HAL open science

Impact de la Tazocilline® dans la prise en charge des neutropénies fébriles, expérience du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Brest

Chloé Henry

▶ To cite this version:

Chloé Henry. Impact de la Tazocilline® dans la prise en charge des neutropénies fébriles, expérience du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Brest . Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01376088

HAL Id: dumas-01376088

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01376088v1

Submitted on 4 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

*****

Année 2016

THESE DE

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par Chloé Henry née le 26 septembre 1987 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement
le 29 juin 2016

Impact de la Tazocilline® dans la prise en charge des neutropénies fébriles, expérience du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Brest.

Président	**M le Professeur Loïc De Parscau Du Plessix**
Membres du jury	**Mme le Professeur Séverine Ansart** **Mme le Docteur Geneviève Héry-Arnaud** **M le Docteur Philippe Le Moine** **Mme le Docteur Liana Carausu**

Remerciements 3
1 Introduction 5
2 Matériel et méthodes 8
2.1 Type d'étude 8
2.2 Modalités de l'étude 8
2.2.1 Epidémiologie bactérienne 8
2.2.2 Protocoles du Grand Ouest 9
2.2.3 Elaboration d'un nouveau protocole 11
2.3 Définitions 13
3 Résultats 16
3.1 Epidémiologie bactérienne dans le service de pédiatrie du CHU de Brest 16
3.1.1 Etude des antibiogrammes bactérie par bactérie 16
3.1.2 Sensibilité des différentes bactéries à la TZC 18
3.1.3 Bactéries multi résistantes 19
3.1.4 Evolution dans le temps 20
3.2 Evaluation du « nouveau protocole » 21
4 Discussion 29
4.1 Efficacité et tolérance du « nouveau protocole » 29
4.2 Arrêt de l'utilisation des aminosides en première intention 33
4.3 Arrêt de prescription d'un glycopeptide en première intention 34
4.4 La prescription d'une monothérapie 35
4.5 Epidémiologie bactérienne 36
4.6 Utilisation d'une échelle de risque 38
4.7 Les dernières recommandations 39
4.8 Biais et limites 40
5 Conclusion 41
6 Annexes 42
7 Abréviations 47
8 Références bibliographiques 49

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier M le Professeur De Parscau Du Plessix pour son encadrement et son soutien tout au long de mon internat de pédiatrie, pour sa sagesse et ses conseils avisés, merci d'avoir accepté d'être le président du jury.

Merci au Docteur Liana Carausu pour m'avoir guidée et soutenue tout au long de ce travail, et surtout pour m'avoir transmis sa passion de l'oncologie pédiatrique, m'avoir servie et me servir encore longtemps de modèle d'humilité, de rigueur et d'empathie.

Merci également au Docteur Philippe Le Moine pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir fait confiance malgré ma naïveté et mes nombreuses questions qui, je crois, le font parfois douter de mes capacités.

Merci à eux de m'avoir permis d'apprendre à leurs côtés et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Merci au Docteur Héry-Arnaud pour toute l'aide apportée à ce travail et ses lumières sur les résistances bactériennes. Merci pour votre gentillesse et votre patience. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci à Mme le Professeur Séverine Ansart d'avoir pris le temps d'apporter un jugement éclairé sur ce travail qui sans un avis spécialisé ne pourrait être validé.

Merci à tous les médecins de pédiatrie avec qui j'ai eu la chance de travailler, pour leur soutien bienveillant, leur disponibilité et leur pouvoir de réassurance lorsque le doute s'insinue. Merci aussi aux médecins d'hématologie stérile qui m'ont acceptée dans leur service.

Merci au Docteur Jean-Michel Roué de m'avoir aidée et conseillée sur la méthodologie de ce travail.

Un grand merci, bien sûr, à mes supers co-internes, votre bonne humeur et votre esprit de solidarité ont enrichi mon internat. Toujours prêts à me donner des nouvelles, à toute heure du jour et de la nuit, des enfants dont je me suis occupée! Merci spécialement à Pauline, Solène, Julie et Marcellin qui ont participé au recueil de données.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales (celles de pédiatrie de Brest bien sûr mais aussi du secteur stérile d'hématologie, de l'institut Curie, du CHIC de Quimper) qui ont participé activement à mon développement en tant que pédiatre et qui m'ont beaucoup appris et m'apprendront encore. Merci aux équipes infirmières, auxiliaires de puériculture et aides-soignantes pour votre précieuse aide au quotidien.

Merci à Hélène et à toute l'équipe du secrétariat médical de pédiatrie pour m'avoir aidée au recueil de données en cherchant activement les dossiers manquants et pour votre gentillesse quotidienne.

Merci à tous les enfants et familles qui ont croisé ma route, m'ont aidée à progresser et ont renforcé chaque jour un peu plus mon envie de poursuivre l'aventure avec eux. J'espère, dans l'avenir, pouvoir les aider et me montrer digne de la confiance qu'ils voudront bien m'accorder.

Je pense aussi à mes amis, mon noyau dur, ma deuxième famille, qui me supportent, pour certains, depuis quelques décennies. Merci à Mimi Do pour notre précieuse enfance et merci de m'avoir donné un filleul, merci à Mimiss et Bibichoco pour notre trio rock'n rollesque indéfectible, merci à Jean-mich d'oublier tous les ans mon anniversaire et pour tous ces bons moments passés au lycée et ailleurs, merci à Romain pour sa gentillesse et son amitié irréductible. Merci aux glandues pour nos interminables soirées intellectuelles. Merci aux plus jeunes mais tout aussi indispensables : merci à Lolocap pour ses bons deals, à Manon et Enora, mes âmes sœurs de « refaisons le monde », merci à Valentin, Fanny, Gaël et Brendan pour leur prochaine participation à la « communauté ».

Merci à ma famille.
Merci à ma mamie Zaza, ardente supportrice, pour ses pensées adressées. Merci à mes oncles et tantes, cousin, cousine de former une famille originale et aimante.
Merci à mon papa de m'avoir ouvert l'esprit en m'apportant deux frères qui m'ont tout appris sur l'amour fraternel.
Merci à mes chers absents, papi Léon mon admirateur le plus fervent, et mes papi René et mamie Jeannette.
Merci à ma mamoune, correctrice d'orthographe en chef mais surtout infiniment plus... aveugle, elle aurait pu être mes yeux.
Merci à Laurent, mon chevalier servant sans peur et sans reproches (ou si peu), bravant ma mauvaise humeur et ma mauvaise foi, capable de me redonner confiance d'un seul regard, d'une seule parole.

1 Introduction

La neutropénie fébrile est une des complications les plus fréquentes lors de la prise en charge des enfants en oncologie pédiatrique. Grâce à une prise en charge rapide par une antibiothérapie empirique à large spectre, en milieu hospitalier, mortalité et morbidité diminuent (1,2).

De nombreuses publications se sont intéressées au sujet de l'antibiothérapie empirique de la neutropénie fébrile en oncologie ces dernières années et les recommandations ont évolué. Beaucoup d'études se sont déroulées chez l'adulte ou sur des cohortes adultes et enfants confondus, très peu chez l'enfant, puisqu'il existe seulement 3 revues de la littérature (3–5) sur une population pédiatrique ces dernières années, la réflexion allant vers un allègement de l'antibiothérapie, une monothérapie, mais les niveaux de preuves sont souvent insuffisants. Même si chez l'adulte, le nombre de données est plus important, l'extrapolation des résultats de l'adulte à l'enfant est impossible. La population pédiatrique présente une incidence plus faible de bactériémie, de choc septique, est traitée selon des protocoles de chimiothérapie plus intensifs et ne présente pas les mêmes types de cancer (6,7).

Il a été prouvé que, pour qu'une monothérapie soit utilisée celle-ci doit être une pénicilline ou une céphalosporine dont le spectre couvre *Pseudomonas aeruginosa* ou bien une carbépénème (8). Plusieurs antibiotiques sont alors possibles : ceftazidime (Fortum®) (CEF), cefepime (Axepim®) (CFP), imipénème (Tienam®) (TN), méropénème (Méronem®) (MP) et de plus en plus les études s'intéressent à la pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®) (TZC). Ces antibiotiques ont tous une activité anti-pyocianique mais il existe des différences quant à leur spectre d'activité sur les bactéries Cocci Gram positif (CG+) et sur les bactéries Bacilles Gram négatif (BG-) multi résistantes. Il a été démontré l'activité in-vitro de la CFP, TZC et

carbapénèmes contre des bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* du groupe viridans ou *S.pneumoniae.* La CFP et la TZC permettent une action renforcée sur les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) quand les carbapénèmes en sont le traitement de choix (1).

Peu de données existent chez l'enfant, pourtant il s'agit d'une pathologie pouvant être grave, fréquente, nécessitant une prise en charge rapide. De nombreuses recommandations ont été développées chez l'adulte mais il n'existe pas de recommandations nationales ni internationales chez l'enfant, seulement des consensus, comme celui d'un groupe international d'experts en 2012 (5). Ce qui amène à de grandes disparités dans les pratiques. De plus l'impact de l'antibiothérapie utilisée est important non seulement sur l'infection traitée mais aussi sur la poursuite de la prise en charge des patients (possibles effets secondaires de l'antibiothérapie, colonisation à des germes résistants ou surinfection notamment fongique (9)) ainsi que sur l'écologie bactérienne. De plus en plus de résistances bactériennes émergent et il est important de prendre en compte ce paramètre afin de trouver le meilleur équilibre, traiter efficacement les patients et protéger l'écologie bactérienne.

La TZC est un antibiotique actif sur les BG- ainsi que sur certaines bactéries CG+, son efficacité a déjà été démontrée, en monothérapie, dans le traitement de la neutropénie fébrile chez l'adulte atteint d'un cancer mais il reste peu étudié chez l'enfant (9).

L'objectif principal de ce travail était l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un nouveau protocole d'antibiothérapie, par TZC en monothérapie, dans le traitement des neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique dans le service de pédiatrie spécialisée du centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest. L'objectif secondaire était de mieux connaitre

l'écologie bactérienne de ce même service ainsi que d'éventuelles résistances des micro-organismes aux traitements anti-infectieux.

2 Matériel et méthodes

2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de comparaison historique, observationnelle et descriptive, menée en deux parties, l'une prospective, mono-centrique réalisée dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest (patients pris en charge en oncologie pédiatrique), du 1er septembre 2014 au 30 novembre 2015, l'autre rétrospective, mono-centrique, réalisée dans le même service du 1er août 2009 au 31 août 2014 (la population de cette seconde partie de l'étude sera nommée « cohorte historique »).

2.2 Modalités de l'étude

Pour l'élaboration du nouveau protocole d'antibiothérapie lors de la prise en charge des neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique, nous nous sommes appuyés sur l'étude de l'épidémiologie bactérienne du service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest sur 10 ans, du 01/01/2004 au 31/12/2013, et sur les différentes pratiques utilisées dans les centres du Grand Ouest d'oncologie pédiatrique (Angers, Brest, Caen, Nantes, Poitiers, Rennes, Tours). Afin d'évaluer ce nouveau protocole antibiotique, nous avons comparé deux cohortes de patients, l'une traitée selon le nouveau protocole et incluse de façon prospective, l'autre traitée selon le protocole utilisé antérieurement et incluse de façon rétrospective.

