



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE,
2013

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée
par

Delphine MICHEL

Le 7 octobre 2013

Rôle du type de décontamination digestive dans la survenue d'infections durant le traitement d'induction des leucémies aiguës. Etude rétrospective à propos de 143 cas.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER

Monsieur le Professeur A. LOZNIEWSKI

Monsieur le Professeur C. SCHWEITZER

Madame le Docteur A. CONTET

Président de thèse

Juge

Juge

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER,

Professeur de Pédiatrie,

Il nous a fait l'honneur de diriger ce travail et de présider le jury.

Tout au long des mois passés à ses côtés, nous avons pu bénéficier de l'étendue de ses connaissances, de la qualité de sa pédagogie, de son professionnalisme.

Durant la réalisation de ce travail, nous tenons tout particulièrement à souligner sa disponibilité, sa compréhension, sa rigueur et son écoute.

Qu'il trouve dans ce travail, l'expression de notre reconnaissance, de notre respect et de notre gratitude la plus profonde.

A NOS MAITRES ET JUGES,

Monsieur le Professeur C. SCHWEITZER,

Professeur de Pédiatrie,

Nous tenons à le remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Durant ces quatre années d'internat, il nous a permis, en tant que pédiatre pneumologue, de bénéficier de la qualité de ses connaissances, de sa pédagogie, mais également, en tant que chef de Pôle de pédiatrie, de bénéficier de ses conseils avisés et de son aide précieuse, afin de pouvoir élaborer un projet d'internat et de post-internat.

Nous tenons à le remercier tout particulièrement pour sa grande disponibilité et son écoute.

Qu'il trouve dans ce travail, l'expression de notre respect le plus profond.

Monsieur le Professeur A. LOZNIEWSKI,

Professeur de Bactériologie, virologie,

Nous souhaitons le remercier d'avoir bien voulu juger ce travail. Nous avons pu apprécier sa disponibilité, l'efficacité dont il a fait preuve et son intérêt pour ce sujet.

Que ce travail lui exprime toute notre reconnaissance.

Madame le Docteur A. CONTET,

Praticien Hospitalier,

Nous lui sommes tout particulièrement reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Les mois passés à ses côtés dans le service nous ont permis de bénéficier de l'ensemble de ses qualités professionnelles, de ses connaissances, de sa rigueur et de ses grandes qualités humaines.

Nous tenons à la remercier tout particulièrement pour sa disponibilité, son écoute, ses conseils avisés.

Que ce travail lui exprime toute notre gratitude et notre reconnaissance.

A NOS MAITRES,

Monsieur le Professeur Monin

Monsieur le Professeur Vidailhet

Madame le Professeur Sommelet

Monsieur le professeur Bordigogni

Monsieur le Professeur Oberlin

Monsieur le professeur Bergerat

Au Docteur Ludovic Mansuy, pour ses qualités humaines exemplaires, sa rigueur, son efficacité, ses connaissances médicales et sa modestie.

Au Docteur Alexandra Salmon, pour la qualité de sa pédagogie, ses qualités humaines et sa modestie.

A mes parents,

Ce travail leur est dédié.

Je tiens à leur témoigner toute ma reconnaissance, mon amour, ma fierté d'être leur fille.

Je tiens à leur dire "merci". Merci pour votre patience, votre disponibilité, vos encouragements, votre écoute, la gestion de tous les petits problèmes organisationnels et votre amour.

Merci merci merci...

A ma soeur,

Je la remercie de l'aide précieuse qu'elle m'a apportée dans ce travail, et dans la vie tout simplement. Son soutien moral, ses conseils éclairés, sa présence si réconfortante, son écoute, m'ont permis et me permettent chaque jour d'avancer un peu plus.

Merci d'être toujours là, grande soeur.

Quant aux autres....

Aux personnes sans qui la réalisation de ce travail aurait été très difficile...

A Françoise et Frédéric, merci pour votre soutien, votre accueil, votre porte toujours ouverte, votre écoute, Fred, merci de l'aide précieuse que tu m'as apportée dans la résolution des problèmes informatiques, toujours avec le sourire.

A Julie, mon bras droit dans la réalisation de ce travail, petite fourmi dans l'élaboration de ce projet, mais ô combien indispensable, merci pour ta gentillesse, ton efficacité, ta philosophie du tout est possible.

Maryline, depuis déjà quatre ans, tu es là, merci pour ton sourire, ta disponibilité, ton dévouement et la chaleur que tu m'apportes, si précieuse parfois.

Au personnel de l'Hôpital d'enfants du CHU de Nancy,

Merci aux infirmières, puéricultrices, auxiliaires, personnel de l'Hôpital d'enfants de Nancy, pour m'avoir accueillie et accompagnée durant ces quatre ans d'internat, toujours dans la bonne humeur, Nath, Eymerick, Mague, Christelle, Eric, Sabrina, Audrey, Isabelle, Sylvie, Céline, Anne Sophie, Monique, Nadine, Steph, Lyse et tant d'autres, merci.

A mes amis:

Emilie, à mes côtés depuis 15 ans, merci pour tes conseils précieux, merci pour ton affection, ton amitié indéniable, et si importante à mes yeux. A ma petite Clem, merci pour ton aide, ton accueil, ton amitié, tes sourires, nos longues soirées passées ensemble. Mumu et François, merci pour votre porte toujours grande ouverte, et votre accueil chaleureux. Soph, merci pour tes encouragements, ta présence même à distance en permanence grâce à ta geek attitude. Fifi, merci pour ton soutien permanent malgré la distance, et ton amitié de longue date.

Et évidemment les autres, Jeannine (merci d'être toujours là), John, Soydan, Rumas (la team du 1er semestre), Lolo, Jul, Vlad, Maxou, Vianney, et Seb.

A tous mes cointernes

Caro, Gaëlle, Cécile (quelle bonne ambiance au deuxième avec toi, on prend les mêmes et on recommence?), Anne Charlotte (une amitié est née à la mat.), Marie (ce n'était pas gagné entre nous mais quelle belle surprise) et enfin Amélie (à ton aide précieuse durant ces quatre années, ton amitié, tes fous rires et évidemment... à nos lessives...merci).

Enfin, un petit mot pour les parisiens: merci les filles pour votre accueil, Coco (ma petite Coco tête penchée oreille bouchée), Laure (à ton franc parler, à ta générosité), Lou (à ton accueil et tes repas en sortie de garde), Vincent et Isabelle.

A Alex, tu as été dès le premier jour un modèle à suivre, difficile à atteindre, peut être un jour.

A tous les autres.

Serment

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	20
1.1	LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	20
1.2	LES LEUCEMIES AIGUËS.....	21
1.2.1	Définition.....	21
1.2.2	Epidémiologie.....	22
1.3	LE RISQUE INFECTIEUX AU COURS DES LEUCEMIES AIGUËS.....	23
1.3.1	Un risque multifactoriel.....	23
1.3.2	La neutropénie	24
1.3.3	Le risque infectieux d'origine digestif.....	25
1.3.3.1	La flore digestive normale.....	25
1.3.3.2	Les mécanismes de défense du tube digestif	26
1.3.3.3	Physiopathologie des infections à point de départ digestif.....	27
1.4	LES INFECTIONS	27
1.5	MOYENS DE PREVENTION	30
1.5.1	Le lavage des mains	30
1.5.2	La qualité de l'environnement.....	30
1.5.3	Les mesures alimentaires	30
1.5.4	La décontamination	31
1.5.5	L'antibiothérapie par voie parentérale.....	32
1.6	MOYENS DE SURVEILLANCE.....	33
2	MATERIEL ET METHODES	34
2.1	PATIENTS DE L'ETUDE	34
2.2	METHODES.....	34
2.2.1	Prise en charge diagnostique	34
2.2.1.1	Evaluation anamnestique.....	34
2.2.1.2	Examen Clinique	35
2.2.1.3	Examens para-cliniques.....	35
2.2.1.3.1	Biologie	35
2.2.1.3.1.1	Confirmation du diagnostic.....	35
2.2.1.3.1.2	Recherche de complications hématologiques, infectieuses, métaboliques.....	36
2.2.1.3.2	Radiologie.....	37
2.2.2	Prise en charge thérapeutique	38
2.2.2.1	Voies d'abord vasculaires	38
2.2.2.2	Traitements spécifiques	38
2.2.2.2.1	Pour les leucémies aiguës lymphoblastiques	38
2.2.2.2.1.1	Leucémies aiguës lymphoblastiques du groupe B.....	39
2.2.2.2.1.2	Leucémies aiguës lymphoblastiques du groupe T.....	39
2.2.2.2.1.3	Leucémie de Burkitt	40
2.2.2.2.2	Pour les leucémies aiguës myéloblastiques	40
2.2.2.3	Traitements associés	41
2.2.2.3.1	Anti-infectieux prophylactiques.....	41
2.2.2.3.2	Antibiothérapie curative	41
2.2.2.3.3	Transfusions	42
2.2.2.3.4	Antalgiques	43
2.2.2.3.5	Traitements divers	43
2.2.3	Isolement et Hygiène.....	43
2.2.3.1	Pour les leucémies aiguës lymphoblastiques ou leucémie de Burkitt.....	43
2.2.3.2	Pour les leucémies aiguës myéloblastiques	44
2.2.4	Décontamination digestive par voie orale	44
2.2.4.1	La décontamination digestive totale	44

2.2.4.2	La décontamination digestive partielle	45
2.2.4.2.1	Gentamicine (15 mg/kg/j)	45
2.2.4.2.2	Gentamicine et Polymyxine E	46
2.2.5	Les prélèvements microbiologiques	47
2.2.6	Données recueillies	48
3	RESULTATS	50
3.1	PATIENTS	50
3.1.1	Patients de l'étude	50
3.1.2	Patients traités pour une lal b (n=96)	51
3.1.3	Patients traités pour une lal t (n=25)	52
3.1.4	Patients traités pour une leucémie de Burkitt (n=1)	52
3.1.5	Patients traités pour une lam (n=21)	52
3.1.6	Patients sous décontamination digestive totale (n=17)	53
3.1.7	Patients sous décontamination digestive partielle: Gentalline®-Colimycine® (n=38)	53
3.1.8	Patients sous décontamination digestive partielle: Gentalline seule® (n=88)	54
3.2	LA NEUTROPENIE	55
3.2.1	Pour l'ensemble des patients	55
3.2.2	Pour le groupe des LAL	56
3.2.2.1	LAL sous DDT (n=2)	56
3.2.2.2	LAL sous DDP: Gentalline® (n=87)	56
3.2.2.3	LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=31)	56
3.2.3	Pour le groupe des LAM	57
3.2.3.1	LAM sous DDT (n=15)	57
3.2.3.2	LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=6)	57
3.2.4	Pour la leucémie de Burkitt	57
3.3	STATUT MICROBIOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC	58
3.4	FIEVRE ET INFECTION	59
3.4.1	Etiologie des fièvres au diagnostic	60
3.4.1.1	Pour le groupe des LAL	62
3.4.1.1.1	LAL sous DDT (n=2)	62
3.4.1.1.2	LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=58)	62
3.4.1.1.3	LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=24)	63
3.4.1.2	Pour le groupes des LAM	63
3.4.1.2.1	LAM sous DDT (n=10)	63
3.4.1.2.2	LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=5)	64
3.4.1.3	Leucémie de Burkitt	65
3.4.2	Etiologie des fièvres secondaires	65
3.4.2.1	Patients fébriles au diagnostic (n=100)	68
3.4.2.1.1	Pour le groupe des LAL	68
3.4.2.1.1.1	LAL sous DDT (n=2)	68
3.4.2.1.1.2	LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=58)	68
3.4.2.1.1.3	LAL sous DDP: Gentalline®, Colimycine® (n=24)	70
3.4.2.1.2	Pour le groupe des LAM	70
3.4.2.1.2.1	LAM sous DDT (n=10)	70
3.4.2.1.2.2	LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=5)	71
3.4.2.1.3	Leucémie de Burkitt sous DDP: Gentalline®-Colimycine®	71
3.4.2.2	Patients apyrétiques au diagnostic (n=43)	71
3.4.2.2.1	Pour le groupe des LAL	72
3.4.2.2.1.1	LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=30)	72
3.4.2.2.1.2	LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=7)	74
3.4.2.2.2	Pour le groupe des LAM	74
3.4.2.2.2.1	LAM sous DDT (n=5)	74
3.4.2.2.2.2	LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine®	75
3.5	EVOLUTION CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE	76
3.5.1	Patients fébriles au diagnostic	76
3.5.1.1	Patients sous DDT (n=12)	76
3.5.1.2	Patients sous DDP: Gentalline® seule (n=58)	78
3.5.1.3	Patients sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=30)	81
3.5.2	Patients apyrétiques au diagnostic	83

