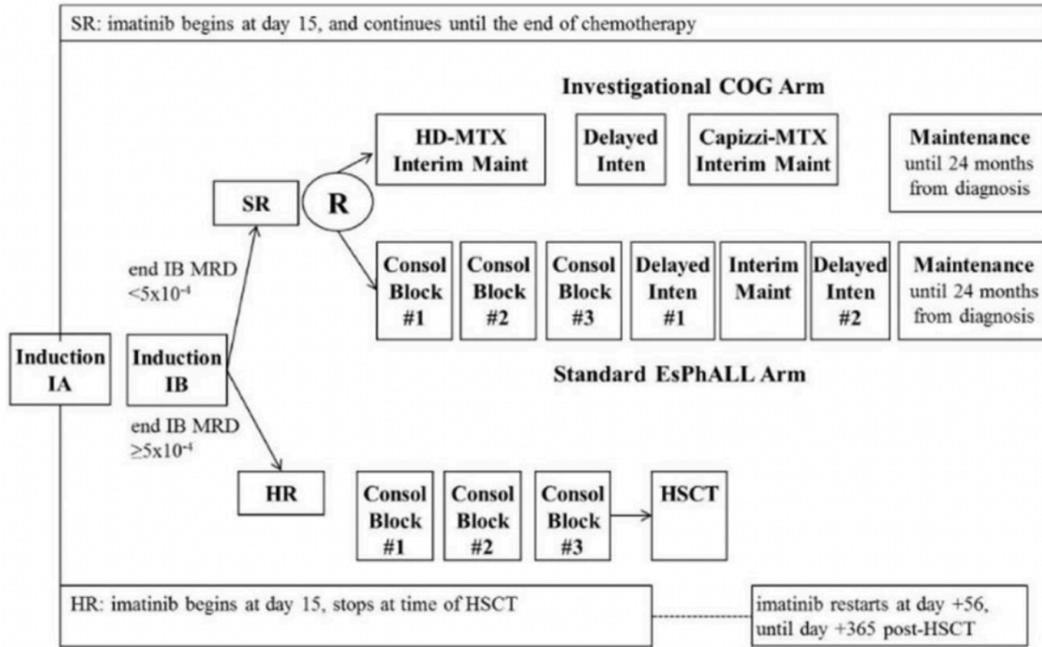


Figure 6S : Schéma de traitement du Protocole ESPHALL en fonction du bras de traitement pour les leucémies aiguës lymphoblastiques chromosome Philadelphie.