2.2.1 Epidémiologie bactérienne

Les résultats bactériologiques positifs des patients suivis dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest, traités pour des cancers solides ainsi que des hémopathies malignes, depuis le 1er janvier 2004 jusqu'au 31 décembre 2013, ont été colligés. Cela a pu être réalisé grâce au recoupement d'une liste de patients pris en charge en oncologie pédiatrique sur cette période et une liste de résultats bactériologiques positifs également sur

cette même période, fournie par le laboratoire de bactériologie. Quelle que soit la pathologie (tumeur solide ou hémopathie maligne), quelle que soit la localisation (hémocultures, coproculture, examen cytobactériologique des urines (ECBU)…), tous les prélèvements bactériologiques positifs ont été relevés. Le protocole antibiotique empirique utilisé pendant cette période dans le service était ceftriaxone (Rocéphine®) (100mg/kg/j IVD), vancomycine (Vancocine®) (VCM) (40mg/kg/j en IVC) et amikacine (Amiklin®) (AMK) (20mg/kg/j IVL).

Les éléments répertoriés étaient : le ou les germes retrouvés, l'antibiogramme et le type de prélèvement. Un résultat n'était pas pris en compte si la même bactérie (même antibiogramme) était retrouvée plusieurs fois lors du même épisode (même date), dans le même type de prélèvement.

Sur le plan statistique, le taux de sensibilité d'une famille de bactéries à un antibiotique était représenté par un pourcentage de bactéries sensibles à cet antibiotique, une différence significative de sensibilité d'un antibiotique à l'autre était recherchée grâce à un test de Student avec un intervalle de confiance à 95% ($p <$ à 0,05).

2.2.2 Protocoles du Grand Ouest

Sollicitation des différents chefs de service de cancérologie pédiatrique du Grand Ouest afin qu'ils nous communiquent les protocoles antibiotiques utilisés en cas de neutropénie fébrile dans leurs services. Il s'agissait des centres d'Angers, Brest, Caen, Nantes, Poitiers, Rennes et Tours. Les informations relevées concernaient essentiellement la première ligne d'antibiothérapie utilisée : quel(s) antibiotique(s), leurs posologies et leurs conditions d'utilisation.

Les protocoles de traitement étaient résumés dans le tableau 2 en annexe 1. A Rennes, le traitement était différent entre les enfants déjà suivis en oncologie-hématologie pédiatrique et ceux qui ne l'étaient pas encore (découverte de tumeur ou chimiothérapie d'induction). A Angers, la première ligne de traitement était une monothérapie, l'aminoside (AMK 20mg/kg/j) n'était utilisé qu'en cas de sepsis sévère et le glycopeptide (VCM bolus de 15mg/kg puis 40mg/kg/j en continu) sous condition : sepsis sévère, infection à point de départ cutané, cathéter central douteux, portage de *S.aureus* méticillino-résistant connu.

Dans chaque centre une escalade thérapeutique était prévue par les protocoles en cas de persistance de la fièvre, le plus souvent un ajout de la VCM à 48h de fièvre si elle n'était pas débutée d'emblée, puis d'un antifongique et enfin pour les centres utilisant le CEF, un switch par TN était réalisé. Aucune désescalade n'était envisagée, même en cas de germe identifié, et l'antibiothérapie était poursuivie jusqu'à la sortie d'aplasie.

Une double antibiothérapie était débutée en première ligne dans 5 centres du Grand Ouest sur 7. Le CEF était utilisé dans 2 centres et la TZC dans 3 d'entre eux, un centre utilisait soit l'un soit l'autre de ces 2 antibiotiques. La VCM était débutée en première ligne de façon systématique dans 3 CHU. Un seul centre sur 7 proposait une monothérapie « conditionnelle ». Aucun centre ne s'appuyait sur une stratification des patients selon des facteurs de risque pour choisir la thérapeutique. Aucun centre ne différenciait les patients selon le type de tumeur, solide ou hémopathie maligne. Un seul centre ne proposait pas la même antibiothérapie selon que le patient était déjà suivi pour une pathologie cancéreuse ou non.

2.2.3 Elaboration d'un nouveau protocole

Après évaluation des pratiques dans les centres d'oncologie-hématologie pédiatrique du Grand Ouest et analyse des résultats de l'épidémiologie bactérienne du service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest, il a été décidé d'utiliser la TZC comme antibiothérapie de première intention pour le traitement de la neutropénie fébrile (cf protocole en annexe 2). La prescription d'un aminoside et/ou d'un glycopeptide était conditionnelle.

Les épisodes de neutropénie fébrile traités selon le nouveau protocole étaient inclus de façon prospective. Les critères d'inclusion étaient : les séjours en hospitalisation pour neutropénie fébrile d'enfants, âgés de moins de 18 ans, dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest, du 1er septembre 2014 au 30 novembre 2015. Ces enfants pouvaient être en cours de prise en charge pour une pathologie hématologique maligne ou une tumeur solide maligne ou bien être hospitalisés pour la découverte ou la rechute d'une de ces pathologies. Un enfant pouvait être inclus plusieurs fois si le dernier épisode de neutropénie fébrile datait de plus de 4 semaines.

Les critères d'exclusion étaient : les enfants allergiques connus à la TZC, ceux ayant reçu une antibiothérapie intraveineuse dans les 4 jours précédents, ceux ayant une insuffisance rénale (clairance < 40ml/min) ou une insuffisance hépatique (transaminases > 20N) connues, ceux ayant bénéficié d'une allogreffe ou d'une autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques et enfin ceux dont le traitement de la neutropénie fébrile n'avait pas été initié dans le service de pédiatrie de Brest.

Pour chaque épisode de neutropénie fébrile, une fiche de renseignements (annexe 4) était remplie. La pathologie, le statut du patient (découverte, rechute…), l'éventuelle chimiothérapie en cours, des informations sur l'épisode infectieux (hémogramme, examens

complémentaires, complications, durée de la fièvre, germes retrouvés), l'antibiothérapie utilisée en première ligne ainsi que celle utilisée en deuxième ligne si elle avait été modifiée, étaient relevés.

Afin d'évaluer l'efficacité du nouveau protocole, ces données étaient comparées à celles d'une cohorte historique. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes (séjour en hospitalisation pour neutropénie fébrile des enfants suivis en oncologie pédiatrique, pour une pathologie hématologique maligne ou une tumeur solide, au CHU de Brest). L'inclusion s'était faite, de façon rétrospective, du 1er août 2009 au 31 août 2014 grâce à une liste de patients fournie par l'équipe de codage des hospitalisations. La même fiche de renseignements était remplie pour chaque épisode de neutropénie fébrile. Les épisodes de neutropénie fébrile étaient traités selon un protocole utilisant une triple antibiothérapie (ceftriaxone (Rocéphine®) (100mg/kg/j IVD, maximum de 2g/j), vancomycine (Vancocine®) (VCM) (40mg/kg/j en IVC) et amikacine (Amiklin®) (AMK) (20mg/kg/j IVL)) en première intention, excepté pour les enfants n'ayant pas encore de voie veineuse centrale (VVC), ils ne recevaient pas de VCM.

Dans les 2 cohortes, les enfants recevaient une antibioprophylaxie anti-pneumocystis par Bactrim®.

Le nouveau protocole antibiotique était évalué sur le plan de son efficacité et de sa tolérance. Les critères de jugements principaux étaient définis par le succès ou l'échec de l'antibiothérapie utilisée. Les critères de jugements secondaires étaient définis par l'évaluation des complications et la durée des hospitalisations.

Sur le plan statistique, des tests de Fisher et de Chi^2 étaient utilisés afin de rechercher une différence entre les 2 groupes d'épisodes de neutropénie fébrile, le risque alpha était de

5% et le résultat significatif si le p était inférieur à 0,05, intervalle de confiance à 95%. Afin de comparer les médianes et les moyennes, nous avons utilisé un test de Mann-Whitney ou un test de Student, de la même façon le résultat était significatif si le p était inférieur à 0,05 avec un intervalle de confiance à 95%.

2.3 Définitions

La fièvre était définie par : une température supérieure ou égale à 38.4 °c une fois ou 38.2°c deux fois à 1 heure d'intervalle.

La neutropénie était définie par : un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 500/mm3 ou entre 500 et 1000/mm3 avec une diminution attendue inférieure à 500/mm3 dans les 24 à 48 heures.

Le succès de l'antibiothérapie utilisée était défini par : l'obtention de l'apyrexie 48h après le début de la prise en charge, la disparition des signes cliniques, la négativation des prélèvements microbiologiques positifs, l'absence de reprise de la fièvre dans les 15 jours suivant le début de l'épisode (alors que le traitement de l'épisode de neutropénie fébrile était toujours en cours), l'absence de récurrence de l'infection une semaine après l'arrêt du traitement et l'absence de modification de l'antibiothérapie initiale (10,11).

L'échec de l'antibiothérapie utilisée était défini par : la persistance de la fièvre à 48h de la prise en charge, l'absence de réponse clinique (persistance des symptômes), l'absence de négativation des prélèvements microbiologiques, la modification de l'antibiothérapie initiale, la récurrence de la fièvre ou de l'infection dans les 15 jours suivant le début de l'épisode (avant la fin du traitement de la neutropénie fébrile) ou dans la semaine après l'arrêt du traitement, le décès (1,11,12).

Infection documentée microbiologiquement (MDI) : isolement d'un micro-organisme dans un prélèvement bactériologique (9).

Infection documentée cliniquement (CDI) : foyer infectieux retrouvé à l'examen clinique et/ou lors d'examens radiologiques sans documentation microbiologique (9,11).

Fièvre d'origine inconnue (FUO) : absence de point d'appel clinique infectieux et absence de documentation bactériologique (9).

Bactériémie : isolement d'une bactérie dans le sang, une seule hémoculture était suffisante excepté pour *Staphylococcus coagulase négative* (2 hémocultures nécessaires) (9,11).

Colonisation de la VVC : croissance d'une bactérie pathogène, sur une hémoculture centrale, sans signe clinique d'infection et hémocultures périphériques stériles (consensus SRLF 2002).

Infection de la VVC bactériémique : bactériémie chez un patient porteur d'une VVC et hémocultures, périphérique et centrale, positives au même micro-organisme avec une différentielle de pousse entre les hémocultures centrale et périphérique. En faveur de la VVC : hémoculture centrale positive 120 minutes plus tôt que l'hémoculture prélevée simultanément en périphérie (ou rapport quantitatif > 5) (13,14).

Infection locale de la VVC non bactériémique : orifice d'entrée de la VVC purulent ou tunnelite et hémoculture sur VVC positive (13,14).

Infection générale de la VVC non bactériémique : régression des signes infectieux généraux dans les 48h suivant l'ablation de la VVC et culture de la VVC positive (13,14).

Protocoles de chimiothérapie de très haut risque : nécessité d'une hospitalisation en secteur protégé et neutropénie théorique attendue d'une durée supérieure ou égale à 15 jours. Exemple : chimiothérapies d'induction du protocole FRALLE 2000 B et T, chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë myéloblastique selon le protocole ELAM 02 (15,16) (The European Group for Blood and Marrow Transplantation, Handbook, European School of Haematology).