3.5.2.1	Patients sous DDT (n=5)	83
3.5.2.2	Patients sous DDP: Gentalline® seule (n=30)	84
3.5.2.3	Patients sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=8)	86
4	DISCUSSION	89
4.1	LE RISQUE INFECTIEUX ET L'ORIGINE DES GERMES	90
4.1.1	<i>La neutropénie.</i>	90
4.1.2	<i>Un risque infectieux plurifactoriel</i>	91
4.2	METHODES DE PROPHYLAXIE ANTIBACTERIENNE ET HISTORIQUE	92
4.2.1	<i>Le concept de la décontamination digestive totale (DDT)</i>	92
4.2.2	<i>Le concept de la décontamination digestive partielle ou sélective</i>	92
4.2.3	<i>Les différentes méthodes de DDP</i>	93
4.2.4	<i>L'antibiothérapie parentérale</i>	94
4.3	LES INFECTIONS.....	96
4.3.1	<i>Les fièvres au diagnostic</i>	96
4.3.2	<i>Les fièvres secondaires (n = 74)</i>	96
4.3.3	<i>Les infections sous décontamination digestive totale.</i>	97
4.3.4	<i>Les infections sous décontamination digestive partielle: Gentalline® seule</i>	98
4.3.5	<i>Les infections sous décontamination digestive partielle : Gentalline®-Colimycine®</i>	99
4.3.6	<i>Rétrospective et synthèse des infections selon les différents types de décontamination digestive depuis 1983.</i>	99
4.4	EVOLUTION DES COPROFLORES.....	102
4.4.1	<i>Patients fébriles au diagnostic</i>	102
4.4.1.1	Sous décontamination digestive totale (n = 12)	102
4.4.1.2	Sous décontamination digestive partielle: Gentalline® (n=57).....	103
4.4.1.3	Sous décontamination digestive partielle: Gentalline®-Colimycine® (n=30).....	104
4.4.2	<i>Patients apyrétiques au diagnostic.</i>	104
4.4.2.1	Sous décontamination digestive totale (n=4)	104
4.4.2.2	Sous décontamination digestive partielle: Gentalline® (n=29)	105
4.4.2.3	Sous décontamination digestive partielle: Gentalline®-Colimycine® (n = 8)	106
4.4.3	<i>Récapitulatif de l'évolution des coproflores dans notre étude</i>	107
4.5	RECAPITULATIF DES INFECTIONS A POINT DE DEPART DIGESTIF ET DE L'EVOLUTION DES COPROFLORES DEPUIS 1983	109
4.6	L'EMERGENCE DES GERMES RESISTANTS.....	110
5	CONCLUSION.....	112
6	ANNEXES.....	114
7	LISTE DES ABREVIATIONS	116
8	BIBLIOGRAPHIE	117

1 INTRODUCTION

1.1 LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les hémopathies malignes représentent à ce jour toujours une des pathologies à haut risque infectieux, secondaire à de multiples facteurs de risque cumulés. Ce risque infectieux est notamment d'ordre digestif en raison de la possible infiltration tumorale et de la fragilité des barrières cutanées et muqueuses. De nombreux essais ont montré l'efficacité de la prophylaxie antibiotique, à réduire l'incidence des infections bactériennes et le taux de mortalité (1).

Nous allons nous intéresser pour cette étude, uniquement aux hémopathies malignes survenues entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2012 et tout particulièrement au risque infectieux d'origine digestif de ces dernières, en s'intéressant à la méthode de prophylaxie antibactérienne, la décontamination digestive.

En 2004, le protocole de prise en charge des patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) a changé pour des raisons économiques. L'isolement était protecteur, l'alimentation pauvre en germe, mais la décontamination n'était plus totale, mais partielle, à base de Gentalline® seule. Le protocole de prise en charge pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM), est resté identique, avec un isolement de type stérile, une alimentation stérile et le maintien de la décontamination digestive de type totale (Gentalline®, Colimycine®, Vancocine®). Depuis le mois d'octobre 2010, le protocole de prise en charge des patients traités pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et lymphoblastique (LAL) a changé. Pour les LAL, l'isolement est protecteur, l'alimentation est pauvre en germe et la décontamination digestive est partielle à base de Gentalline® et de Colimycine®. Pour les LAM en revanche, l'isolement est stérile, l'alimentation dite stérile et la décontamination, jusque-là totale à base de Gentalline®, Colimycine® et Vancocine®, est devenue partielle à base de Gentalline® et Colimycine®.

Ce travail se propose d'étudier les deux populations de malades sous décontamination digestive totale (DDT) et sous décontamination digestive partielle (DDP), mais surtout d'étudier, dans le cadre de la décontamination digestive partielle, les différences observées entre la décontamination partielle de type Gentalline® seule ou Gentalline® et Colimycine®. Nous étudierons dans un premier temps le critère d'immunosuppression justifiant de la prévention des infections sévères : la neutropénie. Dans un deuxième temps, nous étudierons l'efficacité de chacune des décontaminations digestives, sur la survenue d'infections, notamment celles à point de départ digestif et sur l'évolution des coproflores.

Enfin, nous effectuerons une synthèse des différentes méthodes de prophylaxie antibactériennes utilisées au CHU de Nancy, depuis 1983.

1.2 LES LEUCEMIES AIGÜES

1.2.1 DEFINITION

Les leucémies aiguës constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale anormale dans la moelle osseuse, de précurseurs de cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. On distingue les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), selon que l'anomalie initiale survient sur la lignée hématopoïétique lymphoïde ou myéloïde. Parmi les LAL, on distingue les LAL de la lignée B ou LAL de la lignée T, différence faite sur une étude immunologique permettant de caractériser les antigènes membranaires ou intra-cytoplasmiques.

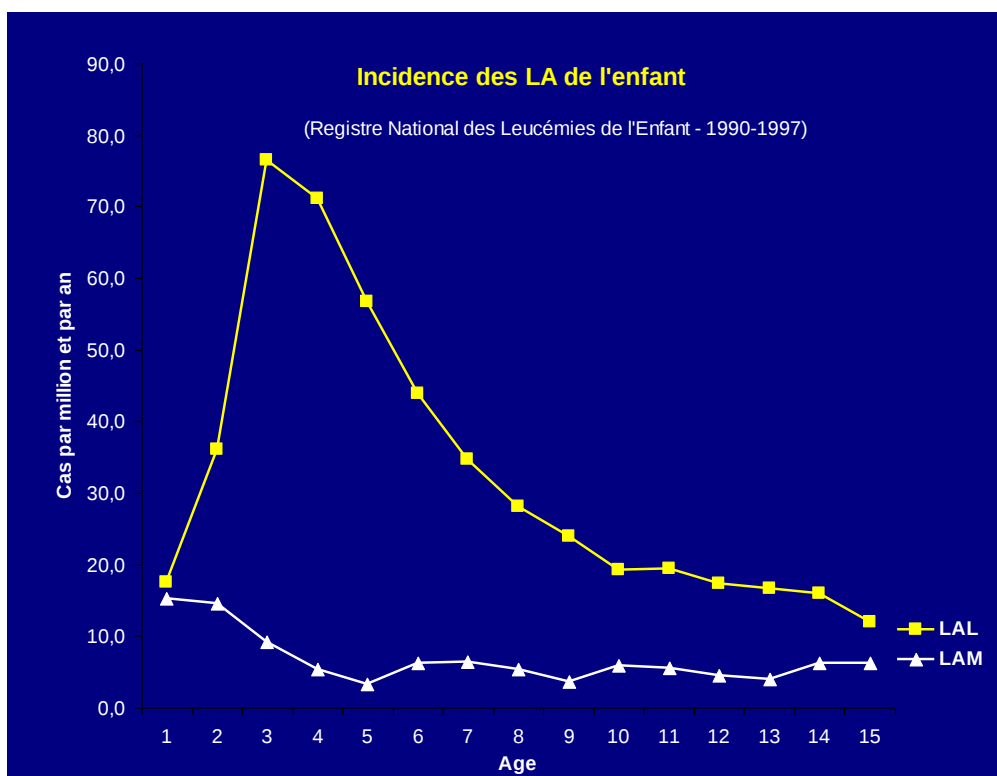
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE

En France, comme c'est le cas dans d'autres pays industrialisés, les leucémies aiguës représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant (30%), avec une prédominance nette pour les LAL (80%) (85% lignée B, 15% lignée T) (2).

L'incidence en France des leucémies aiguës est de 43,1 cas par million d'enfants < 15 ans et par an, 34,3 cas pour les LAL et 7,1 cas pour les LAM, avec un sex ratio de 1,2 (3,4).

L'incidence actuelle des LAL en France est de 400 nouveaux cas par an et de 80 nouveaux cas par an pour les LAM. Aux USA, on compte 2100 nouveaux cas par an pour les LAL et 400 nouveaux cas de LAM.

On note des variations de l'incidence avec l'âge, avec un pic de fréquence situé entre 1 et 4 ans pour les LAL (graphique 1).



Graphique 1 : Incidence des leucémies aiguës en fonction de l'âge

1.3 LE RISQUE INFECTIEUX AU COURS DES LEUCEMIES AIGÜES

1.3.1 UN RISQUE MULTIFACTORIEL

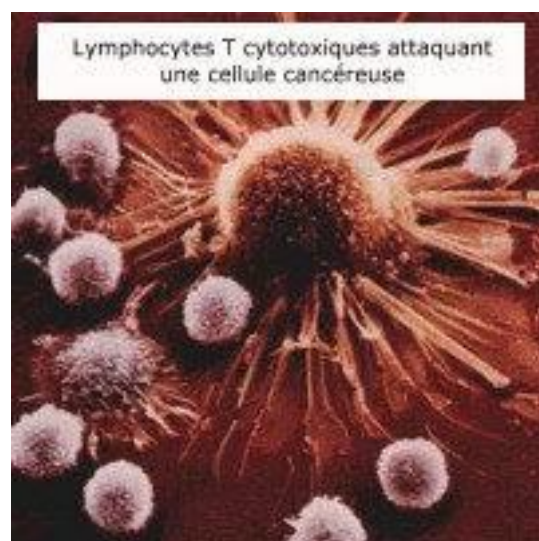
Les infections sont la plus importante cause de morbidité chez les patients atteints d'hémopathies malignes et après le cancer lui-même, la seconde cause de décès dans cette population (5–11). De multiples facteurs associés contribuent à la susceptibilité de ces patients aux infections, incluant la présence de dispositifs invasifs, la lourdeur des thérapeutiques employées et la myélosuppression (12).

Nous pouvons distinguer les facteurs de risque liés à la pathologie initiale et ceux liés aux thérapeutiques lourdes qu'elle engendre.

La pathologie cancéreuse est responsable d'une altération des barrières des défenses naturelles (la peau et les muqueuses) par invasion et prolifération tumorale, d'un déficit de l'immunité humorale (caractérisée par la production d'anticorps par les lymphocytes B, à l'origine d'une défense de l'organisme contre les bactéries, les toxines et les virus), d'un déficit de l'immunité cellulaire (caractérisée par la lyse des cellules infectées ou tumorales, permettant une défense contre les bactéries intracellulaires, les virus et les cancers) et d'une dénutrition.



Immunité humorale



Immunité cellulaire

La prise en charge de ces pathologies nécessite la réalisation de gestes invasifs, à l'origine d'une rupture des barrières anatomiques, afin d'effectuer la prise en charge spécifique (chimiothérapie +/- radiothérapie), à l'origine d'une altération de la peau et des muqueuses (dermites, mucites chimio-radioinduites, translocations digestives) et d'une altération de l'immunité cellulaire. Enfin, les patients amenés à des hospitalisations répétées sont à haut risque de développer une colonisation par des germes hospitaliers pathogènes.

Mais un des facteurs sans doute le plus important est la survenue d'épisodes répétés de neutropénies, notamment favorisées par les cures de chimiothérapie répétées, fortement aplasiantes.

1.3.2 LA NEUTROPENIE

La protection vis-à-vis d'agents pathogènes est assurée par les globules blancs, partagés entre les polynucléaires neutrophiles (PNN) (acteurs de la défense contre les bactéries et les champignons), basophiles et éosinophiles, le système des monocytes et des macrophages et les lymphocytes B et T (acteurs de la défense contre les virus) associés au système du complément.

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants $< 1500/\text{mm}^3$. Le risque infectieux est corrélé à la profondeur et à la durée de la neutropénie. Le risque infectieux est important lorsque le nombre de polynucléaires est $< 500/\text{mm}^3$. Cependant les patients ayant un nombre de polynucléaires $< 1000/\text{mm}^3$ et risquant de chuter en dessous de 500 dans les 48 heures suivantes, ont un risque identique. En dessous de $100 \text{ PNN}/\text{mm}^3$, le risque infectieux est majeur, on parle de neutropénie sévère.

Par ailleurs, on définit les neutropénies courtes et longues. La valeur seuil retenue est en général de 7 jours. Les neutropénies longues sont observées le plus souvent lors du traitement d'induction des leucémies aiguës ou des chimiothérapies intensives suivies de réinjection de cellules souches autologues.

Ces neutropénies peuvent mettre en jeu le pronostic vital, par la majoration du risque infectieux qu'elles engendrent, d'autant plus qu'elles sont sévères et prolongées (13).

1.3.3 LE RISQUE INFECTIEUX D'ORIGINE DIGESTIF

1.3.3.1 La flore digestive normale.

De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les flores commensales résidentes. Celles-ci participent activement au maintien de la santé.

La flore digestive est de loin la plus abondante et la plus importante. Le tube digestif de l'homme héberge 100 000 milliards de micro-organismes, soit dix fois plus que le corps ne renferme de cellules (14). Le tube digestif du nourrisson est stérile et va rapidement se coloniser afin de constituer un écosystème bactérien, qui se stabilise vers l'âge de 2 ans (15), et dont toute modification risque de perturber l'équilibre et favoriser l'augmentation et/ou la multiplication de germes potentiellement pathogènes (16).

La flore varie en fonction de l'étage digestif :

- au niveau de la bouche, peuvent se trouver la plupart des germes présents dans le rhinopharynx, avec la présence de streptocoques non groupables, la présence éventuelles d'entérobactéries et d'anaérobies. On dénombre environ 10^8 à 10^9 germes par ml de salive.
- L'estomac possède une flore très pauvre du fait de son acidité.
- L'intestin grêle possède aussi une flore pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, staphylocoques et lactobacilles.
- La flore colique est en revanche extrêmement variée et abondante. Elle comprend 10^{11} - 10^{12} bactéries/gr de selles, avec une nette prédominance des anaérobies stricts (99,9 %), surtout bactéroïdes ($\approx 10^{11}$ par gramme de selle), *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*. Viennent ensuite les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*...), et enfin les cocci à

Gram positif (entérocoques et staphylocoques). Cette flore est habituellement stable et limite l'implantation d'espèces pathogènes telles que les salmonelles, les shigelles ou *Campylobacter* et le développement de bactéries commensales potentiellement dangereuses.