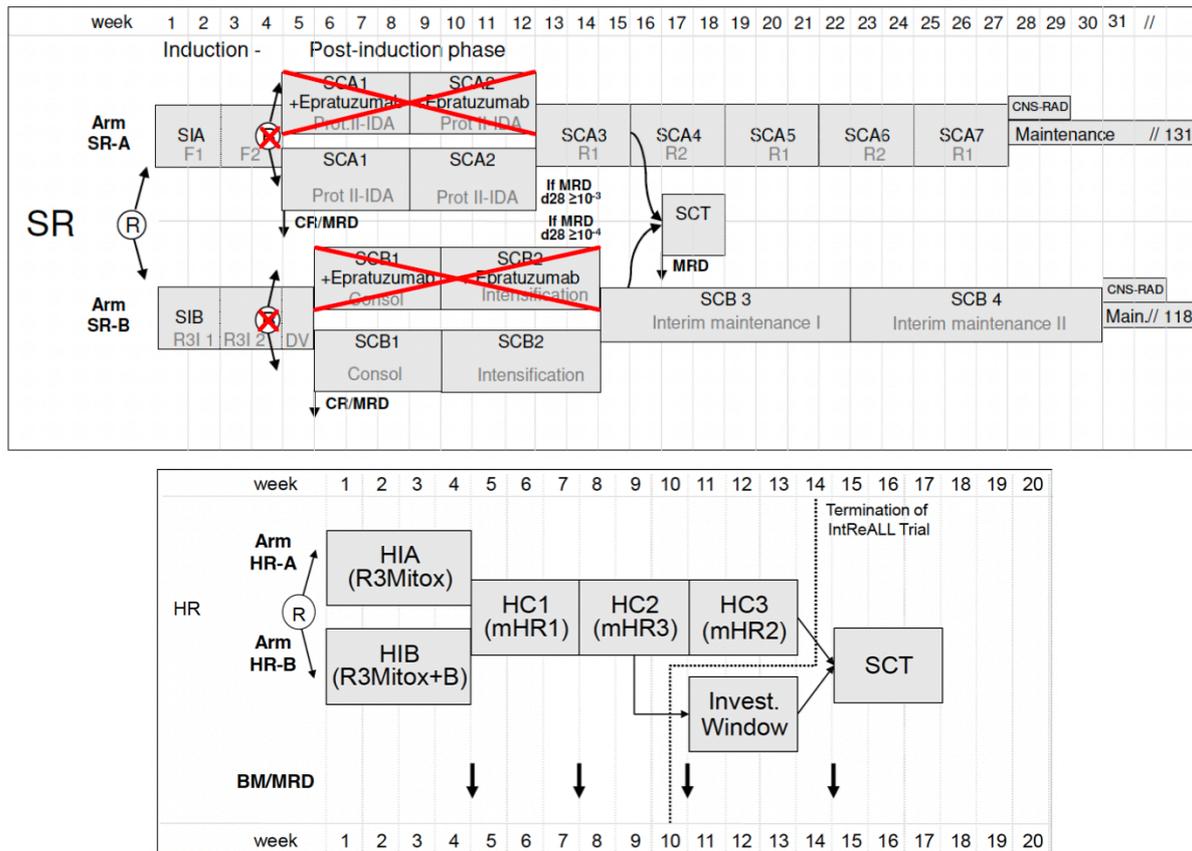


Figure 7S : Schéma de traitement du Protocole IntReALL en fonction du bras de traitement pour les leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.

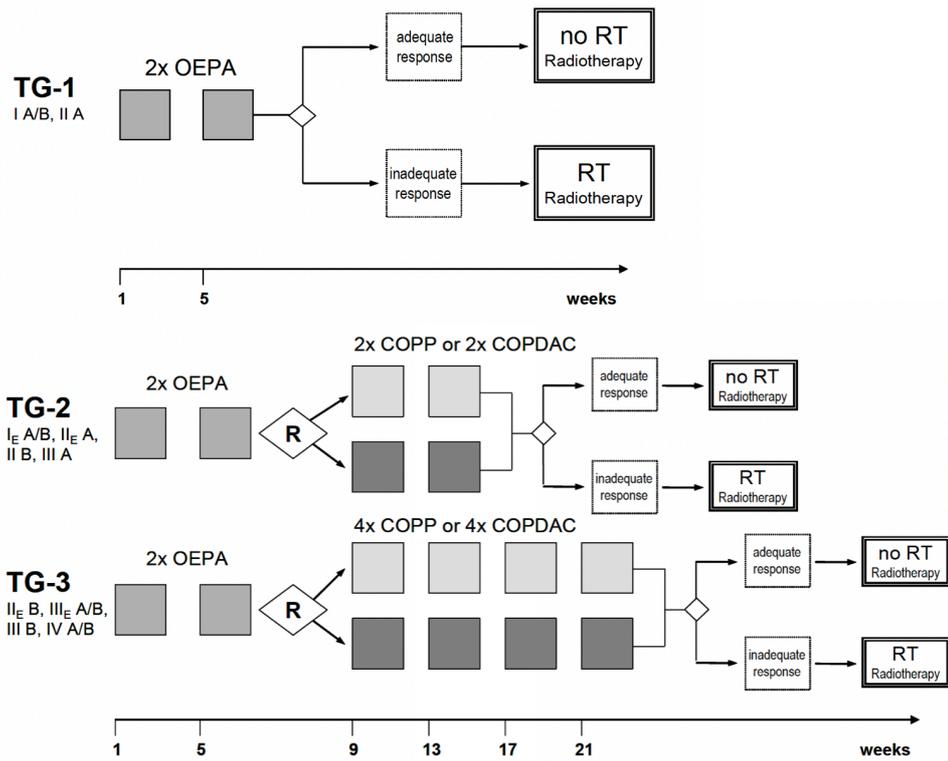
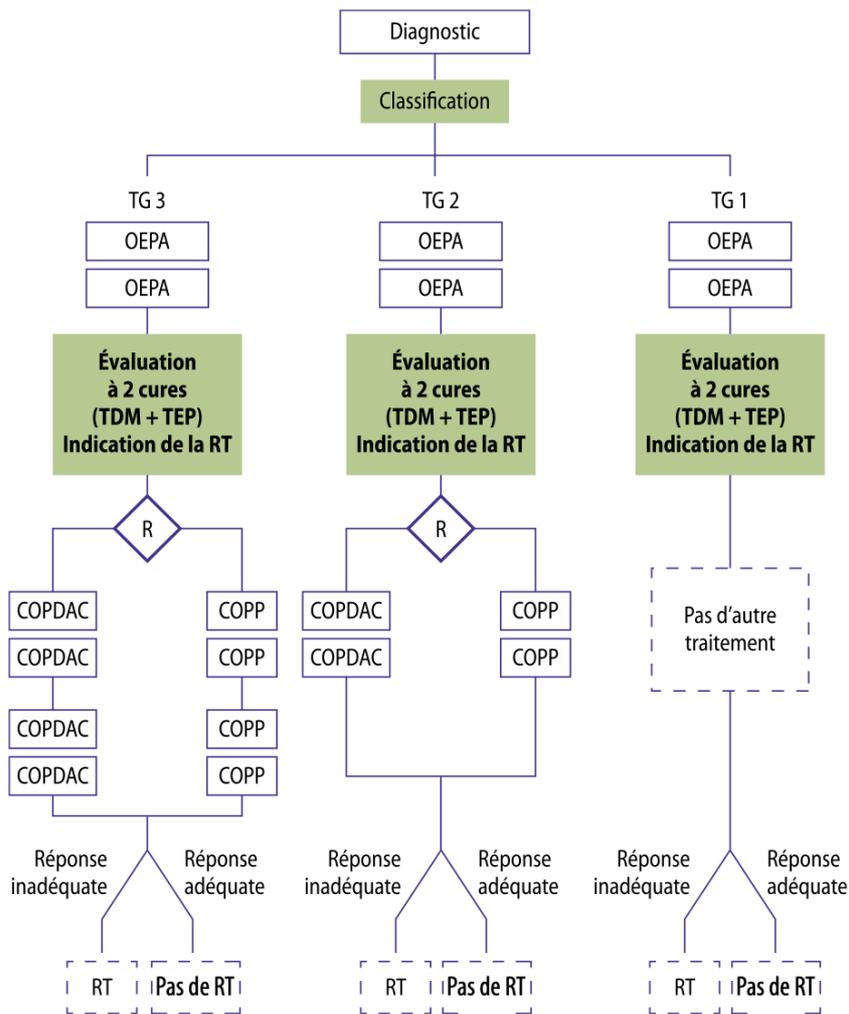