Protocoles de chimiothérapie de haut risque : neutropénie théorique attendue d'une durée comprise entre 7 et 14 jours. Exemple : chimiothérapie d'induction du protocole FRALLE 2000 A, chimiothérapies comme VEDA, COPDAM, VIDE, IGEV, ICE ou IVADo (17) (The European Group for Blood and Marrow Transplantation, Handbook, European School of Haematology).

Protocoles de chimiothérapie de bas risque : neutropénie théorique attendue d'une durée inférieure à 7 jours. Exemple : protocole SIOP LGG, SIOP 2001, FRALLE 2000 A, B ou T hormis les chimiothérapies d'induction (The European Group for Blood and Marrow Transplantation, Handbook, European School of Haematology).

3 Résultats

3.1 Epidémiologie bactérienne dans le service de pédiatrie du CHU de Brest

Sur la période de 10 ans analysée, on retrouvait 170 résultats bactériologiques positifs pour 80 patients au total. Vingt-trois bactéries différentes étaient retrouvées, 10 bactéries CG+ différentes et 13 bactéries BG- différentes. Réparties selon le schéma en annexe 3, figure 5. Il y avait 48,5% de BG- et 51,5% de CG+. Les BG- étaient représentés par 26,5% d'*Escherichia. Coli* (*E. Coli*), 10,5% de *Pseudomonas aeruginosa,* 9% de « autre BG-» et 2,5% d'*Enterobacter cloacae*. Le groupe « autre BG-» était composé de *Klebsiella* (*K.oxytoca* et *K.pneumoniae*), de *Proteus mirabilis,* de *Stenotrophomonas maltophilia* et de *Campylobacter jejuni*. Les CG+ étaient représentés par 30,5% de *Staphylococcus coagulase négative*, 9% d'entérocoques, 7% de *Staphylococcus aureus* et de 5% de streptocoques. Ont été retrouvés 2 genres d'entérocoques : *Enterococcus spp* et *Enterococcus faecalis* ; 4 genres de staphylocoques à coagulase négative : *S.epidermidis, S.hominis, S.saprophyticus* et d'autres espèces de staphylocoques à coagulase négative ; et 3 genres de streptocoques : *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* (1 seul sur 10 ans) et d'autres streptocoques alpha-hémolytiques.

3.1.1 Etude des antibiogrammes bactérie par bactérie

Bacilles Gram négatif

<u>*Pseudomonas aeruginosa*</u> : absence de différence significative entre les sensibilités au CEF versus TZC (p=0.6), ni entre TZC versus TN (p=0.7) (intervalle de confiance à 95%). Sensibilité à la TZC de 83,3%. Bonne sensibilité de *P.aeruginosa* aux antibiotiques pouvant être utilisés en monothérapie.

Escherichia. Coli : au nombre de 45 prélèvements positifs soit 26,5% du nombre total des prélèvements positifs.

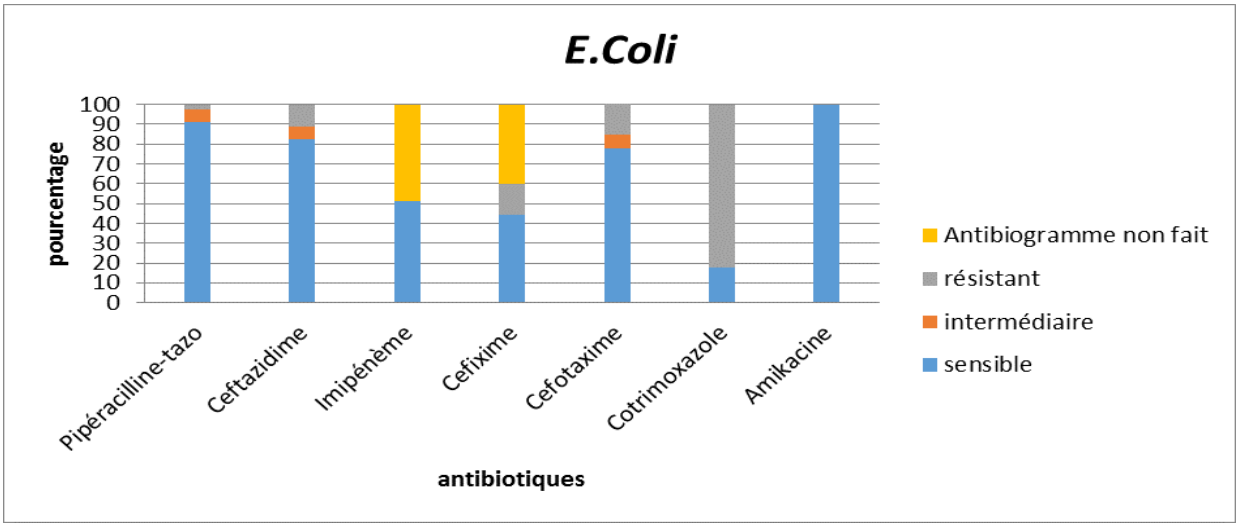

Figure 1 : sensibilité et résistance de *E. Coli.*

E. Coli : *Escherichia. Coli* ; pipéracilline-tazo : pipéracilline-tazobactam.

Pas de différence significative entre les sensibilités à la TZC versus CEF (p=0.2) (intervalle de confiance à 95%).

Enterobacter cloacae : au nombre de 4 prélèvements positifs soit 2,5% de l'ensemble des prélèvements positifs. Tous étaient sensibles à la TZC, au CEF, au céfotaxime (Claforan®), à la CFP, 50% de sensibilité au TN. Sensibilité à l'AMK de 100%.

Cocci Gram positifs

Staphylococcus aureus : la sensibilité à la TZC était de 92%. Ils ne présentaient aucune résistance à la VCM.

Staphylocoques à coagulase négative : au nombre de 52 prélèvements positifs soit 30,5% de l'ensemble des prélèvements positifs.

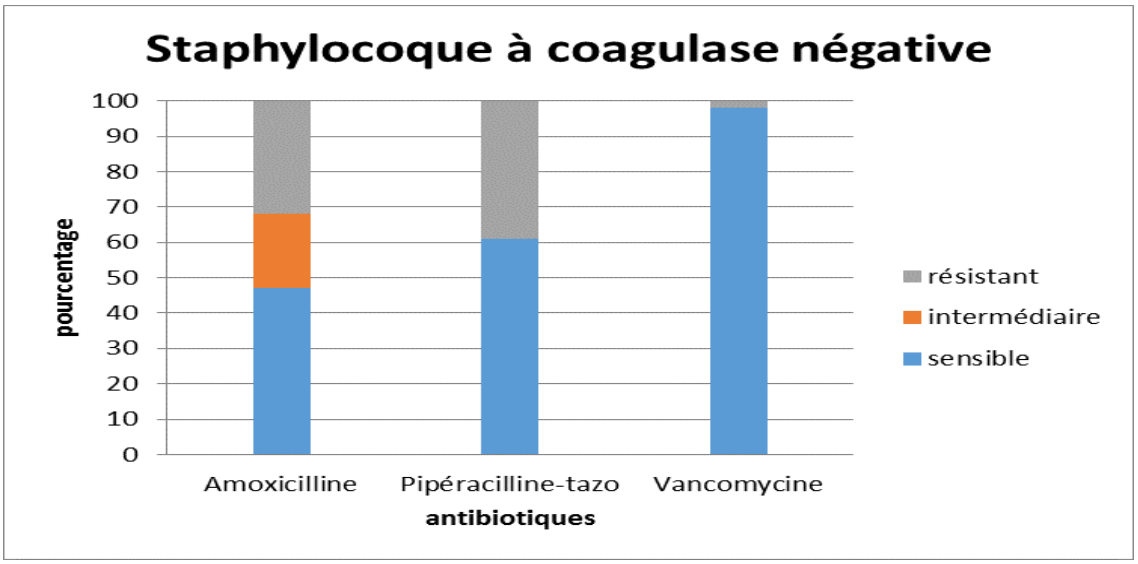

Figure 2 : sensibilité et résistance des staphylocoques.

Pipéracilline-tazo : pipéracilline-tazobactam.

Les staphylocoques sensibles à la TZC étaient des staphylocoques méticillino-sensibles, le taux était de 61%. Très peu de résistance à la VCM (surtout *Staphylococcus epidermidis).*

Streptocoques : *S.pneumoniae*, *S.alpha hémolytique* et *S.viridans*. Respectivement au nombre de 3, 4 et 1 prélèvements positifs. Soit 5% du nombre total de prélèvements positifs. On retrouvait une très bonne sensibilité des streptocoques que ce soit à la VCM ou à la TZC.

Entérocoques : *Enterococcus spp* et *Enterococcus faecalis*, respectivement au nombre de 9 et 6 prélèvements positifs, soit 9% du nombre total de prélèvements positifs. Très bonne sensibilité à la TZC (100%).

3.1.2 Sensibilité des différentes bactéries à la TZC

Toutes bactéries confondues, la sensibilité à la TZC était de 72%.

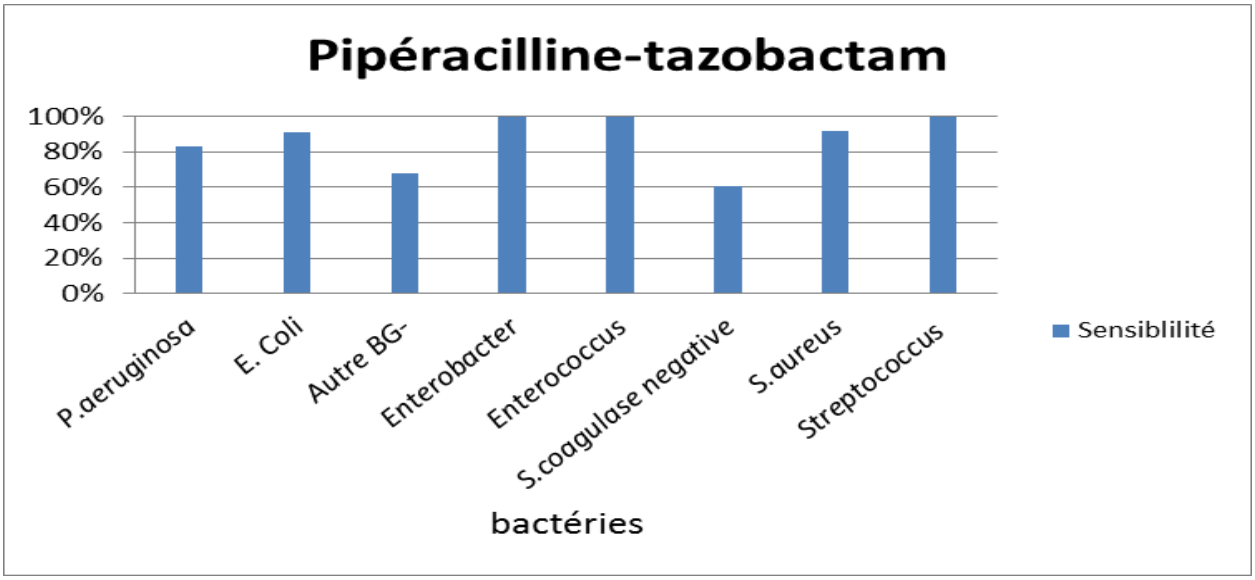

Figure 3 : Sensibilité des germes à la Tazocilline® dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest.