Les bactéries constituant la flore normale du sujet sain au niveau digestif sont notamment *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et les bactéries pathogènes, anormales, retrouvées principalement chez les sujets immunodéprimés sont les bacilles à Gram négatif (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Serratia*, *Acinetobacter* and *Pseudomonas species*) et *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (17).

1.3.3.2 Les mécanismes de défense du tube digestif

Plusieurs mécanismes existent au niveau digestif pour éviter l'infection (72) :

- La flore barrière ou protectrice est à l'origine d'un mécanisme de résistance à la colonisation des germes exogènes, par un effet d'antagonisme inter-microbien qui repose essentiellement sur les germes anaérobies (18).
- Le système immunitaire intestinal, par l'intermédiaire des cellules immunocompétentes des plaques de Peyer, d'une vascularisation très riche permettant l'afflux de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et par l'intermédiaire de la flore intestinale, qui est le stimulus majeur de la maturation du système immunitaire intestinal et qui agit en synergie avec ce dernier pour s'opposer à l'implantation de bactéries exogènes.
- Le péristaltisme permet de s'opposer à l'implantation des germes.
- Les sécrétions digestives de mucus constituent une barrière physique et biochimique, et l'acidité gastrique détruit les bactéries exogènes.
- Le renouvellement des cellules épithéliales représente un obstacle à la colonisation bactérienne.

1.3.3.3 Physiopathologie des infections à point de départ digestif

On peut considérer que l'utilisation de chimiothérapies fortes doses, d'autant qu'elles ont une toxicité digestive propre, réalise un modèle expérimental favorisant les infections à point de départ digestif. En effet, elles induisent tout d'abord une augmentation de la perméabilité digestive, associée à des ulcérations notamment au niveau des plaques de Peyer, siège de proliférations lymphoblastiques, lors du traitement d'induction des leucémies aiguës, puis une diminution du péristaltisme intestinal (lié à l'utilisation notamment des alcaloïdes de pervenche et des agents morphiniques) et enfin une diminution des sécrétions digestives et du renouvellement épithélial lié à la dénutrition (72). L'ensemble de ces événements concourt à la possibilité d'une translocation bactérienne.

Le concept de translocation bactérienne suspecté depuis 1891, fut prouvé expérimentalement par Berg et Gorlington en 1979, qui à partir d'un modèle animal, dénomment ainsi le passage de bactéries viables à travers les muqueuses, notamment la muqueuse digestive, vers les ganglions lymphatiques et les organes de proximité à l'origine d'une septicémie endogène (19).

1.4 LES INFECTIONS

Entre 1970 et 1985, 60 à 70 % des germes identifiés étaient des bacilles à Gram négatif. Depuis 1985, on a assisté à une réémergence des cocci à Gram positif. Cependant l'épidémiologie des bactériémies durant les périodes de neutropénie a changé durant la dernière décade, avec la réémergence de bactéries à Gram négatif, notamment de bacilles à Gram négatif multi résistants (20,21). Les bacilles à Gram négatif sont les germes à l'origine de septicémies sévères.

Les septicémies chez les patients neutropéniques sont principalement dues à des translocations (origine endogène) et à des contaminations des voies veineuses centrales par des micro-organismes (origine exogène) (12).

Nous pouvons distinguer les infections d'origine primaires et secondaires, parmi lesquelles on classe les infections d'origine endogènes responsables de translocations et les infections d'origine exogènes.

Les infections primaires sont principalement causées par des germes communautaires, tels que *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli*. Les infections secondaires sont représentées par des germes plutôt hospitaliers, tels que *Staphylococcus epidermidis*, *Moraxella osloensis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* et *Corynebacterium* (22).

Enfin les infections sont plus ou moins sévères en fonction des facteurs de risques liés à l'hôte, mais également en fonction du niveau de pathogénicité du micro organisme en cause.

Le tableau suivant (tableau 1) illustre et définit l'ensemble des termes cités ci-dessus et fait état des germes en fonction de leur pathogénicité (12).

Types d'infections	Définition	Germes
Primaires	Infections causées par un micro-organisme Porté par le patient à son admission	
Secondaires	Infections causées par un micro-organisme Non porté par le patient à son admission Acquise durant l'hospitalisation	
Endogènes	Infections causées par un micro-organisme Avec portage préalable	
Exogènes	Infections causées par un micro-organisme Sans portage préalable	
Bas niveau pathogène	Micro-organisme → morbidité	Staphylococcus C-
Niveau pathogène moyen Communautaires	Micro-organisme → morbidité et mortalité	Pseudomonas aeruginosa (BG-) Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis (BG-) Escherichia coli (BG-)
Hospitaliers		Klebsiella (BG-) Proteus (BG-) Morganella Enterobacter (BG-) Citrobacter (BG-) Pseudomonas (BG-) Acinetobacter species SAMR
Haut niveau pathogène	Micro organisme → mortalité Chez des patients Immunocompétents	Neissera meningitidis Salmonelle

Tableau 1 : Définition des termes et classification des germes

1.5 MOYENS DE PREVENTION

La principale source de contamination chez les patients neutropéniques étant les germes du tube digestif acquis durant l'hospitalisation, le premier objectif de la prophylaxie anti-infectieuse est l'élimination dans un premier temps des germes exogènes.

1.5.1 LE LAVAGE DES MAINS

Moyen le plus efficace et le moins onéreux de diminuer l'apport exogène en germes, il est également le moyen le plus difficilement obtenu.

1.5.2 LA QUALITE DE L'ENVIRONNEMENT

Il est recommandé d'isoler le patient seul dans une chambre, soit dite « conventionnelle », c'est à dire décontaminée avant toute hospitalisation, et nettoyée dans des conditions d'asepsie stricte, mais ne possédant pas de flux laminaire, soit dite « stérile », qui comporte outre une pression positive d'air filtré (afin de limiter l'apport exogène de germes tel que l'*Aspergillus*), une stérilisation de tous les objets entrant dans la chambre et qui nécessite une décontamination digestive (initialement totale, puis partielle) et l'utilisation d'une nourriture stérile, de façon à réduire la flore endogène également.

1.5.3 LES MESURES ALIMENTAIRES

La nourriture est naturellement contaminée par des bacilles à Gram négatif tel que *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* (23). Différentes mesures prophylactiques permettent d'éviter la colonisation du tube digestif par ces germes. On distingue deux types de nourriture. Le régime aplatie ou protégé, excluant les aliments les plus contaminés (charcuterie, viande non cuite) et le régime stérile ou décontaminé (mode de décontamination le plus efficace), visant à stériliser la nourriture. Il nécessite un isolement du patient en

chambre stérile, l'utilisation d'une vaisselle stérile et la cuisson des aliments à plus de 100° pendant plus de 20 minutes.

1.5.4 LA DECONTAMINATION

L'intérêt de cette prophylaxie anti-infectieuse est de diminuer la taille de la population de la flore digestive afin d'éviter les translocations bactériennes à point de départ digestif, dans les périodes à haut risque infectieux (24,72). Elle utilise des antibiotiques non absorbables, ne franchissant pas la barrière intestinale, tel que les aminosides, la colimycine et la polymyxine, la vancomycine (25), et d'autres antibiotiques franchissant la barrière intestinale, tels que les macrolides, l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (26) et plus récemment les fluoroquinolones (27–29).

On distingue deux types de décontamination digestive :

- *la décontamination digestive totale* : plusieurs antibiotiques sont associés afin d'établir un large spectre antibactérien, dont l'objectif est d'éliminer tous les germes de la flore digestive.

Elle doit être associée à un isolement stérile du patient et à l'apport d'une nourriture dite stérile. Les bases théoriques de cette pratique sont rationnelles mais le problème majeur à cette antibioprophylaxie est la destruction de la flore anaérobie, nécessaire à la résistance à la colonisation et à la pullulation microbienne (16). En l'absence de cet effet « barrière », toute bactérie même de passage comme le sont les bacilles pyocyaniques, a plus de chance de s'arrimer à la muqueuse, avec un risque majoré de translocation bactérienne.

- *la décontamination digestive sélective* : Nous avons exposé précédemment le rôle important de la flore anaérobie dans la résistance à la colonisation bactérienne. Le concept de la décontamination digestive sélective, repose sur le fait que la diminution du compte bactérien des bacilles à Gram négatif dans le tube digestif prévient en partie le risque de bactériémie et la survenue de pneumopathie sous ventilation mécanique (en particulier, chez les traumatisés graves et les transplantés hépatiques). Pour une décontamination digestive sélective, la préparation

hospitalière d'antibiotiques idéale (définie par le code de la santé publique comme tout médicament réalisé par une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou par un établissement pharmaceutique au sein d'un établissement de santé, en l'absence de spécialité disponible ou adaptée) doit être active sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, mais inactive sur les anaérobies (effet barrière théorique), et peu susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes, non absorbable et à l'origine d'une bonne compliance. Aucun antibiotique à lui seul ne remplit tous ces critères. Il s'agit donc toujours d'une association d'antibiotiques.

Il est important de noter que la translocation de germes anaérobies existe, mais ne dépasse pas en règle les ganglions mésentériques et ne s'accompagne pas de conséquences morbides (77).

1.5.5 L'ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE PARENTERALE.

Introduite dès le premier épisode fébrile chez tout enfant neutropénique, certaines associations d'antibiotiques sont à l'origine d'une décontamination presque totale de la flore digestive, qu'il faut savoir détecter, afin de pouvoir y associer une nourriture au minimum sélectionnée (30). Les associations possibles d'antibiothérapie sont multiples, les recommandations pour l'usage de l'antibiothérapie par voie parentérale sont explicitées dans les guidelines datant de 2002 (31).

1.6 MOYENS DE SURVEILLANCE

La surveillance de la décontamination se fait par l'étude des coprocultures, afin de détecter la présence de micro-organismes potentiellement pathogènes et d'évaluer la nécessité de l'administration d'une antibiothérapie non absorbable ou de l'efficacité de celle ci, afin d'éradiquer ou réduire le portage de ces germes (32). Les coprocultures permettent également d'adapter une antibiothérapie parentérale, en fonction du portage digestif du patient. Ceci est extrêmement important, car il a été démontré notamment dans l'étude de *Trancrède et al* (33) que le taux de prédictivité d'une septicémie à bacilles à Gram négatif atteignait 82% lorsque ces germes étaient isolés dans les coprocultures.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 PATIENTS DE L'ETUDE

Notre étude est une étude mono centrique, non randomisée, rétrospective concernant 145 enfants hospitalisés dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, pour le diagnostic et la réalisation de la cure d'induction d'une leucémie aiguë.

Les patients de l'étude sont âgés de 0 à 18 ans et sont tous hospitalisés pour des hémopathies malignes à savoir, une leucémie aiguë lymphoblastique de type B ou T, une leucémie aiguë myéloblastique ou une leucémie de Burkitt.

Les patients proviennent de différents lieux avant l'entrée dans le service d'hématologie

- du domicile
- d'un hôpital périphérique, où le diagnostic est fortement suspecté devant des anomalies à l'hémogramme
- d'un autre service de l'Hôpital d'enfants, où l'enfant était hospitalisé pour un diagnostic initial suspecté différent d'une leucémie aiguë.

2.2 METHODES

2.2.1 PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

2.2.1.1 Evaluation anamnestique

A l'arrivée dans le service, la prise en charge initiale comporte un interrogatoire précis, afin de relever les antécédents familiaux et personnels, d'évaluer le suivi médical antérieur et de retracer l'histoire de la maladie, afin

de dater le début de celle-ci par les premiers prodromes apparus. Enfin la notion d'allergie est systématiquement recherchée.

2.2.1.2 Examen Clinique

Suite à l'interrogatoire, un examen clinique initial minutieux est réalisé, afin d'évaluer l'état hémodynamique de l'enfant, la tolérance des symptômes et de relever les signes cliniques généraux ou spécifiques de la maladie, avant de débiter tout traitement médicamenteux, qui engendrerait une régression de ces derniers.

2.2.1.3 Examens para-cliniques

2.2.1.3.1 Biologie

2.2.1.3.1.1 Confirmation du diagnostic

Différents prélèvements vont permettre de confirmer le diagnostic de leucémie et de déterminer les caractéristiques cytologiques, immuno-phénotypiques, cytogénétiques et de rechercher les atteintes extra-médullaires.

- L'hémogramme avec lecture du frottis sanguin: il recherche des cellules blastiques et une atteinte d'une ou plusieurs lignées sanguines, une pancytopenie ou une bicytopenie avec hyperleucocytose supérieure à 50 000 leucocytes/mm³.
- Le myélogramme permettant la confirmation diagnostique :
 - L'étude cytologique: évalue la proportion de blastes et étudie les différentes autres lignées
 - L'immunophénotypage: étudie les marqueurs de surface des blastes avec des Anticorps (AC) monoclonaux contre les clusters de différenciation, permettant de déterminer la lignée à laquelle ils appartiennent (lymphoblastique B ou T, myéloblastique) et leur degré de différenciation.

- L'étude cytogénétique:

- *Le caryotype*: recherche des anomalies génétiques des blastes, anomalies de nombre (hypoploïde, hyperploïde) ou anomalies de structures (délétion, translocation).