Figure 8S : Schéma de traitement du Protocole Euronet-PHL-C1 en fonction du bras de traitement pour les lymphomes de Hodgkin .



RT : radiothérapie ; TDM : tomодensitométrie ; TEP : tomодensitométrie par émission de positons ;
 TG : therapeutic group.

Figure 9S : Schéma de traitement du Protocole Euronet-PHL-C1 en fonction du bras de traitement pour les lymphomes de Hodgkin .

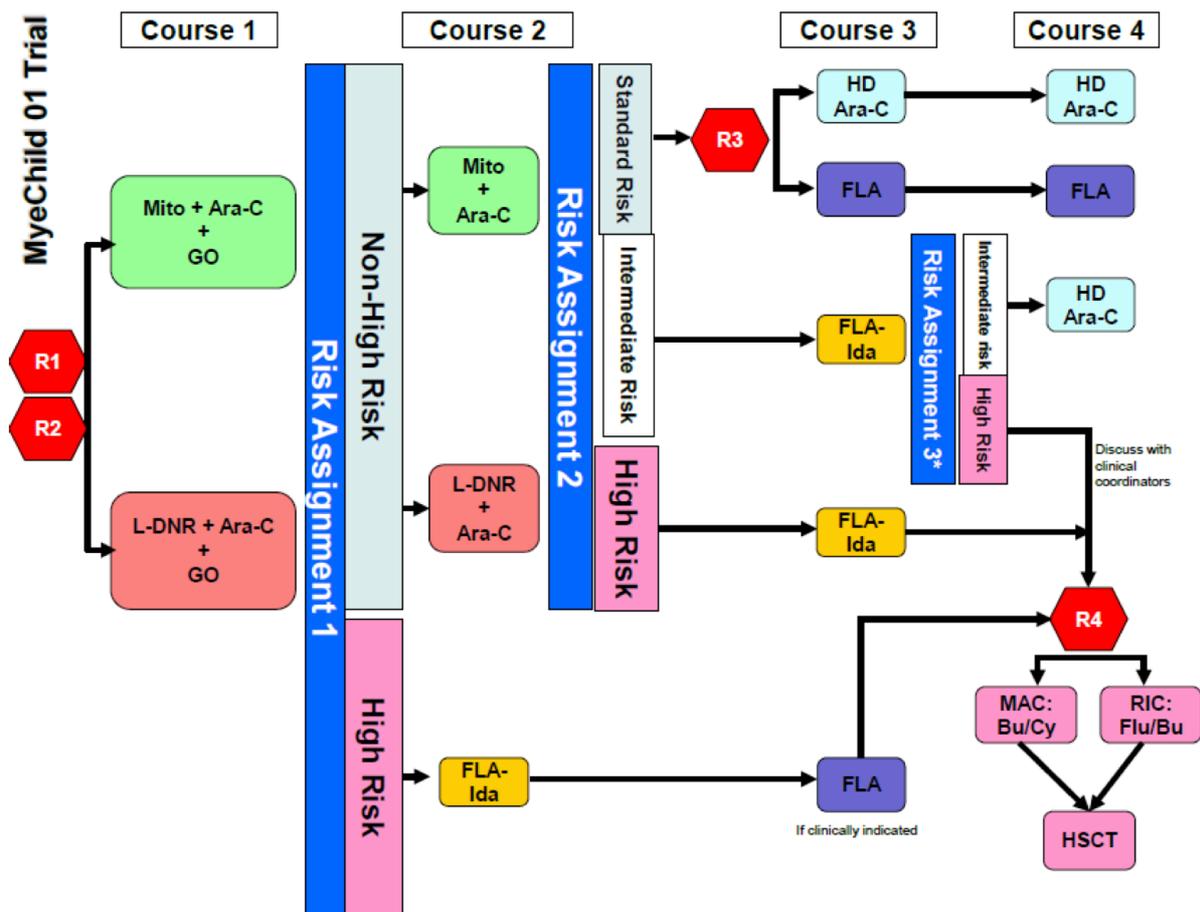


Figure 10S : Schéma de traitement du Protocole MyeChil 01 en fonction du bras de traitement pour les leucémies aigues myéloïdes.

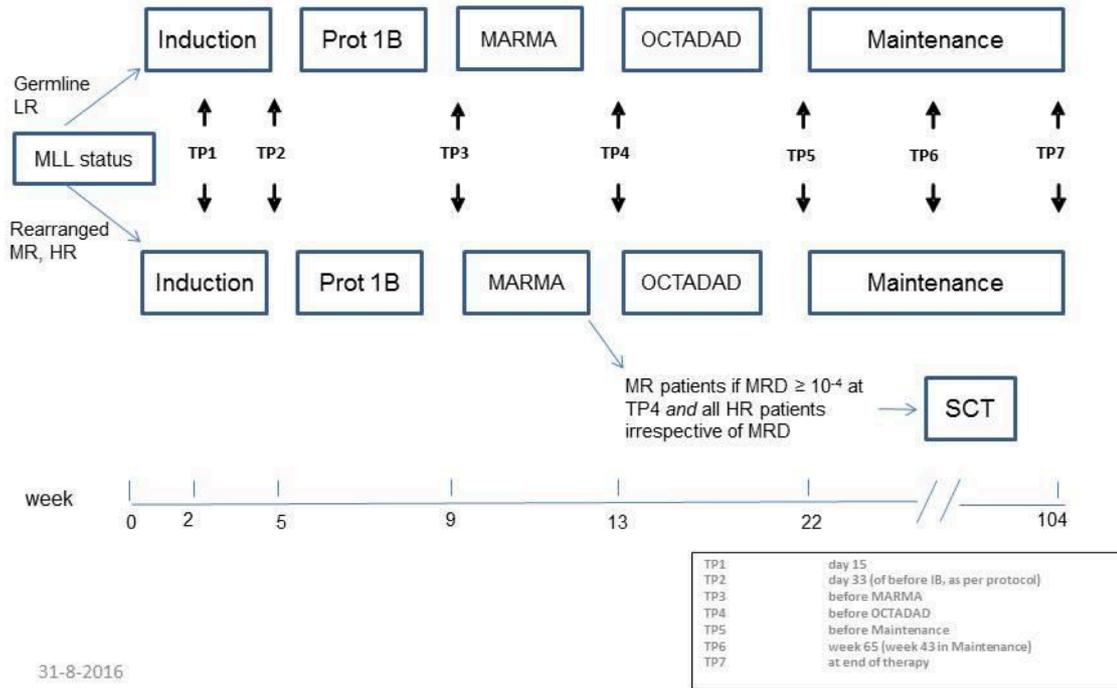


Figure 11S : Schéma de traitement du Protocole INTERFANT 06 en fonction du bras de traitement pour les leucémies aigues lymphoïdes.