P.aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa* ; *E. Coli* : *Escherichia. Coli* ; BG- : bacille gram négatif ; *S.coagulase négative* : *Staphylococcus coagulase négative* ; *S.aureus* : *Staphylococcus aureus*.

3.1.3 Bactéries multi résistantes

Résistance des CG+ à la VCM : seul *Staphylococcus epidermidis* présentait une résistance, ces staphylocoques résistants représentaient 4% des staphylocoques totaux et 3% de tous les CG+. Pas de résistance des entérocoques ni des streptocoques à la VCM.

Résistance des BG- : les BLSE (enzymes produites par certaines bactéries pouvant les rendre résistantes à certains antibiotiques notamment les bêta-lactamines). Sur 45 prélèvements positifs à *E. Coli*, 9 étaient BLSE, soit 20% parmi *E. Coli*. On trouvait également 1 prélèvement à *Klebsiella pneumoniae* BLSE.

3.1.4 Evolution dans le temps

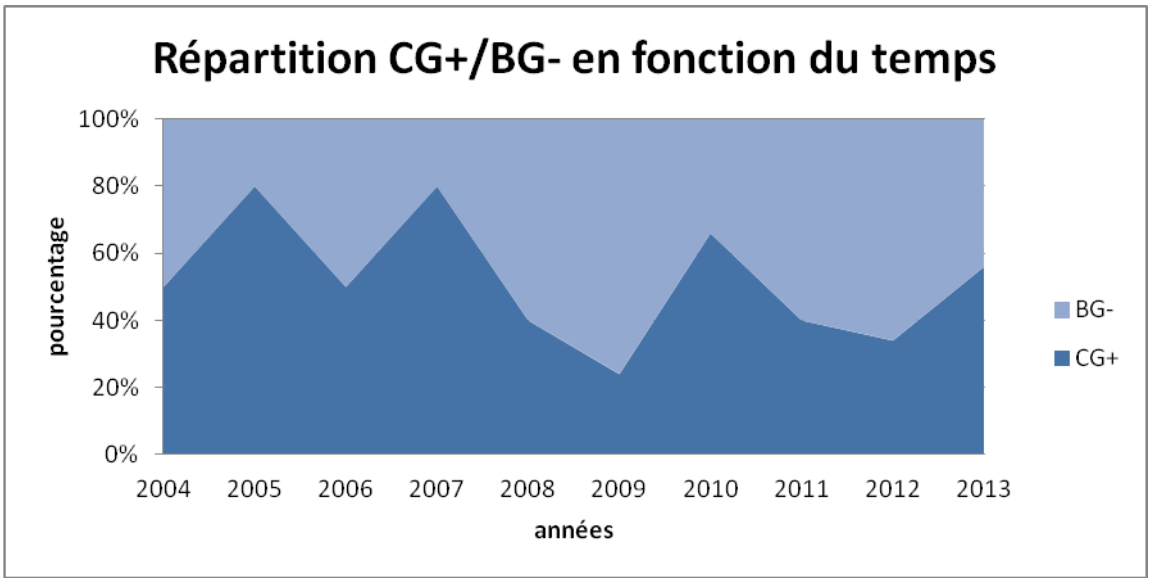

Figure 4 : évolution en fonction du temps de la proportion CG+/BG-.

BG- : bacilles gram négatifs ; CG+ : Cocci gram positifs.

Il n'y avait pas de tendance à une augmentation du nombre de CG+ avec les années, la répartition restait aléatoire entre CG+ et BG- d'une année à l'autre.

3.2 Evaluation du « nouveau protocole »

Afin d'évaluer le protocole d'antibiothérapie des neutropénies fébriles, nous avons donc comparé 2 groupes (« nouveau protocole » et « cohorte historique »), l'un traité selon le « nouveau protocole », l'autre selon les pratiques appliquées dans le service antérieurement.

Dans le groupe « nouveau protocole », 28 épisodes de neutropénie fébrile ont été inclus pour 21 enfants. La « cohorte historique » comptait 136 épisodes de neutropénie fébrile pour 55 enfants. Les caractéristiques de chaque groupe étaient présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et paracliniques des épisodes de neutropénie fébrile.

J : jours ; F : féminin ; M : masculin ; LA : leucémie aiguë ; TC : tumeur cérébrale ; RMS : rhabdomyosarcome ; TGM : tumeur germinale maligne ; UCNT : carcinome indifférencié du nasopharynx ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; CRP : protéine C réactive.

	Nouveau protocole		**Cohorte historique**		**P**
	(N=28)	%	(N=136)	%	
Age					0,5
Médian (années)	5 [2 ; 16]		7 [0,5 ; 18]		
< 5 ans	13	46	59	43	
Entre 5 et 10 ans	10	36	40	29	
> 10 ans	5	18	37	27	
Sexe F/M	15/13	54/46	40/96	29,5/70,5	**0,01**
Pathologies					**0,03**
LA	18	64	74	54	
Lymphome	3	11	9	7	
TC	5	18	8	6	
RMS	0	0	15	11	
Neuroblastome	0	0	14	10	
Ostéosarcome	0	0	5	4	
Sarcome d'Ewing	1	3	1	0,7	
TGM	0	0	2	1,5	
Carcinome	0	0	4	3	

	Nouveau protocole		**Cohorte historique**		
	(N=28)	%	(N=136)	%	
Néphroblastome	1	3	0	0	
Sarcome rénal	0	0	3	2	
UCNT	0	0	1	0,7	
Nombre de j médians entre chimiothérapie et hospitalisation	10 [1 ; 44]		10 [0 ; 23]		0,8
Nombre de j médians d'hospitalisation	13 [3 ; 60]		10 [3 ; 120]		0,3
Protocoles de chimiothérapie					0,4
Très haut risque	2	7	20	15	
Haut risque	14	50	52	38	
Bas risque	12	43	64	47	
Rechute	3	10	4	3	0,07
Découverte	10	36	25	18	0,06
Nombre médian de PNN (G/L)	0,13 [0 ; 0,5]		0 [0 ; 0,5]		**0,001**
Nombre médian de leucocytes (G/L)	1,2 [0,1 ; 49]		0,6 [0,1 ; 91]		**0,01**
Valeur médiane de la CRP (mg/L)	32 [0,1 ; 209]		30 [0,1 ; 340]		0,6
Durée médiane de la fièvre (j)	1 [1 ; 31]		1 [1 ; 60]		0,4

Sur le plan clinique, dans les 2 groupes, le plus souvent il s'agissait d'une fièvre isolée. Les autres signes cliniques prédominants étaient les signes digestifs, respiratoires ou cutanés. On notait deux épisodes de sepsis sévères dans le groupe « cohorte historique ».

Les 2 cohortes pouvaient être divisées en 3 groupes. Dans la cohorte « nouveau protocole », il y avait 28,5% d'infections documentées microbiologiquement (MDI), 3,5% d'infections documentées cliniquement (CDI) et 68% de fièvres d'origine inconnue (FUO). Dans la « cohorte historique », il y avait 23% de MDI, 6% de CDI et 71% de FUO. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,8).

Sur le plan biologique, dans le groupe « nouveau protocole », la médiane d'hémoglobine était de 8,4g/dl [3,3 ; 13,4] et la médiane de plaquettes était de 97G/L [5 ; 800]. La procalcitonine (PCT) n'avait été dosée que dans 39% des cas.

Pour la « cohorte historique », la médiane d'hémoglobine était de 8g/dl [5,4 ; 14], la médiane de plaquettes était de 51G/L [1 ; 994]. La PCT avait été dosée dans 18% des cas seulement. Il n'y avait pas de différence significative du nombre de plaquettes (p=0,1) ni de la quantité d'hémoglobine entre les deux groupes (p=0,2).

Sur le plan des examens complémentaires, pour la cohorte « nouveau protocole », au moins une hémoculture avait été réalisée dans 93% des épisodes de neutropénie fébrile, un ECBU dans 89% des épisodes, une coproculture dans 18% des épisodes et une recherche virologique (selle ou respiratoire) dans 28% des épisodes.

Pour la « cohorte historique », au moins une hémoculture était réalisée dans 98% des épisodes de neutropénie fébrile, un ECBU dans 95,5% des épisodes, une coproculture dans 33% des épisodes ainsi qu'une virologie des selles dans 34,5% des épisodes, une virologie respiratoire dans 19% des épisodes.

Deux radiographies pulmonaires avaient été réalisées dans la cohorte « nouveau protocole » versus 5 radiographies pulmonaires, 5 scanners thoraciques, 2 échographies abdominales et 2 scanners abdominaux dans la « cohorte historique ».

Sur le plan thérapeutique, sur 28 épisodes de neutropénie fébrile inclus dans le « nouveau protocole », 26 (93%) avaient été traités par TZC seule, 1 par CFP et VCM, 1 par TZC et VCM comme le prévoyait le protocole.

Sur 136 épisodes de neutropénie fébrile de la « cohorte historique », 73,5% avaient été traités par une trithérapie (ceftriaxone, AMK et VCM), 7%, soit 9 épisodes, par une antibiothérapie double ou triple comprenant du TN (TN associé à de la VCM et/ou AMK), 1,5% soit 2 épisodes, par une antibiothérapie triple comprenant du CEF. Les deux principales raisons retrouvées pour ne pas utiliser la trithérapie étaient du fait d'une colonisation connue du patient par un germe résistant (dans 43% des cas) ou d'un antécédent d'épisode de neutropénie fébrile compliqué. Les épisodes de neutropénie fébrile lors de la découverte de la pathologie tumorale étaient traités le plus souvent (80%) soit par ceftriaxone seule, ceftriaxone et/ou AMK et/ou VCM ou par de la TZC. En résumé, le protocole de trithérapie (ceftriaxone, AMK et VCM) n'était pas utilisé dans 26,5% des cas dont 14% car il s'agissait de découvertes et 8,5% car il y avait un antécédent de neutropénie fébrile compliquée ou une colonisation à un germe résistant, dans 4% des cas la raison n'avait pas été retrouvée ou cela dépendait de l'examen clinique.

Sur le plan des résultats bactériologiques, pour le « nouveau protocole », dans 25% des épisodes de neutropénie fébrile, soit 7 épisodes, au moins une hémoculture était revenue positive, 4 à *S.coagulase négative*, 1 à *E. Coli*, 1 à *S.aureus*, 1 à Candida et il y avait un ECBU positif à *E. Coli*. Sur ces 7 germes (Candida mis à part), 3 étaient sensibles à la TZC et 4 y étaient résistants. Trois épisodes de bactériémie à *S.coagulase négative* ont été considérés comme des infections bactériémiques de la VVC et un a nécessité le retrait de la VVC car les hémocultures restaient positives. Deux autres enfants ont bénéficié du retrait de leur VVC car il s'agissait d'infections à Cancida et *S.aureus.* Un épisode où une hémoculture était positive à *S.coagulase négative* a été considéré comme une contamination et non une bactériémie. Un enfant avait présenté une pneumocystose.