- *La biologie moléculaire*

- recherche de transcrits sur moelle, à l'origine d'une anomalie génétique connue produisant des ARN ou des protéines anormales (ex: transcrit BCR-ABL, transcrit TEL-AML1)

- étude de la maladie résiduelle faite dans un second temps, qui est une mesure de la maladie de façon quantitative par des marqueurs identifiés au diagnostic lorsque celle-ci est devenue inquantifiable au myélogramme.

- Une congélation de blastes dans une cellulothèque permettant des recherches ultérieures.

- Les ponctions biopsies osseuses réalisées au bloc opératoire sous anesthésie générale surtout en cas de suspicion de LAM à la recherche de myélodysplasie.

- La ponction lombaire (PL) réalisée généralement au bloc opératoire en même temps si possible que le myélogramme et la pose d'une voie centrale, avec une première PL thérapeutique dans le même temps, permet de rechercher une atteinte méningée.

2.2.1.3.1.2 Recherche de complications hématologiques, infectieuses, métaboliques

Hématologiques:

L'hémogramme définit la profondeur de la bicytopenie, voire pancytopenie et permet d'évaluer les besoins transfusionnels (anémie, thrombopénie). Il permet également d'évaluer l'hyperleucocytose initiale, facteur pronostic initial et témoignant du risque de syndrome de lyse tumorale et de leucostase viscérale (notamment pulmonaire,

cérébrale et rénale). Il permet également de définir si l'enfant est en aplasie ou non.

Le bilan d'hémostase recherche une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée, plus fréquente dans les LAM et notamment dans les LAM 5.

Métaboliques

Le ionogramme sanguin, le bilan phosphocalcique, l'acide urique, les LDH, et les D-Dimères sont dosés afin de rechercher un syndrome de lyse tumorale, associant une hyperphosphorémie, une hypocalcémie, une hyperkaliémie, une augmentation franche de l'acide urique et pouvant se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë.

Infectieuses

Un bilan inflammatoire avec dosage de la CRP, du fibrinogène.

La recherche d'un foyer infectieux associé est systématique surtout en cas de fièvre associée: hémocultures, ECBU, coproculture, virologie des selles en cas de diarrhées, ponctions ou biopsies sur tout site suspect d'infection, recherche de virus respiratoires en cas d'encombrement rhinopharyngé...

De façon systématique, des prélèvements sont effectués afin de connaître la colonisation initiale du patient (coproculture quantitative et qualitative, prélèvements oro-pharyngés).

2.2.1.3.2 Radiologie

La radiographie du thorax de face recherche un élargissement médiastinal, un foyer infectieux pulmonaire ou un épanchement pleural.

L'échographie abdomino-pelvienne est toujours réalisée pour évaluer la taille des viscères abdominaux, leur aspect, la présence d'adénopathies profondes et une infiltration blastique viscérale (ovaires, foie, rate, et reins)

L'échographie cardiaque évalue la fonction cardiaque, et est systématiquement effectuée, dans le cadre du bilan préthérapeutique avant toute chimiothérapie et notamment l'utilisation des anthracyclines.

Un scanner thoracique peut être indiqué en cas d'élargissement médiastinal afin d'établir la taille d'une éventuelle masse médiastinale, d'évaluer ses rapports anatomiques, de rechercher des adénopathies profondes, et d'en contrôler ultérieurement la diminution sous chimiothérapie.

2.2.2 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

2.2.2.1 Voies d'abord vasculaires

Un cathéter veineux central percutané tunnelisé ou non est posé au bloc opératoire dès que possible après confirmation du diagnostic de leucémie, afin d'effectuer les prélèvements sanguins, les perfusions et les transfusions. La chambre implantable (PAC) est une deuxième alternative, mais très peu utilisée en première intention.

2.2.2.2 Traitements spécifiques

2.2.2.2.1 Pour les leucémies aiguës lymphoblastiques

Trois sous groupes:

- Les enfants de moins de un an, traités selon le protocole Interfant 1999, puis 2006.
- Les enfants de plus de un an traités selon le protocole FRALLE 2000 A ou B (pour les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B, le choix du protocole A ou B se faisant selon d'autres critères pronostiques, cf. plus bas), ou le protocole FRALLE 2000 T (pour les leucémies aiguës lymphoblastiques du groupe T).
- Les leucémies de Burkitt traitées selon le protocole LMB 01.

2.2.2.2.1.1 Leucémies aiguës lymphoblastiques du groupe B

Le protocole FRALLE 2000 pour les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B comprend deux sous groupes thérapeutiques.

- *Le protocole FRALLE 2000 A* concerne les enfants de plus de un an et de moins de 10 ans, non hyperleucocytaires ($< 50\ 000$ leucocytes/mm³).

- *Le protocole FRALLE 2000 B* concerne les LAL de la lignée B ayant un des critères suivants:

- Âge supérieur ou égal à 10 ans
- Atteinte du système nerveux central
- Leucocytose supérieure ou égale à $50\ 000/\text{mm}^3$
- Présence d'une t (9; 22), d'une t (4; 11) ou d'une hypoploïdie inférieure ou égale à 44 chromosomes au caryotype
- Présence d'un transcrit BCR-ABL ou MLL-AF4
- Présence d'un réarrangement de MLL détecté par Southern Blot ou par FISH pour les formes CD10-.

2.2.2.2.1.2 Leucémies aiguës lymphoblastiques du groupe T

Le protocole FRALLE 2000 T concerne les enfants de plus de un an et de moins de 20 ans, quelle que soit la leucocytose initiale.

La phase de traitement étudiée est l'induction. C'est le traitement d'attaque des leucémies dont le but est d'obtenir la rémission cytologique (définie par la disparition de la blastose médullaire) et la rémission moléculaire de la maladie (maladie résiduelle en biologie moléculaire $\leq 10^{-2}$).

Le protocole FRALLE qu'il soit de type B ou T comprend une préphase d'une durée de 8 jours à base de corticoïdes à fortes doses, suivie d'une

chimiothérapie de 3 ou 4 semaines, composée d'injections intraveineuses, de Vincristine, d'anthracyclines, et de cyclophosphamide, associées à des injections intramusculaires de L-asparaginase et des injections intrathécales de chimiothérapie simple (Méthotrexate uniquement) ou triples (Aracytine et Méthotrexate).

Le protocole COPRALL qui correspond au protocole de rechute des LAL pour lequel les enfants sont inclus suite à une corticorésistance, une chimiorésistance ou une absence de rémission cytologique au myélogramme de J35 et J42 à l'issue de l'induction du protocole FRALLE 2000 T, comprend une préphase à base de corticoïdes à fortes doses, des injections intrathécales triples, associées à des injections intraveineuses de Vincristine, Méthotrexate, +/- Aracytine et des injections intramusculaires de L-asparaginase.

2.2.2.2.1.3 Leucémie de Burkitt

Les enfants présentant une leucémie de Burkitt, qui est un sous groupe des leucémies aiguës lymphoblastiques de type B sont traités selon le protocole LMB 01.

2.2.2.2.2 Pour les leucémies aiguës myéloblastiques

Les enfants traités pour une LAM sont traités initialement selon le protocole AML 01, puis par le nouveau protocole ELAM 02.

La phase d'induction comprend 7 jours d'injection de Cytarabine et 5 jours de Mitoxantrone, associées à des injections intrathécales de chimiothérapie.

2.2.2.3 Traitements associés

2.2.2.3.1 Anti-infectieux prophylactiques

Tous les enfants dès le début de l'induction, et après confirmation diagnostique bénéficient d'une prophylaxie contre la pneumocystose par triméthoprim-sulfaméthoxazole = Bactrim®, à raison de 25mg/kg 3 fois par semaine.

Les enfants qui ont déjà présenté des infections récurrentes à Herpes simplex, qui ont des immunoglobulines (IgG) positives contre ce virus ou qui ont été en contact avec une varicelle active dans les 15 jours précédents l'hospitalisation, sont traités par aciclovir ou valaciclovir.

2.2.2.3.2 Antibiothérapie curative

Une grande majorité des enfants sont lors des bilans initiaux immunodéprimés, car en aplasie ou proches de l'aplasie.

Sont considérés en neutropénie, les enfants présentant le jour du diagnostic ou dans les 48 heures suivant ce dernier, un taux de PNN $< 500/\text{mm}^3$ et sévère si $< 100/\text{mm}^3$.

Dès lors, chaque enfant présentant une fièvre $> 38^\circ$ à une heure d'intervalle ou $> 38^\circ 2$ d'emblée, est considéré à haut risque infectieux, d'où l'instauration rapide d'une antibiothérapie à large spectre, après de multiples prélèvements infectieux afin de rechercher l'étiologie de la fièvre.

Nous pouvons donc différencier :

- Les infections primaires au diagnostic, soient les infections documentées chez des patients fébriles au diagnostic
- Les infections secondaires, définies comme la survenue d'une infection documentée, à distance du diagnostic, soit chez des patients initialement apyrétiques au diagnostic et qui présentent à distance de ce dernier un épisode fébrile documenté, soit chez des patients initialement fébriles au diagnostic, puis apyrétiques et qui présentent un deuxième voire un troisième accès fébrile documenté.

Les différentes molécules administrées par voie parentérale sont:

- Une céphalosporine de troisième génération (C3G): (ceftazidime = Fortum®, posologie de 150 mg/kg/jour) ou (piperacilline-tazobactam = Tazocilline®, posologie de 250 mg/kg/jour).
- Un glycopeptide, (vancomycine = Vancocine®, posologie de 40 mg/kg/jour) ou téicoplanine = Targocid®, posologie de 10 mg/kg/dose toutes les 12 heures pendant 48 heures, puis une fois par jour, d'emblée si un point d'appel infectieux cutané est suspecté ou après 48 heures de fièvre sous C3G.
- Un aminoside (amikacine = Amiklin®, posologie de 15 mg/kg/dose une fois par jour pendant 2 jours) d'emblée s'il existe une mauvaise tolérance hémodynamique de la fièvre.

En fonction de l'évolution de la fièvre, des points d'appels infectieux, des documentations bactériologiques ou radiologiques, cette antibiothérapie peut être modifiée notamment par l'ajout de ciprofloxacine = Ciflox®, posologie de 20 mg/kg/jour, le remplacement du Fortum® ou de la Tazocilline® par un imipénème, le Tienam®, posologie de 50 mg/kg/jour ou l'ajout d'un antifongique (fluconazole = Triflucan®, posologie de 8 à 12 mg/kg/jour, ou l'amphotéricine B = Ambisome®, posologie de 5 mg/kg/jour, ou encore la caspofungine = Cancidas®, posologie de 70 mg/m² une fois par jour pendant 48 h, puis 50 mg/m² une fois par jour), en cas de fièvre non documentée et résistante à une antibiothérapie bien conduite au-delà de 72 à 96 heures ou en cas d'infection fongique prouvée (Annexe 1).

L'indication d'instauration d'une antibiothérapie à large spectre est identique pour les enfants fébriles au diagnostic ou pour les enfants apyrétiques au diagnostic, mais fébriles dans un second temps.

2.2.2.3.3 Transfusions

En cas d'hémoglobine inférieure à 7 voire 8 g/dl, les enfants sont transfusés en culots globulaires, irradiés, phénotypés. De même, en cas de

thrombopénie inférieure à 20 000/mm³, les enfants sont transfusés en concentrés de plaquettes d'aphérèse, irradiés.

2.2.2.3.4 Antalgiques

Les traitements antalgiques de palier 1, 2 et 3 sont rapidement utilisés, en fonction des résultats des échelles d'auto et d'hétéro-évaluation de la douleur.

En cas d'utilisation d'une PCA de morphine, des antiémétiques et des laxatifs sont systématiquement associés.

Enfin durant toute chimiothérapie, des antiémétiques et certains antalgiques sont systématiquement administrés et d'autres, à la demande, afin d'essayer au mieux de palier à l'inconfort ou à la douleur des enfants

2.2.2.3.5 Traitements divers

Le recours à la nutrition entérale par une sonde naso gastrique ou parentérale est fréquent durant ces phases de traitement, afin de maintenir des apports caloriques optimaux, malgré l'anorexie induite par les traitements de chimiothérapie.

2.2.3 ISOLEMENT ET HYGIENE

2.2.3.1 Pour les leucémies aiguës lymphoblastiques ou leucémie de Burkitt

Les enfants, dès l'entrée en secteur d'hospitalisation, bénéficient d'un isolement protecteur et d'un régime pauvre en germes.

- L'isolement protecteur a pour but de limiter au maximum la mise en contact des patients avec des germes, mais ne recherche pas la stérilité. Il impose le port d'un masque, d'un calot, et d'une blouse non stérile après un lavage de main et l'application d'un soluté hydro-alcoolique. Le linge, les habits, les

jouets, les tissus ne sont pas stérilisés, mais désinfectés, et la vaisselle est lavée à 90°.

- L'alimentation est dite "pauvre en germes ou protégée", excluant les aliments riches en germes ou potentiellement pathogènes (surtout les bacilles à Gram négatif).

Ce régime est poursuivi à domicile en cas d'autorisation de permission ou d'aplasie sans fièvre à domicile.

2.2.3.2 Pour les leucémies aiguës myéloblastiques

Les enfants pour qui le diagnostic de LAM est effectué, bénéficient dès l'entrée en secteur d'hospitalisation d'un isolement stérile et d'un régime stérile.

- L'isolement "stérile" signifie que l'enfant est placé dans une chambre stérile, attestant que tout ce qui rentrera dans la chambre n'apportera aucun germe. Il impose le port d'un masque, un calot, une blouse stérile, des gants stériles, enfilés après un lavage soigneux des mains. Par ailleurs, tout ce qui entre dans la chambre de l'enfant est stérilisé (linge, tissus, jouets, vaisselle). De plus, dans chaque chambre se trouve le matériel médical nécessaire à l'examen de l'enfant.