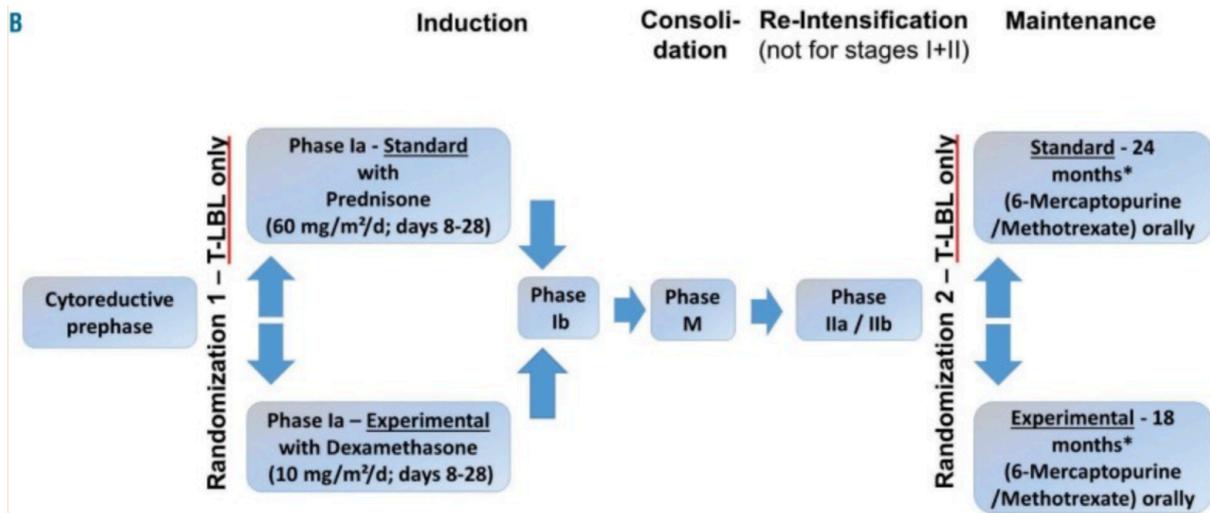
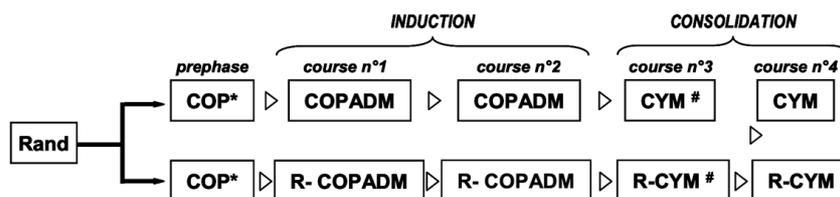
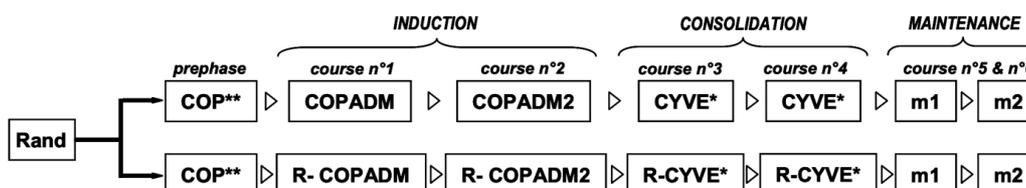


Figure 12S : Schéma de traitement du Protocole Euro-LB02 en fonction du bras de traitement pour les lymphoïdes lymphoblastiques.

Group B - high risk: Stage III with high LDH level (> N x 2), Stage IV CNS negative



Group C1 : B- AL CNS negative, Stage IV & B-AL CNS positive and CSF negative



Group C3 : B-AL CSF positive, Stage IV CSF positive

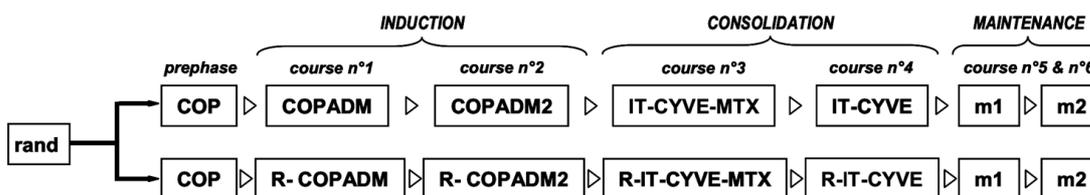


Figure 13S : Schéma de traitement du Protocole INTER B NHL-RITUXIMAB en fonction du bras de traitement pour les lymphomes non Hodgkinien.