Pour la « cohorte historique », sur 5 ans, dans 14% des épisodes de neutropénie fébrile, soit 19 épisodes, au moins une hémoculture était revenue positive, il y avait 24 ECBU positifs soit un ECBU positif dans 17,5% des épisodes de neutropénie fébrile. Quatre coprocultures positives soit une coproculture positive dans 3% des épisodes de neutropénie fébrile. Il y avait 46 résultats bactériologiques positifs au total. Les coprocultures retrouvaient dans 100% des cas un *Clostridium difficile*. Les prélèvements virologiques (respiratoires et des selles) avaient mis en évidence 11 virus. Une candidémie hépatosplénique avait été mise en évidence par une biopsie hépatique. Parmi les hémocultures positives, 21% soit 4 hémocultures, l'étaient à *E. Coli*, 63% soit 12, à *S.coagulase négative*, 10,5% soit 2, à *Stenotrophomonas maltophilia* et 5% soit 1, à *Streptococcus mitis*. Parmi les ECBU positifs, 71% soit 17 ECBU l'étaient à *E. Coli*, 4% soit 1 à *P.aeruginosa*, 4% soit 1 à *Klebsiella*, 4% soit 1 à *S.aureus* et 16,5% soit 4 à *Enterococcus*. Un *P.aeruginosa* avait été retrouvé dans un épisode de cellulite de la fesse. Il y avait deux cas d'aspergillose pulmonaire probable (en accord avec la définition EORTC (18)) et un de pneumocystose. Cinquante-deux % des *E. Coli*, soit 11, étaient sensibles à la TZC, 33% étaient BLSE, 33% des *S.coagulase négative* soit 4 étaient sensibles à la TZC et 100% des entérocoques y étaient sensibles, ainsi que 50% des *P.aeruginosa*, tous les autres germes (2 streptocoques, 1 *S.aureus*, 1 klebsielle et 2 sténotrophomonas) y étaient sensibles. Ce qui donnait une sensibilité globale de 56,5% des germes à la TZC.

Sur le plan des complications, dans le groupe « nouveau protocole », perturbation du bilan hépatique dans 20% des cas (données manquantes seulement dans 7% des cas), aucune perturbation du fonctionnement rénal observée, 2 cas d'allergies et 1 décès (progression tumorale).

Perturbation du bilan hépatique dans 6,5% des cas dans la « cohorte historique » sachant que le bilan hépatique n'était pas fait dans 35% des cas, aucune perturbation du fonctionnement rénal n'avait été observée mais pas de vérification de la créatinine dans 30% des cas.

Nous relevions 5 cas d'allergies dans la « cohorte historique ». Les manifestations allergiques, dans les 2 groupes, étaient toujours à type d'urticaire isolé. Il n'y avait pas différence significative sur le nombre d'allergie entre les 2 cohortes (p=0,3).

Il y avait 12 cas d'échecs du « nouveau protocole » soit dans 43% des épisodes et 49 cas d'échecs dans la « cohorte historique » soit dans 36% des épisodes de neutropénie fébrile. Ces résultats n'étaient pas statistiquement différents (p=0,5). Parmi les 49 cas d'échecs dans la « cohorte historique », 47 étaient des épisodes de neutropénie fébrile traités par la trithérapie de ceftriaxone, AMK, VCM ou par une trithérapie comprenant du TN ou de la CFP.

Les causes d'échec dans le «nouveau protocole » étaient dans la majorité des cas attribuées soit à la persistance de la fièvre plus de 48h soit à la mise en évidence d'un staphylocoque dans un prélèvement bactériologique, ce qui entrainait la modification de l'antibiothérapie. Il y avait dans 75% des cas d'échec un ajout de VCM et donc l'utilisation de VCM dans 32% des épisodes de neutropénie fébrile de la cohorte « nouveau protocole ». L'antibiothérapie pouvait ensuite être modifiée par le remplacement de la TZC par du TN dans 41,5% des cas d'échec. Sur les 28 épisodes de neutropénie fébrile inclus dans le « nouveau protocole », du TN était prescrit dans 18% des cas en seconde ligne de traitement.

Dans la « cohorte historique », la cause principale d'échec était la persistance de la fièvre plus de 48h ou la récurrence de la fièvre (dans 90% des cas), les autres causes d'échec

étaient la modification de l'antibiothérapie afin de l'adapter aux prélèvements bactériologiques positifs ou à l'examen clinique. L'antibiothérapie était modifiée pour du TN dans 67% des cas d'échec et pour du CEF dans 20,5% des cas d'échec. Dans 6% des cas d'échec, l'antibiothérapie n'avait pas été modifiée car les patients étaient déjà traités par du TN. Sur les 136 épisodes de neutropénie fébrile inclus dans la « cohorte historique », du TN était prescrit dans 24% des cas en seconde ligne de traitement.

Le « nouveau protocole » avait été bien suivi (dans 100% des cas) en ce qui concernait l'antibiothérapie initiale à mettre en place ainsi que, en ce qui concernait la modification secondaire de l'antibiothérapie (dans 82% des cas).

Sur le plan économique, la durée d'hospitalisation était comparable dans les deux groupes et ne dépendait pas de l'antibiothérapie utilisée puisque la sortie dépendait de l'augmentation des PNN au-delà de 500/mm³. Ce paramètre ne modifiait donc pas l'évaluation économique. Le coût moyen d'un jour d'antibiothérapie pour un enfant de 20kg était de 9,1 +/- 7,01 euros/jour pour le « nouveau protocole » et de 13,1 +/- 10,89 euros/jour pour l'ancien protocole (en prenant en compte les modifications d'antibiotiques possibles). Même si il semblait y avoir une tendance en faveur du « nouveau protocole », elle n'était pas significative puisque p était égal à 0,08. Si l'on faisait ensuite une simulation, en calculant et en comparant le coût d'une journée d'antibiotiques pour un enfant de 20 kg, à partir des 100 épisodes de neutropénie fébrile traités d'emblée par la trithérapie (ceftriaxone + AMK + VCM) dans la « cohorte historique » (en prenant en compte les modifications d'antibiothérapie éventuelles) et à partir des 26 épisodes traités par TZC dans la cohorte « nouveau protocole » (en prenant en compte l'ajout de VCM et les modifications possibles de l'antibiothérapie), on pouvait conclure que le « nouveau protocole » semblait toujours

coûter moins cher que celui de la « cohorte historique » (ancien protocole : 1912 euros pour 100 épisodes ; « nouveau protocole » 770 euros pour 100 épisodes).

4 Discussion

4.1 Efficacité et tolérance du « nouveau protocole »

La TZC a été choisie comme antibiotique à utiliser, en monothérapie, en première intention dans les épisodes de neutropénie fébrile. Plusieurs raisons motivent ce choix. Les seuls avis donnés chez l'enfant pour le traitement antibiotique des épisodes de neutropénie fébrile sont ceux donnés par le groupe d'experts en 2012 (5), communiqués à l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en 2013 (19).

Les propositions faites sont : une monothérapie par CFP, TZC ou carbapénèmes (TN ou MP). La TZC est sans doute l'antibiotique sur lequel nous avons le moins de connaissances et cela surtout chez l'enfant (1). Il s'agit d'un antibiotique à large spectre, qui a l'avantage d'être actif sur beaucoup de BG- notamment *Pseudomonas aeruginosa*, d'avoir une activité anti BLSE, et d'être aussi actif sur plusieurs CG+ (10,11).

L'étude de l'épidémiologie bactérienne du service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest montre une sensibilité correcte des BG- ainsi que des CG+ à la TZC. Le protocole prévoit une prescription d'aminoside et/ou d'un glycopeptide selon des critères, comme le recommandait le comité d'experts (5). La posologie de la TZC n'est par contre pas consensuelle et beaucoup de posologies différentes sont retrouvées dans les études (exemple : posologie de pipéracilline, 90mg/kg 4 fois par jour (11), 90mg/kg 3 fois par jour (10), 80mg/kg 3 fois par jour (20)). La posologie la plus souvent utilisée est pipéracilline 80mg/kg / tazobactam 10mg/kg 4 fois par jour (9). C'est pour cela qu'elle a été choisie pour le nouveau protocole.

Le résultat principal de l'étude est que le « nouveau protocole » (TZC en monothérapie, prescription d'aminoside et/ou de glycopeptide conditionnelle) est aussi

efficace que l'ancien, soit qu'une trithérapie par ceftriaxone, AMK et VCM. On ne montre pas de différence du nombre d'échecs entre les deux prises en charge. La tolérance semble également équivalente, puisqu'il n'y a pas de différence sur le nombre d'allergie ou d'insuffisance rénale, par contre la tolérance hépatique n'est pas évaluable au vu du nombre de données manquantes. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative de la durée d'hospitalisation. Il faut bien sûr interpréter ces résultats de façon prudente du fait des petites cohortes.

La bibliographie concernant l'antibiothérapie des épisodes de neutropénie fébrile est vaste. Il n'a pourtant pas été retrouvé d'étude similaire à celle-ci, comparant une monothérapie à une trithérapie comportant de la ceftriaxone. Un article de 2003 (21), comparant une antibiothérapie par ceftriaxone et gentamicine à la TZC, sur une cohorte d'adultes traités pour une pathologie hématologique maligne, montre une meilleure efficacité de la TZC ainsi qu'un coût moindre, tout comme nous pouvons l'observer. Un autre article de Borbolla et al compare la CFP à une bithérapie par ceftriaxone et AMK, ils ne montrent, cette fois, pas de différence d'efficacité entre les 2 traitements (22). Plusieurs autres articles comparent des combinaisons de traitements par ceftriaxone mais jamais à une monothérapie (23).

Une Cochrane de 2014 (24), évaluant l'utilisation des glycopeptides dans le traitement des neutropénies fébriles (population adulte et enfant confondue), ne montre pas de différence de mortalité qu'on utilise ou pas des glycopeptides en première intention, par contre elle montre qu'il y a davantage de modifications de l'antibiothérapie initiale lorsque les glycopeptides ne sont pas utilisés d'emblée. Le plus souvent l'antibiothérapie initiale est modifiée pour persistance de la fièvre par l'ajout d'un glycopeptide, 3 études rapportent des

fréquences d'ajout de glycopeptides à une antibiothérapie initiale de 28, 26 et 31% (25), ce qui est très proche de ce que l'on observe (32%).

Une autre Cochrane de 2013, évaluant l'intérêt de l'ajout d'un aminoside à une bêta-lactamine lors de la prise en charge d'épisodes de neutropénies fébriles (population adulte et enfant confondue), dans 71 articles (12), montre qu'il y a davantage d'effets secondaires lors de la bithérapie (bêta-lactamine et aminoside) versus la monothérapie notamment sur le plan rénal, il y a également davantage d'arrêts de traitement pour effets secondaires dans le groupe bithérapie.

Dans la Cochrane de 2014, évaluant l'intérêt d'un glycopeptide dans le traitement des neutropénies fébriles, ils montrent un taux d'effets secondaires également supérieur lors de l'utilisation de glycopeptides et plusieurs études prouvent que l'utilisation de VCM entraine l'apparition de résistances notamment des entérocoques et staphylocoques (24). Dans notre étude, il était difficile de conclure sur le plan des complications du fait des trop petites cohortes, les résultats n'étaient pas significatifs et il y avait beaucoup de données manquantes (toxicité hépatique).