- L'alimentation dite "stérile" implique que toute la nourriture froide (charcuterie, fromage) est interdite, les aliments sont stérilisés, la vaisselle et les couverts également.

2.2.4 DECONTAMINATION DIGESTIVE PAR VOIE ORALE

2.2.4.1 La décontamination digestive totale

Tous les enfants traités pour une LAM entre janvier 2005 et septembre 2009 bénéficient d'une décontamination digestive totale associée à un isolement et à une alimentation stérile.

La décontamination digestive totale est réalisée par la prise orale d'une association d'antibiotiques visant à détruire la flore aérobie et anaérobie du tube digestif et la prise d'un antifongique associé (Fungizone®). Les gélules de

décontamination digestive n°5 utilisées dans le service comprenaient respectivement:

- Vancomycine 75 mg/gélule
- Amikacine 75 mg/gélule
- Colistine 500 000 UI/ gélule

La dose de décontamination digestive est de 1 gélule par 5 kg de poids répartie en 4 prises.

De janvier 2005 à environ janvier 2009, la décontamination digestive totale débute à la confirmation du diagnostic ou au J1 de l'induction et se termine lorsque le taux de PNN devient $> 500/\text{mm}^3$, lors de la phase de régénération médullaire au décours de la chimiothérapie.

Depuis janvier 2009, la décontamination digestive est arrêtée soit dès l'introduction d'une antibiothérapie IV ou pendant la durée de l'antibiothérapie IV. En l'absence d'antibiothérapie IV introduite, la décontamination digestive est arrêtée en sortie d'aplasie.

2.2.4.2 La décontamination digestive partielle

Il existe deux types de décontamination digestive partielle:

2.2.4.2.1 Gentamicine (15 mg/kg/j)

Cette décontamination a pour but d'éradiquer principalement les bacilles à Gram négatif type entérobactéries et les levures, puisqu'elle est associée à la prise d'amphotéricine B.

Cette décontamination digestive partielle est administrée à toutes les LAL à compter de mai 2004 jusque juillet 2010, associée à un isolement protecteur et à une alimentation pauvre en germes.

De 2004 à 2009, la décontamination digestive partielle est introduite dès le diagnostic de la leucémie, arrêtée dès la sortie d'aplasie ($\text{PNN} > 500/\text{mm}^3$) et poursuivie malgré l'introduction d'une antibiothérapie IV.

A compter de 2009, la décontamination digestive est parfois arrêtée dès lors de l'introduction d'une antibiothérapie IV ou durant cette antibiothérapie IV.

2.2.4.2.2 *Gentamicine et Polymyxine E*

Cette décontamination digestive en bithérapie est recommandée par la Haute Autorité de Santé à compter de 2007, pour toutes les leucémies aiguës, qu'elles soient myéloblastiques ou lymphoblastiques, associée à un régime protecteur et une alimentation pauvre en germe pour les LAL et à un régime stérile et une alimentation stérile pour les LAM.

Elle est introduite dans le service d'Hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, à compter d'octobre 2010.

Elle reste toujours associée à un antifongique l'amphotéricine B, dont le but est d'éradiquer les levures.

Elle est composée de

- Gentamicine = Gentalline® posologie de 50 mg/prise toutes les 6 heures.
- Polymyxine E = Colimycine® posologie de 40 mg par prise soit 500 000 UI par prise toutes les 6 heures, pour les enfants de moins de 2 ans, posologie de 80 mg par prise, toutes les 6 heures, soit 1 MUI par prise pour les enfants de plus de 2 ans.

A compter de mars 2011, on observe un arrêt systématique de la décontamination digestive partielle dès l'introduction d'une antibiothérapie intraveineuse (IV) ou dans les jours suivants l'introduction de cette dernière. En l'absence d'introduction d'une antibiothérapie par voie IV, la décontamination digestive est poursuivie jusqu'en sortie d'aplasie ($PNN > 500/mm^3$).

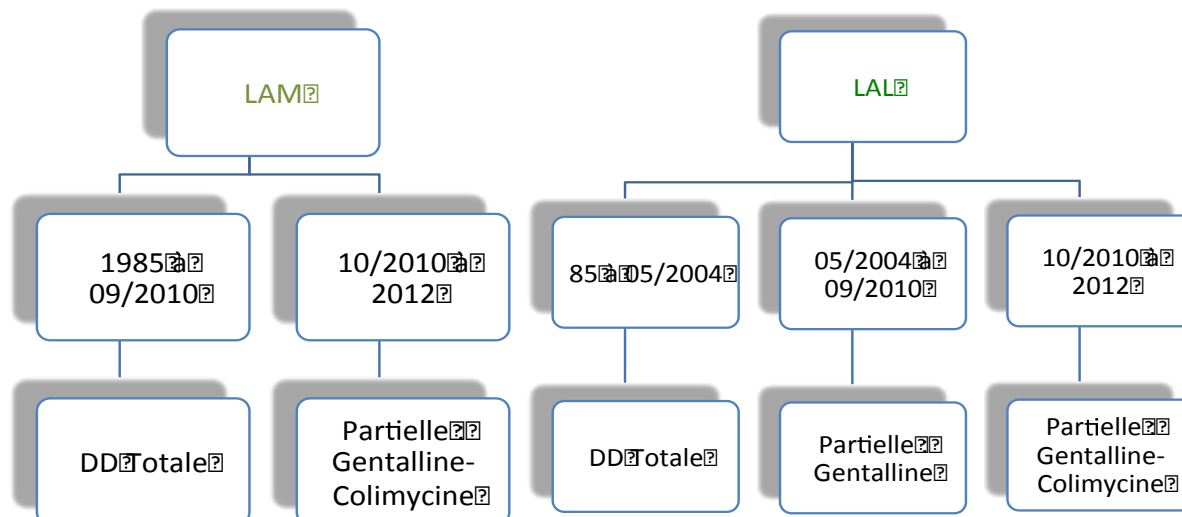


Figure 1 : Synthèse du type de décontamination selon les années

2.2.5 LES PRELEVEMENTS MICROBIOLOGIQUES

Dès l'entrée dans le service, que l'enfant soit fébrile ou non, des prélèvements microbiologiques multiples sont réalisés afin de voir s'il est colonisé par un germe particulier, et notamment si le germe en question est de type producteur d'une beta lactamase à spectre étendu (BLSE) ou s'il s'agit d'un germe multi-résistant.

Ces prélèvements sont :

- Oro-pharyngés: bouche, gorge, oreille et sécrétions respiratoires s'il existe une symptomatologie respiratoire.
- Digestifs: coproculture quantitative et qualitative et si absence d'émission de selles, un prélèvement ano-rectal est effectué.

Si l'enfant est fébrile, seront réalisés en plus, des hémocultures, un ECBU, et des prélèvements de tous les sites suspects d'infection (peau, prélèvement d'un liquide d'ascite).

L'étude des tests de décontamination digestive suit tout au long de l'induction, de façon chronologique, l'évolution de la flore bactérienne digestive, chez des patients soumis à une décontamination digestive partielle ou totale, associée ou non à une antibiothérapie IV. Ces tests de décontamination se font de façon hebdomadaire, plus rarement deux fois par semaine.

Dans notre étude, deux groupes peuvent être distingués:

- Les patients fébriles au diagnostic, avec instauration d'emblée d'une antibiothérapie IV, associée ou non à une décontamination digestive par voie orale. En effet selon la période de l'étude, la décontamination digestive initialement poursuivie en même temps que l'antibiothérapie IV, a été arrêtée suite aux Recommandations de l'HAS en 2010.
- Les patients apyrétiques au diagnostic, qui ne sont donc initialement que sous décontamination digestive par voie orale.

Pour les enfants sous décontamination digestive par voie orale, ces prélèvements nous permettront d'évaluer l'efficacité de cette dernière.

Dans notre étude, sont définis comme décontaminés dans la population sous décontamination digestive totale, tous patients présentant plusieurs coprocultures successives à une concentration $\leq 10^3$ UFC/ml, sans aucune recolonisation. Dans la population sous décontamination digestive partielle, sont définis comme décontaminés, tous patients ne présentant pas de bacilles à Gram négatif dans l'ensemble des coprocultures effectuées, ou présentant à un moment un bacille à Gram négatif, mais se décolonisant ultérieurement et ce, sur plusieurs coprocultures successives, à une concentration $\leq 10^3$ UFC/ml de selles.

En l'absence de décontamination, ces tests nous permettront d'adapter une éventuelle antibiothérapie en fonction du portage du germe, en cas d'épisodes fébriles.

2.2.6 DONNEES RECUEILLIES.

Notre étude a nécessité le recueil de données dans le dossier médical du patient, dans le dossier bactériologique, hématologique, feuilles de prescriptions et feuilles de surveillance des infirmières.

Nous avons dans un premier temps relevé pour chaque patient:

- Le nom, prénom
- Date de diagnostic
- Type de pathologie
- Le protocole de traitement
- La date du début et de la fin de la phase d'induction
- La date de la pose d'une voie centrale
- Le type de décontamination digestive administrée
- Le type d'antibiothérapie administrée
- Le type d'isolement (protecteur ou stérile)
- Le type de nourriture (appauvrie en germe ou stérile)
- Le type d'antibioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose (Bactrim® ou Pentacarinat®).

Puis nous avons réalisé sur une échelle chronologique le relevé des dates et de la durée:

- De la neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ et $< 100/\text{mm}^3$
- De la fièvre initiale ou secondaire
- De la décontamination digestive
- De l'antibiothérapie IV
- Des tests de décontamination digestive
- Des infections documentées cliniquement, radiologiquement ou microbiologiquement
- Des sorties du service

Cette échelle chronologique nous a permis d'évaluer l'impact de la décontamination digestive seule ou en association avec une antibiothérapie intraveineuse, sur la survenue d'infections systémiques, notamment d'infections à point de départ digestif et d'établir un lien de causalité entre un germe colonisant le patient et le passage de ce germe dans la circulation sanguine, à l'origine d'infections systémiques.

3 RESULTATS

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective, mono-centrique, portant sur 145 enfants en phase d'induction de leucémie aiguë, dans le service d'hématologie du CHU de Nancy, de 2005 à 2012.

3.1 PATIENTS

3.1.1 PATIENTS DE L'ETUDE

Notre étude a concerné la phase d'induction de cent quarante-cinq patients. Deux sont exclus pour manque de données.

L'âge médian au diagnostic est de 6 ans (3mois ½ à 17 ans).

Les pathologies représentées sont :

- cent vingt et une LAL (84,6%): quatre-vingt-seize LAL B, vingt-cinq LAL T
- vint et une LAM (14,6%)
- une leucémie de Burkitt (0,7%)
- un patient ayant des marqueurs myéloïdes et lymphoïdes est initialement considéré comme une leucémie aiguë myéloïde, puis considéré secondairement comme une leucémie aiguë lymphoïde B.

Au total, 143 patients.

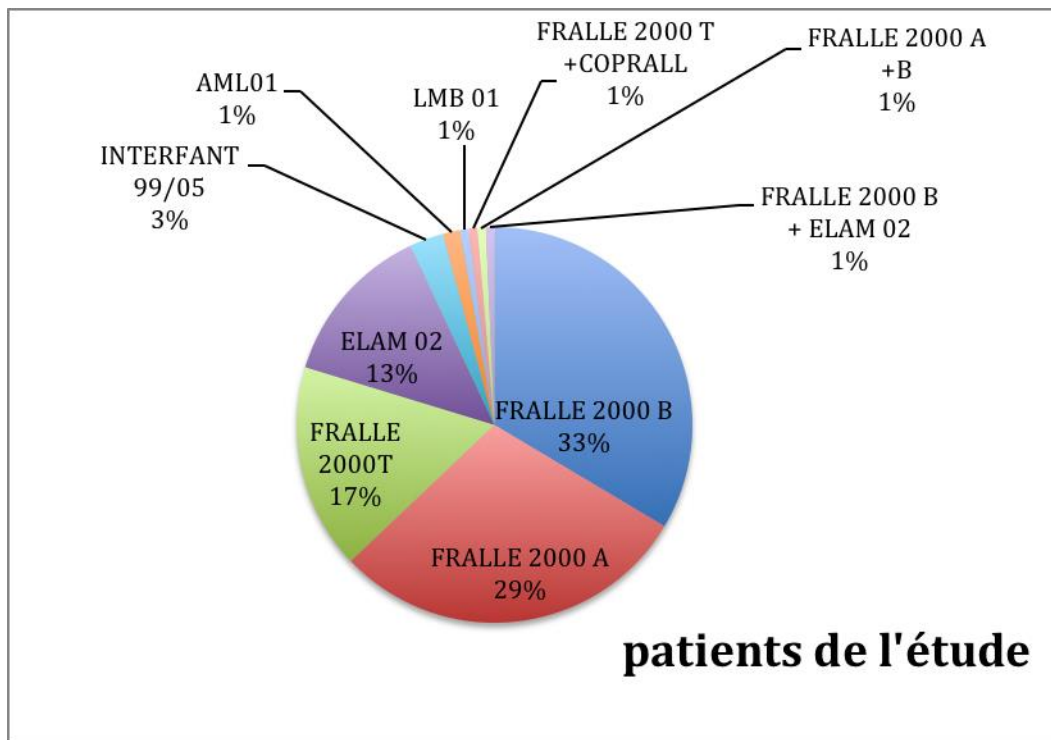


Figure 2: Patients de l'étude

3.1.2 PATIENTS TRAITES POUR UNE LAL B (N=96)

Sur l'ensemble des patients, quatre-vingt-seize (67,1%) sont traités pour une LALB.