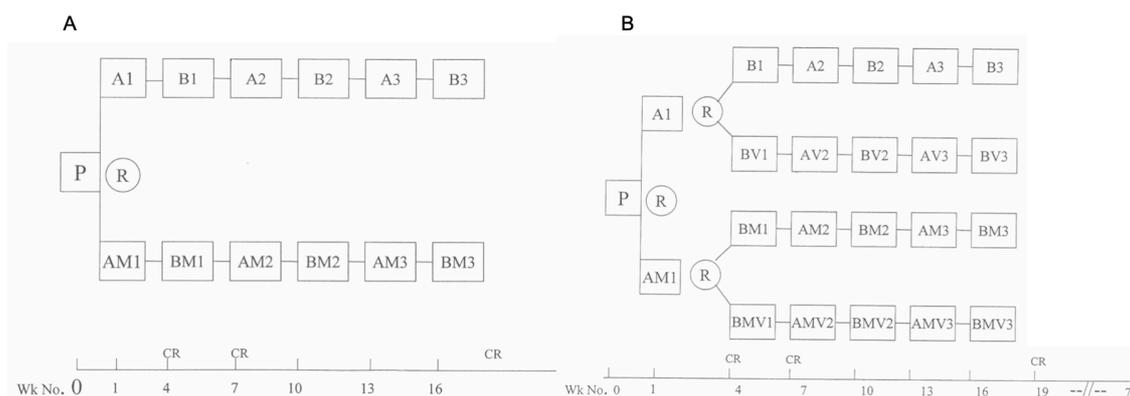


Figure 14S : Schéma de traitement du Protocole ALCL-99 en fonction du bras de traitement pour les lymphomes anaplasique. (A) Protocole standard risque . (B) Protocole haut risque.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle
aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans
tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune
discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si
elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois
de l'humanité.

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

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des
circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me
laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les
agonies.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement
de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les
entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux
les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses ; que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y
manque.

AUTEUR : Nom : DUVAL-DESTIN Prénom : Jean

Date de soutenance : 7/04/2023

Titre de la thèse : Epidémiologie de l'antibiorésistance dans les neutropénies fébriles post-chimiothérapie des cancers de l'enfant

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie

Mots-clés : Neutropénies fébriles, épidémiologie, pédiatrie, hématologie

Rationnel : En 2021, les dernières recommandations pédiatriques de prise en charge des neutropénies fébriles (NF) proposaient une prise en charge simplifiée de la NF, avec une antibiothérapie initiale très large spectre, sans tenir compte des variabilités géographiques des résistances bactériennes. Peu de données sur l'épidémiologie bactérienne existaient en France. L'objectif de ce travail était de décrire l'épidémiologie bactérienne des NF de l'enfant à Lille en hématologie pédiatrique et de décrire les facteurs de risque de présenter des infections avec des bactéries résistantes.

Méthodes : Tout épisode de NF chez les patients de moins de 18 ans suivis en hématologie pédiatrique au CHU de Lille sur la période 2015-2020 était inclus. Les données microbiologiques étaient recueillies et analysées en termes de profil de résistance aux antibiotiques. Les facteurs de risque d'infection à bactérie résistante étaient étudiés en analyse bivariée.

Résultats : 168 patients étaient inclus pour un total de 509 épisodes de NF. Les principales bactéries en cause étaient les entérobactéries (n=68 ; 40%) et les streptocoques oraux (n=41 ; 24%). Sur l'ensemble des bactéries recueillies, il était retrouvé 16 à 19% de résistance aux céphalosporines de 3^e génération (C3G) selon la C3G testée et 29% de résistance à la Pipéracilline-Tazobactam. Aucune bactérie n'était résistante à l'association thérapeutique C3G-aminoside ou Tazocilline-aminoside. Aucune variable n'était associée de façon significative à la résistance antibiotique.

Conclusion et perspective : Ces résultats préliminaires remettent en cause l'indication de traiter l'ensemble de ces patients par bêta-lactamine à large spectre comme la piperacilline-tazobactam ou les pénèmes. Une étude multicentrique française déjà en cours nous permettra de confirmer ou non ces conclusions.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur LETEURTRE Stéphane

Asseseurs : Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Monsieur le Docteur Wadih ABOU CHAHLA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Francois DUBOS