Un article d'Uygun et al comparant l'efficacité de la TZC versus la CFP, sur une population d'enfants, aux mêmes posologies que dans notre étude, montre un taux de 7,7% de rash cutanés allergiques avec la TZC, nous observons le même taux soit 7% (26).

Concernant la durée d'hospitalisation, notre étude ne retrouve pas de différence entre les 2 groupes, sachant qu'une différence n'est pas attendue puisque la durée d'hospitalisation est essentiellement déterminée par la sortie d'aplasie. Dans la Cochrane de 2013 (12), 4 études s'intéressent à la durée d'hospitalisation et ne montrent pas de différence entre la

monothérapie et la bithérapie. Trois études sur 4 retrouvent des durées médianes d'hospitalisations proches de ce que l'on observe à savoir entre 8 et 13 jours (12).

Il avait été décidé d'exclure les patients auto ou allogreffés du fait qu'ils ne sont pas traités dans le service (pris en charge le plus souvent au CHU de Rennes) et que le risque infectieux notamment fongique n'est pas le même que lors de chimiothérapies conventionnelles. D'ailleurs les études différencient fréquemment ces deux populations de patients (traités par chimiothérapie conventionnelles et auto ou allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques) et étudient séparément les patients atteints de pathologiques hématologiques malignes des autres (11,27).

D'un article à l'autre, les critères de succès et d'échec des antibiothérapies étudiées peuvent différer. Par exemple, réponse clinique et/ou microbiologique seules (28), avec ou sans modification du traitement initial (9) pour définir le succès, ou encore l'échec peut être défini comme la persistance de la fièvre avec ou sans modification de l'antibiothérapie (9), la persistance d'une bactériémie plus de 24h ou de la fièvre plus de 5 jours (28). Nous avons choisi de les définir comme expliqué plus haut afin d'être les plus exigeants possible envers le nouveau protocole. Très peu d'études fixent un temps donné nécessitant la disparition de la fièvre afin de définir le succès, l'apyrexie après 48h de traitement avait été choisie car le protocole utilisé dans la « cohorte historique » prévoyait une modification de l'antibiothérapie à ce moment. Cela permettait d'avoir 2 groupes plus homogènes.

Trois articles d'Uygun, de Corapcioglu et de Zengin et al (9,11,26), étudiant une population pédiatrique traitée pour un cancer, utilisant des critères de succès proches des nôtres et les mêmes posologies de TZC, montrent des taux de succès de la TZC en monothérapie respectivement de 60%, 56% et 45,9%, ce qui est très proche de ce que l'on

observe (57%). L'article de Zengin (11) montre un taux de succès légèrement inférieur sans doute du fait d'une population d'enfants exclusivement traités pour une leucémie aiguë et donc à plus haut risque infectieux.

Dans les articles d'Uygun et de Zengin (11,26), les taux de MDI, CDI et FUO sont relativement comparables aux nôtres (31,5%/31,9%, 12%/2,1%, 55%,66%). Le taux moyen le plus souvent retrouvé de MDI est de 30%, ce qui est proche de ce que l'on observe (The European Group for Blood and Marrow Transplantation, Handbook, European School of Haematology).

Les différentes études sont à comparer de façon prudente du fait des différences d'épidémiologies bactériennes ainsi que des multiples possibilités de définir le succès et l'échec des traitements testés.

4.2 Arrêt de l'utilisation des aminosides en première intention

Cela fait déjà plus de 10 ans que des articles paraissent quant à la possibilité de ne pas utiliser d'aminoside en première intention dans le traitement d'un épisode de neutropénie fébrile chez l'enfant. Jusque dans les années 2000, la combinaison bêta-lactamine (active sur *P.aeruginosa*) et aminoside était considérée comme le standard dans le traitement des neutropénies fébriles (28), même si des études dans les années 90 commençaient à proposer une monothérapie, celles-ci présentaient trop de biais et de limites.

Dès 2002, de nombreuses études ont déjà traité le sujet et une méta analyse parait dans THE LANCET (8). Seulement 4 études chez l'enfant sur les 29 répertoriées et aucune ne proposait la TZC seule. La monothérapie (active sur *Pseudomonas aeruginosa*) était équivalente à une combinaison avec un aminoside. La raison principale pouvant soutenir

l'utilisation d'un aminoside est l'effet synergique entrainant un potentiel bactéricide plus important et une meilleure réponse clinique (8).

Une des premières études comparant la TZC en monothérapie à la TZC associée à l'AMK chez l'enfant à haut risque infectieux, est publiée en 2011 (11). Il s'agit d'une étude prospective randomisée, se déroulant aux Etats Unis. Aucune différence n'est observée entre les deux bras de traitement en ce qui concerne l'analyse sur la diminution de la fièvre, la fréquence de modification du traitement empirique ou l'efficacité du traitement.

En 2012, les avis d'experts (5) chez l'enfant préconisent une double antibiothérapie avec ajout d'un second antibiotique anti BG- (comme l'AMK) seulement si : instabilité hémodynamique, infection à germe résistant suspectée ou dans les centres présentant un fort taux de résistance.

4.3 Arrêt de prescription d'un glycopeptide en première intention

En 2005, une méta analyse (29) regroupe 14 études randomisées, contrôlées, s'intéressant au rôle des glycopeptides dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile. Les conclusions en sont qu'un traitement empirique comprenant un glycopeptide permet de diminuer la fréquence de modifications du traitement initial, néanmoins il n'y a aucune différence sur la mortalité ni sur la défervescence de la fièvre, par contre le groupe avec glycopeptide présente un taux plus élevé de néphrotoxicité. Ils concluent donc qu'il n'y a pas d'intérêt à utiliser de façon systématique en première intention les glycopeptides.

Une seconde méta analyse tire les mêmes conclusions, même chez les patients chez qui une bactérie CG+ est mise en évidence, il n'y a pas de différence de mortalité que l'on traite par un glycopeptide ou non en empirique. Il n'y a de différence que sur *Streptococcus*

viridans, mais il n'a été retrouvé qu'une fois en 10 ans dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest (30).

Enfin la Cochrane 2014 (24), conclut de la même façon, pas d'indication à un glycopeptide en première intention dans le traitement de la neutropénie fébrile des patients traités pour un cancer. Toutes ces études reposent essentiellement sur des données chez l'adulte ou sur des cohortes adultes et enfants confondus.

Les avis d'experts pédiatriques (5) concluent : même si la prescription de VCM initialement permet un taux de modifications de l'antibiothérapie moins élevé elle n'est pas recommandée en première intention. Néanmoins une surveillance épidémiologique des centres est nécessaire et l'antibiothérapie doit être revue régulièrement à la lumière de l'évolution des résistances bactériennes.

4.4 La prescription d'une monothérapie

Les recommandations de la société américaine des maladies infectieuses (IDSA) publiées en 2002, affirment la possibilité d'utiliser en monothérapie : CEF, CFP ou carbapénème (imipénème ou méropénème) dans le traitement des épisodes de neutropénies fébriles post-chimiothérapie.

Jusque-là peu d'études se sont intéressées à la TZC. Pourtant, cet antibiotique offre plusieurs avantages : diminution des effets secondaires surtout néphrotoxicité, coût moindre, administration plus facile, moins de risques d'erreurs pour la prescription, action anti-pyocianique, contre les germes anaérobies et plusieurs CG+, moins de risques de développement de résistances grâce à l'inhibiteur (11). Chez l'enfant, il n'y a que très récemment des avis d'experts proposant une monothérapie (5) et seulement 3 études ont évalué la TZC en monothérapie chez l'enfant ces dernières années (3).

Une étude publiée en 2009, montre qu'une monothérapie est acceptable chez l'enfant (26). Puis il est démontré qu'il n'y a aucune différence d'efficacité entre une pénicilline active sur *Pseudomonas aeruginosa* et une carbapénème (3).

Une autre étude randomisée, multicentrique prouve la non-infériorité de la TZC par rapport à une céphalosporine comme la CFP (27) même chez des patients à haut risque infectieux.

La première étude randomisée, contrôlée, évaluant la TZC en monothérapie versus un autre antibiotique en monothérapie, chez l'enfant, a été publiée en 2006 (9), tumeurs solides et hémopathies malignes confondues, elle ne montrait aucune différence significative entre la TZC et la CFP tant sur la diminution de la fièvre que sur la fréquence de modification du traitement. Des études ont depuis renforcé cette hypothèse chez des enfants à haut risque infectieux (26).

En 2012, le comité d'experts pédiatrique (5) propose l'utilisation d'une monothérapie active sur *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que sur *Streptococcus viridans*, par carbapénème, CFP ou TZC. Une escalade thérapeutique avec ajout d'un antibiotique couvrant les BG-résistants, les CG+ résistants, les anaérobies ainsi que les champignons et les virus chez l'enfant, doit être mise en place devant l'apparition d'une instabilité clinique.

4.5 Epidémiologie bactérienne

Plusieurs études tendent à montrer une augmentation de la proportion des CG+ par rapport aux BG- ces dernières années (24,29,30). Sur 10 ans à Brest, on ne peut tirer une telle conclusion. Cette augmentation des CG+ peut s'expliquer par l'augmentation de l'utilisation de VVC ainsi que par l'intensification des traitements qui augmente la fréquence et la gravité

des mucites (24). *S.coagulase négative* et *S.aureus* sont les micro-organismes prédominants tout comme le montre l'épidémiologie bactérienne du service brestois (17).

Un article Américain de Zengin et al rapporte, sur 72 épisodes de neutropénies fébriles, 30 bactéries, 53% CG+ et 46% BG-, retrouvant quasiment les mêmes résultats bactériologiques que nous. En 2008, leurs statistiques rapportaient une sensibilité moyenne à la TZC de 54% (11). Dans le service de pédiatrie spécialisée de Brest le taux moyen de sensibilité à la TZC est de 72%. Les deux études diffèrent par la taille des cohortes et par les populations incluses.

Une autre étude mais cette fois à Singapour, de Hamidah et al, en 2008 également, retrouve 27% de CG+ et 73% de BG- (10) sur 40 bactéries étudiées. La sensibilité moyenne à la TZC est de 91%. Leur épidémiologie est très différente de celle observée à Brest puisqu'elle se compose de 21% d'*E. Coli*, 20% de *S.aureus* et seulement 1% de *Pseudomonas aeruginosa* alors qu'à Brest, *Pseudomonas aeruginosa* représentent 10% des bactéries totales et 22% des BG- et *S.aureus* 7% des bactéries totales.

Dans notre étude, 20% des *E. Coli* sont BLSE et les BLSE représentent donc 12% des BG-, ce qui est un taux élevé mais sachant que ces données sont tirées d'une cohorte de patients fragiles, ayant été fréquemment traités par des antibiotiques. Par contre, *Streptococcus viridans* est sensible à la TZC mais il ne s'agit que d'un résultat. Dans l'étude américaine de Zengin et al, ils n'isolent que 1% de BLSE et ne montrent pas de résistance des CG+ aux glycopeptides (11), ce qui est étonnant étant donné la population fragile sur laquelle ils travaillent. Le bulletin épidémiologique français de 2012 (31) montre qu'en 2010 il y avait 6% de souches BLSE dans les bactériémies à *E. Coli*, ce chiffre ayant augmenté depuis 2005. Au contraire de notre étude et de celle de Zengin, ils ne s'intéressaient qu'aux bactériémies et

à une population différente de patients. De la même façon en Europe, la proportion de résistance aux céphalosporines de 3ème génération chez *E. Coli* a augmenté dans tous les pays (31). Un article de « the American Society of Hematology » rapporte également une résistance de 8,3% de *P.aeruginosa* au TN, ainsi qu'une résistance de 10 à 21% des entérobactéries au CEF ou à la TZC (17).