L'âge médian au diagnostic est de 5 ans (20 mois à 16 ans).

Les protocoles de traitement sont:

- Un patient traité selon le protocole FRALLE 2000 A puis selon le protocole FRALLE 2000 B
- Quarante-deux patients traités selon le protocole FRALLE 2000 A
- Quarante-huit patients traités selon le protocole FRALLE 2000 B
- Quatre patients traités selon les protocoles INTERFANT 99 ou 2005
- Un patient traité selon le protocole ELAM 02, puis traité selon le protocole FRALLE 2000 B

3.1.3 PATIENTS TRAITES POUR UNE LAL T (N=25)

Sur l'ensemble des patients, vingt cinq (17,4%) sont traités pour une LAL T. L'âge médian au diagnostic est de 8 ans (2 ans et ½ à 16 ans).

Les protocoles de traitement sont:

- Vingt quatre patients traités selon le protocole FRALLE 2000 T
- Un patient traité selon le protocole FRALLE 2000T puis COPRALL

3.1.4 PATIENTS TRAITES POUR UNE LEUCEMIE DE BURKITT (N=1)

Un patient présente une leucémie de Burkitt, traité selon le protocole LMB 01.

3.1.5 PATIENTS TRAITES POUR UNE LAM (N=21)

Sur l'ensemble des patients, vingt et un (14,6%) sont traités pour une LAM.

L'âge médian au diagnostic est de 7 ans (3 mois à 17 ans).

Les protocoles de traitement sont:

- Dix neuf patients traités selon le protocole ELAM 02
- Deux patients traités selon le protocole AML 01
- Un patient traité selon le protocole ELAM 02 puis selon le FRALLE 2000 B, car doute diagnostique initial.

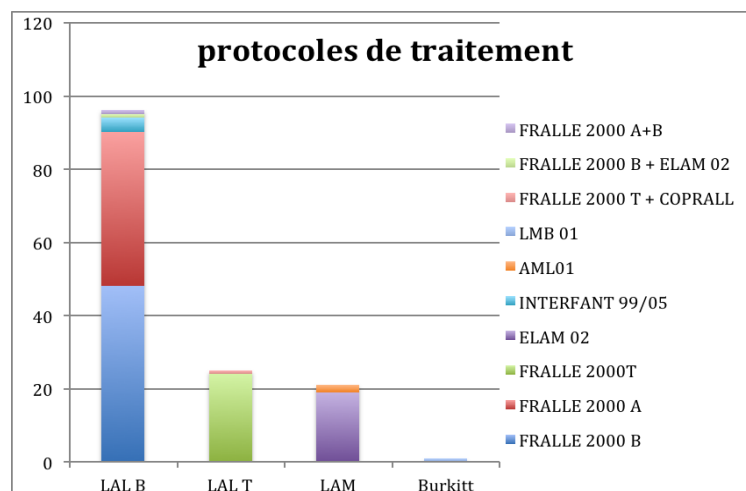


Figure 3 : Protocoles de traitement

3.1.6 PATIENTS SOUS DECONTAMINATION DIGESTIVE TOTALE (N=17)

Sur l'ensemble des patients, dix sept (11,8%) sont sous décontamination digestive totale.

L'âge médian au diagnostic est de 7 ans (1 mois ½ à 16 ans).

La répartition des pathologies est la suivante:

- Deux LAL B
- Quinze LAM
- On observe dans notre étude deux LAL mises sous décontamination digestive totale, il existe en effet au diagnostic pour ces deux enfants, un doute diagnostic entre une leucémie de la lignée myéloïde ou lymphoïde, justifiant la mise en route initiale d'une décontamination digestive de type totale.

La répartition des protocoles de traitement est la suivante:

- LAL B: Un patient traité selon le FRALLE 2000 A
Un patient traité selon l'Interfant 99 ou 2005
- LAM : Treize patients traités selon l'ELAM 02
Deux patients traités selon l'AML 01

3.1.7 PATIENTS SOUS DECONTAMINATION DIGESTIVE PARTIELLE: GENTALLINE®-COLIMYCINE® (N=38)

Sur l'ensemble des patients, trente huit (26,5%) sont sous décontamination digestive partielle par Gentalline®, Colimycine®.

L'âge médian au diagnostic est de 6 ans, (1 an et 10 mois à 17 ans ½).

La répartition des pathologies est la suivante:

- Vingt sept LAL B
- Quatre LAL T
- Six LAM
- Une Leucémie de Burkitt

La répartition des protocoles est la suivante:

- Dix patients traités selon le FRALLE 2000 A (dont un passant secondairement dans le FRALLE 2000 B)
- Un patient traité selon le FRALLE 2000 A puis le FRALLE 2000 B
- Seize patients traités selon le FRALLE 2000 B (dont un secondairement traité dans le FRALLE 2000 B)
- Quatre patients traités selon le FRALLE 2000 T
- Six patients traités selon l'ELAM 02 (dont un passant secondairement dans le FRALLE 2000 B)
- Un patient traité selon le LMB 01

3.1.8 PATIENTS SOUS DECONTAMINATION DIGESTIVE PARTIELLE: GENTALLINE SEULE® (N=88)

Sur l'ensemble des patients, quatre vingt huit (61,5%) sont sous décontamination digestive partielle par Gentalline®.

L'âge médian au diagnostic est de 5 ans (1 an ½ à 17 ans).

La répartition des pathologies est la suivante:

- Soixante sept LAL B
- Vingt et un LAL T
- Aucune LAM

La répartition des protocoles est la suivante:

- Trente et un patients traités selon le FRALLE 2000 A
- Trente trois patients traités selon le FRALLE 2000 B
- Vingt patients traités selon le FRALLE 2000 T
- Trois patients traités selon l'INTERFANT 99/2005
- Un patient traité selon le FRALLE 2000 T puis selon le COPRALL

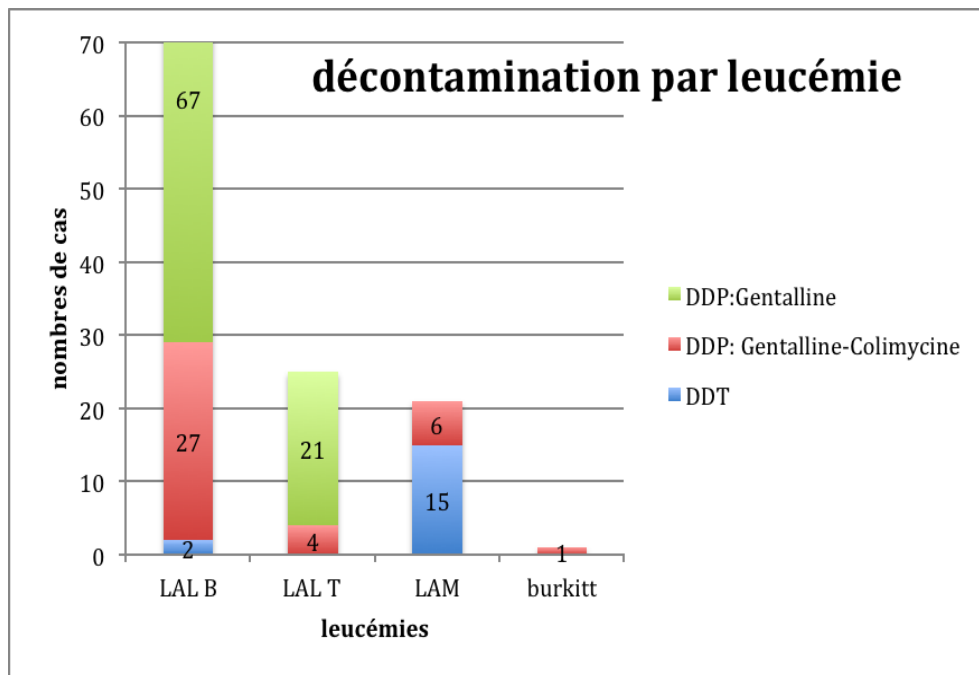


Figure 4: Type de décontamination selon la pathologie

3.2 LA NEUTROPENIE

3.2.1 POUR L'ENSEMBLE DES PATIENTS

Un patient est exclu de l'évaluation de la neutropénie en raison de données manquantes.

Sur un total de cent quarante deux patients, cent quarante et un (99,2%) sont neutropéniques durant au moins une période au cours de l'induction ($PNN < 500/mm^3$ ou $< 100/mm^3$).

Les cent quarante et un patients ont présenté une neutropénie $< 500 PNN/mm^3$, avec une durée médiane de 29 jours (1 à 86 jours). Cent onze patients (79%) ont présenté une neutropénie $< 100/mm^3$, avec une durée médiane de 11 jours (1 à 56 jours).

Soixante cinq patients (46%) ont présenté une neutropénie $< 500/mm^3$ au moment du diagnostic, quatorze (10%) d'entre eux avaient une neutropénie $< 100/mm^3$ au moment du diagnostic.

3.2.2 POUR LE GROUPE DES LAL

3.2.2.1 LAL sous DDT (n=2)

Les deux patients (100%) de ce groupe ont présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 30 jours (9 à 51 jours).

De même, les deux patients (100%) ont présenté une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 21,5 jours (1 à 42 jours). Ces deux patients (100%) avaient une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic.

3.2.2.2 LAL sous DDP: Gentalline® (n=87)

Sur les quatre vingt huit patients, un n'est pas analysable en raison de données manquantes.

Les quatre vingt sept patients analysables (100%) ont présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 27 jours (2 à 57 jours) et soixante trois patients (72%) ont présenté une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 8 jours (2 à 30 jours).

Quarante cinq patients (52%) avaient une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic, et dix patients (11,3%) présentaient une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

3.2.2.3 LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=31)

Sur l'ensemble des trente et un patients, trente (96,7%) ont présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 30 jours (3 à 85 jours) et vingt quatre (77%) ont présenté une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 10 jours (1 à 56 jours). Onze patients (35%) avaient une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic et quatre (12,9%), une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

3.2.3 POUR LE GROUPE DES LAM

3.2.3.1 LAM sous DDT (n=15)

Les quinze patients (100%) ont présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 59 jours (41 à 146 jours) et une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 22 jours (15 à 60 jours). Quatre patients (26,6%) présentaient une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic, aucun une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

3.2.3.2 LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=6)

Les six patients (100%) ont présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 33 jours (23 à 42 jours) et une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 22,5 jours (18 à 30 jours). Trois patients (50%) présentaient une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic, aucun une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

3.2.4 POUR LA LEUCEMIE DE BURKITT

Le seul patient a été traité par Gentalline-Colimycine et a présenté une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, d'une durée de 25 jours, dont 18 jours avec des PNN $< 100/\text{mm}^3$. Ce patient n'était pas neutropénique au moment du diagnostic.

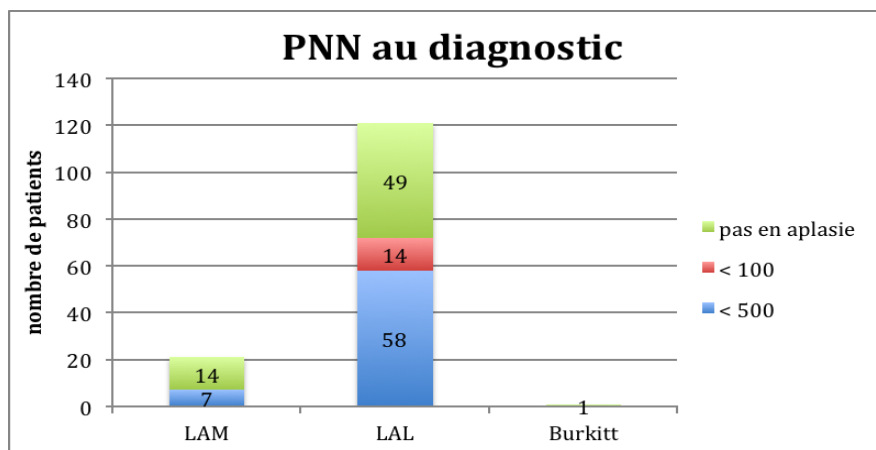


Figure 5 : Nombre de PNN au diagnostic

3.3 STATUT MICROBIOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC

Sur les cent quarante trois patients, les coprocultures de deux d'entre eux, n'ont pu être relevées dans les dossiers, faute de données. (un patient suivi pour une LAL B traité par Gentalline® et un patient suivi pour une LAM traité par décontamination digestive totale).

Le test de décontamination digestive initial peut donc être évalué pour cent quarante et un patients.

Vingt-quatre patients ont leur premier test de décontamination effectué après une période de sept à vingt et un jours. Chez quatre d'entre eux, le premier test de décontamination est effectué après quinze jours pour l'un, vingt et un jours pour les trois autres patients. Ces coprocultures sont difficilement analysables du fait d'un manque de données probables. En revanche, pour les vingt autres patients, il n'existe aucune donnée manquante, le premier test de décontamination est bien relevé en moyenne entre le cinquième et le huitième jour. Les hypothèses soulevées sont une absence de recueil de selles initial ou une absence d'exonération, empêchant ce recueil d'être effectué.

Trente et un patients (22%) ont un test de décontamination effectué avant toute thérapeutique :

- Aucun n'est décontaminé sur la coproflores initiale
- Trois patients sont colonisés à levures
- Tous les autres sont colonisés de façon bactérienne, les germes les plus fréquemment retrouvés étant des bacilles à Gram négatif type *Escherichia coli*, (vingt patients, dont trois colonisés également à *Citrobacter freundii* et deux patients colonisés aussi à *Enterobacter cloacae*) et des cocci à Gram positif type *Enterococcus sp* et *Streptococcus sp* (dix neuf patients sont colonisés à *Enterococcus sp*).

Vingt-six (18,4%) sont décontaminés au test initial (flore < 103 UFC/ml).

Sur ces vingt-six patients, trois tests ont été faits à l'admission des patients, deux tests ont été faits à quinze et vingt et un jours après l'admission (données manquantes probables).

Sur ces vingt-six patients décontaminés initialement:

- sept étaient sous décontamination seule depuis un à sept jours
- deux étaient sous antibiothérapie seule depuis six à neuf jours
- dix sept étaient sous antibiothérapie et décontamination digestive depuis deux à huit jours

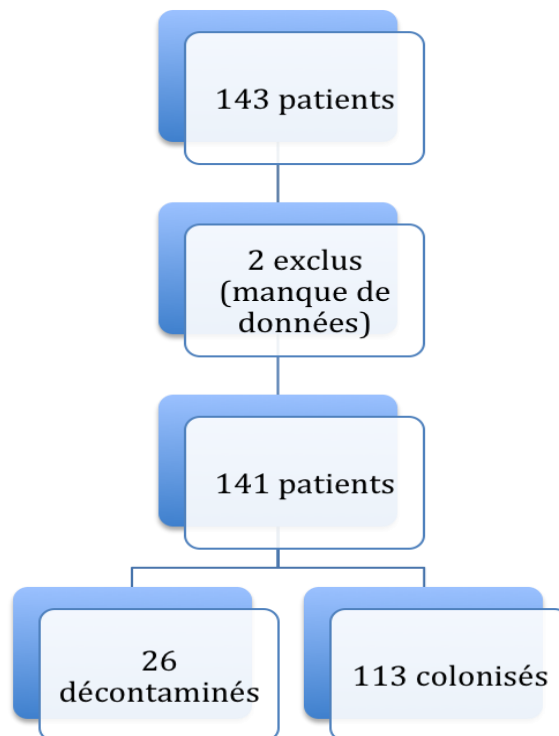


Figure 6: Statut de la flore digestive au diagnostic

3.4 FIEVRE ET INFECTION

Cent patients (69,9%) (quatre-vingt quatre LAL, quinze LAM, une leucémie de Burkitt) sont fébriles au diagnostic, avec une durée médiane de 1,5 jours (1 à 16 jours). Ces fièvres ont conduit à introduire une antibiothérapie dès l'entrée en hospitalisation. La mortalité est nulle concernant ce groupe de patients.

3.4.1 ETIOLOGIE DES FIEVRES AU DIAGNOSTIC

Vingt-sept patients présentant des infections documentées (27%). Soixante treize patients chez qui la fièvre reste non documentée.

Infections documentées cliniquement uniquement : trois

- Une cellulite du bras gauche et une otite nécrotique droite
- Une otite moyenne aiguë droite
- Un abcès du mollet droit documenté

Infections documentées radiologiquement uniquement: douze

- Dix pneumopathies
- Deux pneumopathies associées à une sinusite

Infections documentées microbiologiquement: douze

- Virales:
 - Deux bronchiolites à VRS
 - Une infection à HSV1
 - Une varicelle active
- Bactériennes:
 - Deux coqueluches
 - Une pyélonéphrite à *Escherichia coli*
 - Une septicémie à *Escherichia coli*
 - Une septicémie à *SCNMR*
 - Une septicémie à *Staphylococcus aureus méti R*
 - Un furoncle à pyocyanique
- Fongique:
 - Une pneumopathie aspergillaire

Fièvres au diagnostic		Burkitt	LAL			LAM		TOTAL
Types d'infections		Partielle : G/C	totale	Partielle: G/C	Partielle: G	Totale	Partielle: G/C	
Clinique	Abcès mollet droit				1			1
	Cellulite bras G, otite nécrotique D		1					1
	Otite moyenne aiguë D			1				1
Micro bio	Bronchiolite VRS+			1	1			2
	Coqueluche			1			1	2
	Furoncle pyocyannique				1			1
	Mucite HSV				1			1
	Pneumopathie					1		1
	Pyélonéphrite				1			1
	Varicelle				1			1
	Septicémie Escherichia Coli				1			1
	Septicémie SHMR				1			1
	Septicémie SAMR			1				1
Radio	Pneumopathie			3	2	2	3	10
	Pneumopathie, sinusite				1			1
	Sinusite, pneumopathie			1				1
(vide)	(vide)	1	1	16	47	7	1	73
Total		1	2	24	58	10	5	100

Tableau 1: Infections documentées au diagnostic

3.4.1.1 Pour le groupe des LAL

3.4.1.1.1 LAL sous DDT (n=2)

Sur deux patients, on retrouve une infection documentée clinique, une cellulite du bras gauche (non documentée bactériologiquement) associée à une otite nécrotique droite, survenue en aplasie ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$), sous antibiothérapie depuis deux jours, sous DDT depuis le jour même. Cet enfant est décontaminé durant toute la période d'induction, avec des coproflores $< 10^3$ UFC/ml. Le second enfant présente une fièvre qui reste non documentée.

3.4.1.1.2 LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=58)

Parmi les cinquante-huit patients fébriles au diagnostic, onze infections (19%) sont documentées.

- Quatre infections documentées radiologiquement
- Sept infections documentées microbiologiquement:
 - Trois infections virales (une bronchiolite à VRS, une infection à HSV1 et une varicelle)
 - Quatre infections bactériennes (une septicémie à *SCNMR*, un furoncle à pyocyanique, une septicémie à *Escherichia coli* et une pyélonéphrite à *Escherichia coli*).

Trois infections ne surviennent pas en période d'aplasie. Les deux septicémies ont lieu en période d'aplasie profonde avec des $\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$, six infections sont documentées en aplasie avec des $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$.

Toutes ces infections documentées se produisent sous antibiothérapie IV, avec des durées de traitement allant de un à trois jours. Aucun de ces enfants n'est sous décontamination digestive au moment de l'infection, cette dernière est débutée plus tardivement.

Concernant l'étude de la coproflores, pour les infections documentées bactériologiques:

- L'enfant présentant le furoncle à *Pseudomonas aeruginosa* est colonisé sur la coproculture initiale à *Enterococcus sp* puis décontaminé définitivement.
- L'enfant présentant la pyélonéphrite à *Escherichia coli* est colonisé du début à la fin de l'induction, mais ne l'a été qu'une fois à *Escherichia coli*, quatre jours après la survenue de la pyélonéphrite.
- L'enfant présentant une septicémie à *Escherichia coli* n'est jamais décontaminé durant toute l'induction, mais n'est jamais colonisé à *Escherichia coli*.
- L'Enfant présentant une septicémie à *SCNMR* est décontaminé jusqu'à l'avant dernière coproculture, puis colonisé à *Enterococcus sp*
- Les trois enfants présentant des pneumopathies sont colonisés du début à la fin à *SCNMR*, *Escherichia coli*, *Enterococcus sp*, *Saccharomyces sp*.

3.4.1.1.3 LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=24)

Parmi les vingt quatre patients fébriles au diagnostic, huit infections (33,3%) sont documentées, deux le sont cliniquement, trois radiologiquement et trois microbiologiquement: deux infections virales (une broncho-pneumopathie à VRS et une coqueluche) et une septicémie à *Staphylococcus aureus méti R*.

3.4.1.2 Pour le groupes des LAM

3.4.1.2.1 LAM sous DDT (n=10)

Parmi les dix patients fébriles au diagnostic, 3 épisodes infectieux (30%) sont documentés. Il s'agit de trois pneumopathies, dont une probablement aspergillaire, devant une antigénémie aspergillaire positive.

- Une pneumopathie (probablement fongique) est survenue en période de neutropénie très sévère ($PNN < 100/mm^3$), une autre lors d'une neutropénie avec des $PNN < 500/mm^3$.
- Les trois pneumopathies sont survenues sous antibiothérapie, avec des durées d'antibiothérapie allant de un à quinze jours pour l'aspergillose

pulmonaire, mais absence d'antifongique associé. Deux pneumopathies sont survenues sous une antibiothérapie IV seule sans décontamination digestive associée, tandis que l'aspergillose pulmonaire est survenue après une période de quinze jours de décontamination digestive, associée à de la mycostatine et sous antibiothérapie IV.

- L'étude de la flore fécale est ininterprétable pour l'un de ces patients, en raison d'un manque de données. En revanche, le patient présentant l'aspergillose pulmonaire était colonisé durant toute l'induction avec un *Candida parapsilosis* retrouvé à plusieurs reprises. Concernant le second patient, les deux premières coprocultures étaient positives à *Escherichia coli*, *SAMS* et *Enterococcus sp* (notamment le jour de l'infection pulmonaire documentée), puis il a été ultérieurement décontaminé de façon définitive.

3.4.1.2.2 LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=5)

Parmi les cinq patients fébriles au diagnostic, quatre infections (80%) sont documentées: trois pneumopathies et une coqueluche.

- Trois infections (pneumopathies) sont survenues en période d'aplasie ($PNN < 500/mm^3$).
- Deux sont survenues sous antibiothérapie seule avec une durée médiane de trois jours, et des extrêmes allant de un à quatre jours.
- Deux infections sont survenues sous antibiothérapie IV et décontamination digestive partielle introduite depuis deux jours.
- L'étude des coproflores a montré qu'un seul enfant, sous décontamination digestive partielle et sous antibiothérapie IV a été décontaminé au moment de l'infection, un enfant a été décontaminé du début à la fin de l'induction et deux enfants ont été colonisés du début à la fin ou de façon intermittente, à *Streptococcus sp*, *Enterococcus sp* et *SCNMR*, un enfant étant sous DDP et l'autre ne l'étant pas.

3.4.1.3 *Leucémie de Burkitt*

Le seul patient présentant une leucémie de Burkitt est sous Gentalline®-Colimycine® et présente une fièvre au diagnostic non documentée.

3.4.2 ETIOLOGIE DES FIEVRES SECONDAIRES.

Le tableau suivant (tableau 2), récapitule les étiologies des fièvres secondaires.

Infections secondaires		Apyrétiques au diagnostic				Fébriles au diagnostic						
Type de décontamination		Totale	Genta/Coli		Gentalline	Totale		Gentalline/Colimycine		Gentalline		
Types d'infections		LAM	LAM	LAL	LAL	LAM	LAL	LAM	LAL	Burkitt	LAL	Total
Clinique	Cellulite				1							1
Somme clinique					1							1
Microbiologique	Anite à Rotavirus										1	1
	Bronchiolite VRS+			1								1
	Colite clostridium				1						1	2
	Exostose fémorale pyocyannique										1	1
	Infection rotavirus	1			1							2
	Mucite HSV				1				1			2
	Pneumopathies fongiques (ag+, LBA+)										3	3
	Zona thoracique								1			1
	Septicémie streptocoque oralis, sinusite	2										2
	Septicémie SHMS					1						1
	Septicémie SCNMR										1	1
	Septicémie SEMR										1	1
	Septicémie streptocoque mitis, PNP			1								1
	Septicémie moraxella osloensis				2							2
	Septicémie stomatococcus sp										1	1
	Septicémie pseudomonas aeruginosa				1							1
	Septicémie streptococcus sp			1								1
	Septicémie candida albicans				1							1
	Septicémie Klebsiella pneumoniae									1		1
	Cellulite, septicémie S.warneri										1	1
Somme microbiologique		3		3	7	1			2	1	10	27

Tableau 2: Etiologies des infections secondaires (Partie 1)

Infections secondaires		Apyrétiques au diagnostic				Fébriles au diagnostic						
Type de décontamination		Totale	Genta/Coli		Gentalline	Totale		Gentalline/Colimycine		Gentalline		
Types d'infections		LAM	LAM	LAL	LAL	LAM	LAL	LAM	LAL	Burkitt	LAL	Total
Radiologique	Abcès cérébraux				1							1
	Endocardite, pneumopathie				1							1
	Entérite								1			1
	Infection fongique	1										1
	Médiastinite								1			1
	Nodules spléniques										1	1
	Pneumopathie, pyélite								1			1
	Pneumopathie				1	1			4		3	9
	Pyélonéphrite							1				1
	Sinusite				1							1
Somme radiologique		1			4	1		1	7		4	18
(vide)	(vide)	1	1	4	18	8	2	4	15		44	97
Somme (vide)		1	1	4	18	8	2	4	15		44	97
Total		5	1	7	30	10	2	5	24	1	58	143

Tableau 2: Etiologies des infections secondaires (Partie 2)

3.4.2.1 Patients fébriles au diagnostic (n=100)

Le groupe des patients fébriles au diagnostic comprend 100 patients, soit 69,9% de la population étudiée, dont douze sont sous DDT, trente sous DDP par Gentalline® Colimycine® et cinquante huit sous DDP par Gentalline® seule. Quarante sept patients (47%) ont présenté un deuxième voire un troisième accès fébrile. Vingt sept épisodes infectieux (27%) sont documentés.

Type de décontamination	LAM	LAL	Burkitt	Total
Totale	10	2		12
Partielle : Gentalline®		58		58
Partielle : Gentalline®/Colimycine®	5	24	1	30
Total	15	84	1	100

Tableau 3: Patients fébriles au diagnostic

3.4.2.1.1 Pour le groupe des LAL

3.4.2.1.1.1 LAL sous DDT (n=2)

Sur les deux patients présentant une LAL sous DDT, tous deux présentent un deuxième accès fébrile mais non documenté

3.4.2.1.1.2 LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=58)

Dix neuf patients (32,7%) ont présenté un deuxième accès fébrile. Quatorze patients (24%) ont eu des fièvres documentées.