En conclusion, on peut affirmer que chaque centre a une épidémiologie bactérienne qui lui est propre, on note que dans la plupart des articles le taux de bactéries multi résistantes reste faible mais est en augmentation. Il est donc très important d'adapter l'antibiothérapie à l'épidémiologie du centre dans lequel on l'applique. Cela peut aussi expliquer pourquoi il est si difficile d'uniformiser les pratiques.

4.6 Utilisation d'une échelle de risque

Peu d'études ont déjà été publiées sur ce sujet, peu d'échelles de risque ont déjà été validées chez l'enfant et selon les résultats d'une enquête française (32) peu de CHU utilisent une telle stratification. De plus, la meilleure échelle de risques validée chez l'adulte n'est pas utilisable chez l'enfant (7).

L'algorithme du second consensus de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) différencie des patients à bas et à haut risque mais seulement selon la durée de la fièvre et la profondeur de la neutropénie et non sur les comorbidités ou la pathologie…(6). Le problème est que selon les études, les facteurs de risque mis en évidence ne sont pas les mêmes. Du nombre absolu de globules blancs, au nombre absolu de monocytes, de l'âge inférieur à 1 an ou 5 ans, du type de pathologie au type de chimiothérapie, il est souvent difficile de faire la part des choses. 23 variables différentes sont retrouvées dans 12 articles différents (33), tous ayant pour objectif la mise en place de règles décisionnelles basées sur les facteurs de risque.

D'autres études sont donc nécessaires afin de réfléchir à une échelle de risque permettant la mise en œuvre de traitements différents selon que le patient est à haut ou à bas risque, en toute sécurité.

4.7 Les dernières recommandations

Les recommandations de l'IDSA 2010 proposent une monothérapie par CFP, TZC ou carbapénème. Un glycopeptide n'est recommandé qu'en cas d'infection de la VVC, de la peau ou des tissus sous-cutanés, d'une pneumopathie ou d'une instabilité hémodynamique. Une fièvre inexpliquée, persistante chez un patient stable ne doit pas entrainer une modification de l'antibiothérapie initiale. L'ajout d'un traitement antifongique est à envisager après 4 à 7 jours de fièvre.

Les recommandations de l'ECIL4 (*European Conference on Infections in Leukemia*), se basant sur des études réalisées chez l'adulte mais aussi quelques-unes chez l'enfant, propose une monothérapie par CEF, CFP ou TZC mais pas de carbapénème en première intention. De la même façon, si la fièvre persiste, qu'aucun résultat bactériologique n'est positif, que le patient est stable et l'examen clinique inchangé, il n'est pas recommandé de modifier l'antibiothérapie initiale. Aucune étude n'a montré de bénéfice à ajouter de la VCM devant une fièvre persistante chez le patient neutropénique pourtant il s'agit d'une pratique encore largement utilisée (25). L'addition de VCM ne réduit pas le taux de mortalité et ne diminue pas la durée de la fièvre (25). Elle n'est pas recommandée par le comité d'experts pédiatriques non plus (5) sauf en cas de dégradation clinique ou d'isolement d'un germe résistant. De plus, l'ECIL4 propose que dans les épisodes de neutropénies fébriles classés FUO, chez un patient stable et apyrétique depuis 48h, il y ait un arrêt des antibiotiques.

4.8 Biais et limites

La limite la plus importante de cette étude est le fait de n'avoir qu'une très petite cohorte incluse de façon prospective. Cela explique d'ailleurs, sans doute, les différences que l'on observe entre les 2 groupes quant aux sexes, aux pathologies, au nombre de PNN et de leucocytes. Les 2 cohortes ne sont pas comparables, ce qui constitue également un biais notamment pour ce qui est du nombre de PNN puisque certaines études ont montré qu'il s'agit d'un facteur de risque des épisodes de neutropénie fébrile (6). Une autre limite découlant du faible nombre d'épisodes de neutropénie fébrile inclus est le fait que nous n'avons pas calculé d'effectif nécessaire puisque nous savions que nous n'aurions pas la possibilité de l'assurer.

Le fait d'inclure plusieurs fois les mêmes enfants peut également constituer un biais mais cela permet d'augmenter la cohorte et quasiment toutes les études portant sur les neutropénies fébriles procèdent de cette manière, comme il s'agit de pathologies rares.

Enfin, un autre biais est que tous les épisodes de neutropénie fébrile de la « cohorte historique » n'étaient pas traités de la même façon mais la grande majorité des patients recevaient une antibiothérapie dont le spectre était au moins aussi large que celui de la TZC. Seulement 7% (soit 10) des patients étaient traités par une bithérapie comportant de la ceftriaxone (Rocéphine®) et 1,5% (soit 2) par une monothérapie de ceftriaxone.

5 Conclusion

L'antibiothérapie de la neutropénie fébrile des patients atteints d'une pathologie maligne a beaucoup évolué ces dernières années et pose encore question. De la bi voire trithérapie antibiotique, empirique, les recommandations favorisent maintenant la monothérapie. Il est étonnant de voir le nombre important d'études évaluant une monothérapie et cela depuis plus de 20 ans en comparaison au nombre de centres qui pratiquent effectivement cette monothérapie. Pourtant l'émergence de résistances bactériennes nous oblige à essayer de diminuer et à réfléchir davantage nos prescriptions antibiotiques et cela même chez des patients fragiles.

Chez l'enfant, les recommandations sont moins clairement exposées que chez l'adulte et malgré de nombreuses études de bonne qualité les pratiques évoluent peu et encore beaucoup utilisent des bi voir des tri-antibiothérapies. Ce travail met en évidence les disparités de pratiques dans les différents centres prenant en charge des épisodes de neutropénie fébrile et les problèmes que pose l'uniformisation des pratiques. Il montre également la possibilité de traiter de façon efficace et sécure les épisodes infectieux des enfants atteints de pathologies malignes par une monothérapie antibiotique, par TZC. Le plus important reste de toujours s'intéresser à l'épidémiologie bactérienne du centre dans lequel on applique une antibiothérapie. Néanmoins, la prise en compte de facteurs de risque pourrait être une piste tout aussi intéressante pour aider à la prise en charge de ces patients fragiles.

L'application d'une monothérapie est une modification importante dans la prise en charge des patients mais il reste encore difficile d'appliquer toutes les recommandations faites (ECIL4, IDSA).

6 Annexes

Annexe 1

Tableau 2 : antibiothérapies utilisées dans les différents centres d'oncologie pédiatrique du Grand Ouest.

CHU : centre hospitalier universitaire ; AMK : amikacine ; VCM : vancomycine ; TZC : pipéracilline-tazobactam ; CEF : ceftazidime.

CHU	**Bêta-lactamine** *Posologie*	**Aminoside** *Posologie*	**Glycopeptide** *Posologie*
Angers	TZC *300mg/kg/j en continu*		
Brest	Ceftriaxone *100mg/kg/j*	AMK *20mg/kg/j*	VCM *40mg/kg/j en continu*
Caen	TZC 80mg/kg/6h	AMK 7,5mg/kg/12h	
Nantes	CEF *100mg/kg/j en 3 fois*	VCM *10mg/kg/6h*	
Rennes (enfants déjà suivis)	CEF *50mg/kg/8h*	AMK *7,5mg/kg/12h*	
Rennes (enfants non suivis)	TZC *80mg/kg/6h*	AMK *7,5mg/kg/12h*	
Tours	TZC *300mg/kg/j en 3 fois*	Gentamicine *3mg/kg/j*	
Poitiers	CEF *50mg/kg/8h*	VCM *10mg/kg/6h*	

Annexe 2

APLASIE FEBRILE

Définition

Leucocytes < 1000/mm^3 ou Polynucléaires Neutrophiles < 500/mm^3 et Temp. ≥ 38°4C (si ≥ 38°2C : recontrôler 1h après sans paracétamol et si confirmé = aplasie fébrile)

Neutropénie fébrile = danger potentiel pour l'enfant : peut évoluer rapidement vers un état infectieux grave et nécessite des mesures thérapeutiques rapides et efficaces.

Les questions à se poser :

- Evolution prévisible de cette neutropénie ?
  - origine (post-chimiothérapie?)
  - durée prévisible (si post-chimio hémato>tumeur solide)
- Tolérance immédiate ? Rechercher des signes de gravité associés : frissons, état de choc, ...
- Foyer infectieux clinique? Cathéter, cavité buccale (mucite>grade2), périnée, signes digestifs, pulmonaires, neurologiques. Les foyers sont souvent masqués par l'absence de polynucléaires donc l'absence de collection purulente.
- Antécédents infectieux de l'enfant ? Utiliser le fichier « transmissions onco » dans favori réseau - pédiatrie – privé - autres dossiers - cancéro-hémato ou sortir le dossier et rechercher dans les courriers la notion d'infection documentée dans les antécédents

Examens complémentaires systématiques

Bactériologie : 2 séries d'hémocultures (aérobie + anaérobie) en centrale, ECBU, prélèvement au niveau de tout site suspect d'infection.

NFS plaquettes, RAI ; CRP ; PCT ; TP, TCA, fibrine, transaminases

Ionogramme sérique, urée, créatininémie, glycémie, protidémie, Calcémie

Examens complémentaires à discuter :

Coproculture, écouvillon nez-gorge-oreille-langue : si hémato et/ou clinique +

Radiographie de thorax : si point d'appel clinique

PL : si point d'appel clinique, indication large avant 1 an.

Hospitalisation systématique et antibiothérapie précoce à large spectre :

-Tazocilline® (pipé 80mg/kg et tazo 10mg/kg 4x/j) en monothérapie

-**SI** signe de gravité (instabilité hémodynamique, trouble de la conscience, détresse respiratoire aiguë).

Amiklin® : 20 mg/kg/24H, en 1 injection IV de 30 min, dans 20 ml de SG5%

-**SI** porte d'entrée cutanée, pulmonaire (PFLA à la RP), cathéter central douteux, mucite grade>2, articulaire, colonisation connue à SARM, instabilité hémodynamique

Vancocine® : 40 mg/kg/24H, en IV continue, dilué dans la perfusion

-**SI** fièvre persistante à 72h ajout de vancomycine

à 120h ajout d'Ambisome® 3 mg/kg/j IV sur 30min.

Critères d'exclusion :

allergie

antibiothérapie IV dans les 4 jours précédents

insuffisance rénale (clairance calculée inf à 40ml/min) et/ou hépatique transa>20 fois Nle

allogreffe/autogreffe

Une atteinte clinique ou un antécédent infectieux peuvent faire discuter le choix de l'antibiothérapie de première intention soit pour associer un autre antibiotique (par ex. Flagyl® en cas de cellulite périnéale).

Si besoin contacter l'onco-pédiatre d'astreinte selon le planning de permanence (bureau médical).

Annexe 3

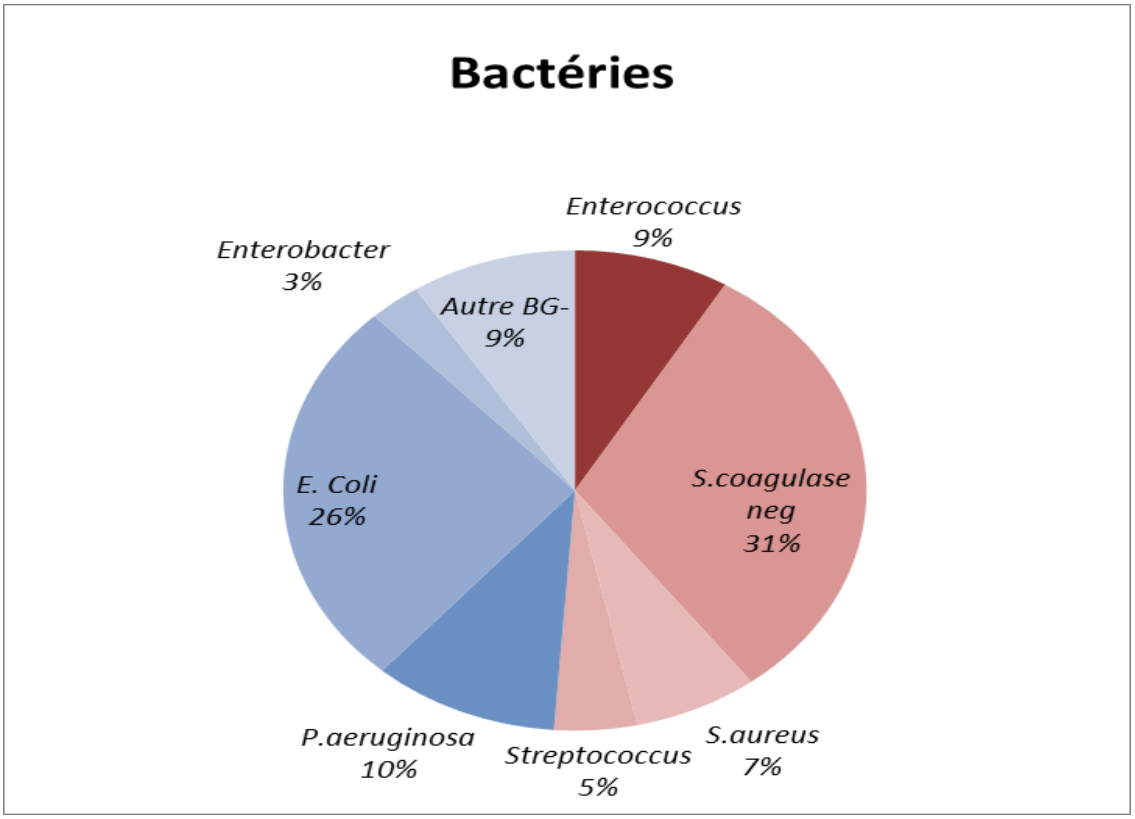

Figure 5 : répartition des bactéries retrouvées dans le service de pédiatrie spécialisée du CHU de Brest sur une période de 10 ans.

E. Coli : *Escherichia. Coli* ; *P.aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ; *S.aureus* : *Staphylococcus aureus* ; *S.coagulase neg* : *Staphylococcus coagulase négative* ; BG- : bacille gram négatif.

Annexe 4

Fiche informative protocole aplasie fébrile

Généralités

Date d'entrée :			
Age :			
Pathologie traitée :			
Date de la dernière chimiothérapie :			
Si chimiothérapie en cours -quelles drogues : -selon quel protocole :			
Traitement par G-CSF :	oui	non	
Colonisation ou infection antérieure à Bactéries MultiRésistantes :	oui	non	
Si oui quelle(s) bactérie(s) :			
Statut :	rémission	rechute	évolution de la maladie
Type de cathéter central :			
Date (estimée) du début de l'aplasie :			

Episode infectieux actuel

Signes cliniques, foyer infectieux clinique :							
Nombre de PNN en G/l :							
Nombre de leucocytes en G/l :							
Valeur de l'hémoglobine en g/dl :							
Valeur de la CRP en mg/l :							
Valeur de la PCT en ng/ml :							
Nombre de plaquettes en G/l :							
Durée prévisible de l'aplasie en jours :							
Antibiothérapie utilisée en première ligne :							
Examens complémentaires :	hemoc	ECBU	ECBC	LBA	RP	Echo abdo	viro
Identification microbiologique : (joindre antibiogramme)							

Suite de la prise en charge, évolution

Durée de la fièvre en jours :		
Disparitions des symptômes :	oui	non
Complications :		
Stérilisation des prélèvements biologiques positifs :	oui	non
Effets indésirables : Modification du bilan hépatique (valeur asat et/ou alat et/ou bili T et/ou gammaGT = 2N)	oui	non
Modification de la fonction rénale (diminution de la clairance<50ml/min):	oui	non
Réaction allergique (imputable à l'antibiothérapie) :	oui	non
Modification de l'antibiothérapie :	oui	non
Antibiothérapie utilisée en deuxième ligne :		
Durée de l'hospitalisation en jours :		
Date de sortie :		
Sortie d'aplasie le :		
Récurrence de l'infection après arrêt du traitement :	oui	non

7 Abréviations

American Society of Clinical Oncology : ASCO

Amiklin® : AMK

Axépim® : CFP

Bactéries gram négatif : BG-

Bêta-lactamases à spectre étendu : BLSE

Centre hospitalier universitaire : CHU

Chimiothérapie type COPADM : corticothérapie, vincristine, adriamycine, méthotrexate, cyclophosphamide

Cocci gram positif : CG+

European Conference on Infections in Leukemia : ECIL

Examen cyto-bactériologique des urines : ECBU

Fièvre d'origine inconnue : FUO

Fortum® : CEF

Chimiothérapie type ICE : ifosfamide, carboplatine, etoposide

Infectious Diseases Society of America : IDSA

Chimiothérapie type IGEV : ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine

Infection documentée cliniquement : CDI

Infection documentée microbiologiquement : MDI

Intraveineuse continue : IVC

Intraveineuse directe : IVD

Intraveineuse lente : IVL

Chimiothérapie type IVADo : ifosfamide, vincritine, adriamycine, actinomycine

Meronem® : MP

Polynucléaires neutrophiles : PNN

Procalcitonine : PCT

Protéine C réactive : CRP

Tazocilline® : TZC

Tienam® : TN

Vancomycine : VCM

Chimiothérapie type VEDA : vincristine, etoposide, corticothérapie, aracytine

Chimiothérapie type VIDE : vincristine, ifosfamide, adriamycine, etoposide

Voie veineuse centrale : VVC

8 Références bibliographiques

1. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2006;57(2):176-89.

2. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(8):1299-306.

3. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2012;20(10):2295-304.

4. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):353-8.

5. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30(35):4427-38.

6. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. Med Pediatr Oncol. 2002;39(2):77-85.

7. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2011;47(6):811-3.

8. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2002;2(4):231-42.

9. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. Pediatr Hematol Oncol. 2006;23(3):177-86.

10. Hamidah A, Rizal AM, Nordiah AJ, Jamal R. Piperacillin-tazobactam plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. Singapore Med J. 2008;49(1):26-30.

11. Zengin E, Sarper N, Kılıç SC. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28(4):311-20.

12. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD003038.

13. Douard M-C, Desruennes E, Kriegel I, Blot F. Complications of central venous and indwelling catheterization. Rev Prat. 2006;56(12):1281-9.

14. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. XXVIIIe cours de Gustave-Roussy. Jean-Charles Soria, Stéphane Vignot, Christophe Massard, Olivier Mir.

15. Protocole ELAM 02. Protocole multicentrique de traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant et de l'adolescent. Etude randomisée d'un traitement d'entretien par Interleukine 2 (Proleukine). Version 4-8 juin 2010. SFCE. Investigateur principal : Pr Guy Leverger.

16. Protocole FRALLE 2000 A. Protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B de risque standard de l'enfant. SFCE. Version finale 01/12/2000. Investigateur principal : Pr André Baruchel.

17. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. Hematol Educ Program Am Soc Hematol. 2001;113-39.

18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008;46(12):1813-21.

19. American Society of Clinical Oncology Endorsement: Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation | ASCO Institute For Quality [Internet]. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: http://www.instituteforquality.org/american-society-clinical-oncology-endorsement-guideline-management-fever-and-neutropenia-children

20. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. Support Care Cancer. 2001;9(5):372-9.

21. Gorschlüter M, Hahn C, Fixson A, Mey U, Ziske C, Molitor E, et al. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. Support Care Cancer. 2003;11(6):362-70.

22. Borbolla JR, López-Hernández MA, González-Avante M, DeDiego J, Trueba E, Alvarado ML, et al. Comparison of cefepime versus ceftriaxone-amikacin as empirical regimens for the treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients. Chemotherapy. 2001;47(5):381-4.

23. Furno P, Dionisi MS, Bucaneve G, Menichetti F, Del Favero A. Ceftriaxone versus beta-lactams with antipseudomonal activity for empirical, combined antibiotic therapy in febrile neutropenia: a meta-analysis. Support Care Cancer. 2000;8(4):293-301.

24. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD003914.

25. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenbergh M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis. 2003;37(3):382-9.

26. Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(4):610-4.

27. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2006;43(4):447-59.

28. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis. 2001;33(8):1295-301.

29. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2005;5(7):431-9.

30. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2005;55(4):436-44.

31. BEH n°42-43/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 18 avr 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012

32. Tiphaine ADMU du droit et de la santé (Lille). Quelle est la prise en charge réelle des neutropénies fébriles post-chimiothérapie de l'enfant résultats d'une enquête française. [[S.l.]]: [s.n.]; 2013.

33. Delebarre M, Macher E, Mazingue F, Martinot A, Dubos F. Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(10):1786-91.

Henry (Chloé) - impact de la Tazocilline® dans la prise en charge des neutropénies fébriles, expérience du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Brest. 51 f, 2 tabl, 5 fig. Th : Méd : Brest 2016.

Résumé: La neutropénie fébrile est une complication fréquente et grave des patients atteints d'une pathologie maligne. L'objectif principal de ce travail était l'évaluation d'un nouveau protocole d'antibiothérapie, par Tazocilline®, dans le traitement des neutropénies fébriles en oncologie pédiatrique dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest. Etude de comparaison historique, réalisée dans le service de pédiatrie du CHU de Brest. Comparaison d'un nouveau protocole à l'ancien appliqué dans le service afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Pas de différence de succès ou d'échec du nouveau protocole en comparaison à l'ancien et pas de différence sur le plan des complications. L'utilisation de la Tazocilline® en monothérapie dans le traitement de la neutropénie fébrile en oncologie pédiatrique semble possible mais il n'existe encore que peu de connaissances à son sujet chez l'enfant.

Mots clés:
Neutropénie fébrile
Oncologie
Pédiatrie
Antibiothérapie empirique

Jury:

Président : M le Professeur Loïc De Parscau Du Plessix

Membres : Mme le Professeur Séverine Ansart
Mme le Docteur Geneviève Héry-Arnaud
M le Docteur Philippe Le Moine
Mme le Docteur Liana Carausu

Date de soutenance:
29 juin 2016