- Quatre épisodes infectieux documentés radiologiquement :
 - Trois pneumopathies
 - la découverte de nodules spléniques d'origine fongique probable
- Dix épisodes infectieux documentés microbiologiques :
 - Une colite à *Clostridium*
 - Une anite à *Rotavirus*
 - Trois septicémies à *SCNMR* (*Staphylococcus warneri*, *SEMR*, *Staphylococcus* à coagulase négative méti R)
 - Une septicémie à *Stomatococcus sp*

- Une exostose fémorale droite à *Pseudomonas aeruginosa*
- Trois pneumopathies d'origine fongique (deux d'entre elles ayant des antigénémies aspergillaires positives et l'une d'elle documentée à *Aspergillus* après un LBA).
- Concernant les pneumopathies (radiologiques ou microbiologiques), seules deux d'entre elles sont survenues en période de neutropénie sévère, la pneumopathie avec LBA positive à *Aspergillus* et une deuxième pneumopathie supposée fongique avec antigénémie aspergillaire positive.
- Les infections documentées microbiologiquement sont survenues en période de neutropénie sévère pour la septicémie à *SCNMR*, pour la septicémie à *Stomatococcus* et pour l'exostose fémorale à pyocyanique. Les deux autres septicémies ne surviennent pas en période de neutropénie.

La septicémie à *Stomatococcus* est survenue sous décontamination digestive depuis un mois, l'antibiothérapie a été débutée le jour de la positivité de l'hémoculture. Le germe n'a jamais été retrouvé dans les selles.

En revanche, un *SCNMR* a été retrouvé de façon multiple et durable dans les selles de l'enfant atteint d'une septicémie à *SEMNR*, alors qu'il était sous décontamination digestive par Gentalline® depuis vingt sept jours, avec arrêt de cette dernière une semaine avant la septicémie et reprise dans un second temps. L'antibiothérapie a été débutée le jour même de la positivité de l'hémoculture.

Enfin, l'enfant présentant la septicémie à *SCNMR* présentait un *SCNMR* retrouvé dans les selles, dix jours avant la septicémie, puis secondairement décontaminé pour ce germe. Elle survient alors que l'enfant est sous antibiothérapie IV depuis un mois (mais l'antibiothérapie est non adaptée), la décontamination digestive est quant à elle arrêtée depuis vingt jours.

3.4.2.1.1.3 LAL sous DDP: Gentalline®, Colimycine® (n=24)

Parmi les vingt quatre patients fébriles au diagnostic, quatorze (58,3%) ont présenté un deuxième voire un troisième accès fébrile. Neuf épisodes (37,5%) ont été documentés :

- Sept infections documentées radiologiquement : quatre pneumopathies, dont une associée à une pyélite, une médiastinite et une entérite
- Deux infections documentées microbiologiquement : mucite à HSV1, et un zona thoracique.

Toutes sauf une sont survenues en période d'aplasie ($PNN < 500$ voire $PNN < 100/mm^3$), toutes sont survenues sous antibiothérapie seule, la décontamination digestive était alors arrêtée ou pour un des patients jamais donnée.

3.4.2.1.2 Pour le groupe des LAM

3.4.2.1.2.1 LAM sous DDT (n=10)

Sept patients (70%) ont présenté un deuxième accès fébrile, dont deux (20%) ont été documentés:

Une septicémie à *Staphylococcus hominis* Meti S et une pneumopathie
Les deux infections documentées sont survenues en période de neutropénie sévère, de plus ces infections ont eu lieu sous DDT et antibiothérapie IV pour la pneumopathie et sous antibiothérapie IV seule pour la septicémie à *SHMS*, ce patient n'ayant pas eu de décontamination digestive. (Antibiothérapie multiple débutée tôt durant la phase d'induction). Le patient ayant présenté la septicémie était colonisée à *Candida parapsilosis* sur la 1ère coproculture, le reste de la coproflore n'a pas pu être analysée en raison d'un manque de données.

3.4.2.1.2.2 LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=5)

Quatre patients (80%) ont présenté un deuxième accès fébrile. Une seule infection documentée radiologiquement, une pyélonéphrite bilatérale, survenant en aplasie profonde, sous antibiothérapie IV seule.

3.4.2.1.3 Leucémie de Burkitt sous DDP: Gentalline®-Colimycine®

Le seul enfant atteint de leucémie de Burkitt a présenté un deuxième accès fébrile et une infection documentée microbiologiquement, une septicémie à *Klebsiella pneumoniae*, survenant en période de neutropénie sévère et sous antibiothérapie IV seule (décontamination digestive arrêtée 5 jours auparavant). L'étude de la coproflores a retrouvé ce germe dans les selles sur une des coprocultures effectuée cinq jours après l'hémoculture documentant l'infection. Secondairement, l'enfant n'a pas été définitivement décontaminé au niveau bactériologique, mais a été décontaminé à bacille à Gram négatif.

3.4.2.2 Patients apyrétiques au diagnostic (n=43)

Quarante trois patients (30%) étaient apyrétiques au diagnostic, vingt sept d'entre eux (62,7%) ont présenté secondairement une fièvre, d'une durée médiane de 2 jours (1 à 13 jours). Aucune mortalité n'a été liée à ces épisodes infectieux. Cinq patients étaient sous DDT, huit sous DDP par Gentalline®-Colimycine® et trente patients sous DDP par Gentalline® seule. Dix neuf patients ont présenté des fièvres documentées (44%), parmi lesquels vingt-deux épisodes infectieux (51,1%) documentés, un patient pouvant avoir plusieurs infections.

Episodes infectieux documentés cliniquement: trois

- Une cellulite de la fosse ptérygo maxillaire G
- Deux patients présentant une sinusite chacun (tableau dans microbiologique) avec secondairement deux septicémies (cf. plus bas)

Episodes infectieux documentés radiologiquement : six

- Lésions cérébrales d'allure fongique
- Nodules hépatiques d'allure fongique
- Une sinusite
- Une pneumopathie
- Un patient ayant présenté une pneumopathie et une endocardite
- Un patient ayant présenté une pneumopathie et dans un second temps une septicémie à *Streptococcus mitis* (cf. plus bas, tableau dans microbiologique)

Episodes infectieux documentés microbiologiquement : treize

- Deux infections à *Rotavirus*
- Une infection respiratoire VRS +
- Une mucite herpétique
- Une colite à *Clostridium*
- Une septicémie à *Streptococcus mitis*
- Deux septicémies à *Streptococcus oralis*
- Deux septicémies à *Moraxella osloensis*
- Une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*
- Une septicémie à *Streptococcus sp*
- Une septicémie à *Candida albicans*

3.4.2.2.1 Pour le groupe des LAL

3.4.2.2.1.1 LAL sous DDP: Gentalline® seule (n=30)

Dix huit patients sur 30 (60%) ont présenté une fièvre d'une durée médiane de 2 jours (1 à 8 jours). Cette fièvre a été documentée chez douze patients (40%), correspondant à treize épisodes infectieux.

- Une infection documentée cliniquement (une cellulite de la fosse ptérygo maxillaire gauche)
- Cinq épisodes infectieux documentés radiologiquement
 - o Abscesses cérébraux (évoqueurs d'infections fongiques sur l'imagerie, mais non documentés radiologiquement)

- Une sinusite
- Une pneumopathie
- Un patient avec une pneumopathie et une endocardite
- Sept épisodes infectieux documentés microbiologiquement
 - Une infection à *Rotavirus*
 - Une colite à *Clostridium*
 - Une mucite herpétique
 - Deux septicémies à *Moraxella osloensis*, survenant en période de neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, sous décontamination digestive depuis vingt et un jours, et sous antibiothérapie IV d'une durée médiane de 1,5 jours (1 à 2 jours).

L'étude de la coproflore a montré que les deux patients ayant présenté une septicémie à *Moraxella osloensis* étaient colonisées à *SAMS*, *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* pour le premier et à *Escherichia coli*, *Bacillus sp*, *Enterococcus sp*, et *Enterobacter cloacae* pour le second hôte, mais les deux étaient secondairement décontaminés, sur la dernière coproculture pour l'un et les deux dernières coprocultures pour le second.

- Une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* survenue en période de neutropénie sévère, sous décontamination digestive depuis dix neuf jours et sous antibiothérapie IV depuis vingt quatre heures. L'enfant était décontaminé sur la coproflore initiale, puis colonisé à *SCN méti R*, *Enterococcus sp* et levures. On note que le *Pseudomonas aeruginosa* n'a jamais été retrouvé dans ses selles.
- Une septicémie à *Candida albicans* survenue en période de neutropénie sévère, sous décontamination digestive associée à de la fungizone depuis vingt et un jours et sous antibiothérapie IV depuis dix neuf jours, mais pas d'antifongiques IV. L'enfant était colonisé du début à la fin, initialement à *Escherichia coli*, puis décontaminé pour les bacilles à Gram négatif, mais colonisé à *Candida albicans*, jusqu'à la dernière coproculture.

3.4.2.2.1.2 LAL sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=7)

Parmi sept patients apyrétiques au diagnostic, trois d'entre eux ont présenté une fièvre secondaire, d'une durée médiane de 3 jours (1 à 3 jours), toutes documentées. Quatre épisodes infectieux documentés (57%) sur les sept patients.

- Une septicémie à *Streptococcus sp*
- Un patient a présenté une pneumopathie et une septicémie à *Streptococcus mitis*
- Une bronchiolite VRS +

Les deux septicémies sont survenues en période de neutropénie $< 500/\text{mm}^3$, dont une en période de neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

La septicémie à *Streptococcus mitis* est survenue sous antibiothérapie IV seule depuis quinze jours, tandis que la seconde est survenue sous décontamination digestive depuis trente jours avec une antibiothérapie IV depuis moins de vingt quatre heures. L'étude de la coproflore a montré que l'enfant ayant présenté la septicémie à *Streptococcus mitis* était colonisé de manière continue à *Streptococcus sp*, *SCNMR* et *Escherichia coli*.

L'enfant ayant présenté la septicémie à streptocoque sp a été colonisé sur une coproculture datant d'un mois avant la septicémie ; ultérieurement il n'a pas été décontaminé de façon définitive et s'est recolonisé sur la dernière coproculture à *Streptococcus sp*, et *SCNMR* sur les dernières coprocultures.

3.4.2.2.2 Pour le groupe des LAM

3.4.2.2.2.1 LAM sous DDT (n=5)

Cinq patients apyrétiques au diagnostic ont présenté un premier ou deuxième épisode fébrile, d'une durée médiane de 4 jours (1 à 10 jours).

Quatre patients (80%) ont présenté une fièvre documentée, avec 6 épisodes infectieux documentés :

- Deux patients ont présenté une sinusite et secondairement une septicémie à *Streptococcus oralis* (détaillée plus bas).
- Une infection documentée radiologiquement (nodules hépatiques d'origine fongique non documentés bactériologiquement).
- Trois infections documentées microbiologiquement (une infection à *Rotavirus*, deux septicémies à *Streptococcus oralis*).

Les deux septicémies à streptocoque oralis sont survenues en période de neutropénie $< 100/\text{mm}^3$, sous décontamination digestive depuis dix à quatorze jours, et sous antibiothérapie IV depuis moins de vingt quatre heures.

L'étude des coproflores a montré que pour une des septicémies, l'enfant était décontaminé pour ce germe jusqu'à la dernière coproculture (un mois après l'infection) qui mettait en évidence des levures et un *Enterococcus sp.* L'autre coproculture n'était pas analysable en raison d'un manque de données.

3.4.2.2.2 LAM sous DDP: Gentalline®-Colimycine®.

Un patient apyrétique au diagnostic a présenté un premier ou second épisode fébrile, resté non documenté.

Septicémies	Fébriles au diagnostic	Apyrétiques au diagnostic	Total
Primaires	3	0	3
Secondaires	6	8	14
Total	9	8	17

Tableau 4 : récapitulatif des septicémies

3.5 EVOLUTION CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE

3.5.1 PATIENTS FEBRILES AU DIAGNOSTIC

3.5.1.1 *Patients sous DDT (n=12)*

Douze patients, dix LAM, deux LAL B initialement bi phénotypiques.

- Neuf patients sous DDT et antibiothérapie IV avec chez deux d'entre eux, maintien de l'antibiothérapie IV en sortie d'aplasie et arrêt de la DDT.
- Trois patients sous antibiothérapie IV seule avec arrêt précoce de la DDT (date de diagnostic =2009).

L'étude de l'évolution de la coproflore objective :

- Les patients qui étaient décontaminés au 1er test de décontamination sont au nombre de deux. Le patient sous DDT et antibiothérapie IV était décontaminé initialement et de façon définitive. Le patient sous antibiothérapie IV seule s'est recolonisé initialement à *Escherichia coli* puis décontaminé, pour se recoloniser à *Lactobacillus sp.*
- Les patients colonisés au diagnostic représentent dix patients. Huit patients sous DDT et antibiothérapie IV, dont un patient ayant un maintien de l'antibiothérapie IV en sortie d'aplasie sans décontamination digestive, deux patients sous antibiothérapie IV seule.
- Concernant les patients sous **DDT et antibiothérapie IV** (n = 8) :
 - o Deux patients ont été décontaminés.
 - o Quatre patients décontaminés et qui se sont recolonisés à *SCNMR* et *Enterococcus sp* pour l'un, *Candida parapsilosis* pour le second, bacille à Gram positif type *Lactobacillus* pour le troisième et *Candida albicans* et *Enterococcus sp* pour le dernier patient.

- Deux patients étaient colonisés du début à l'avant dernière coproculture, le premier à *Escherichia coli* et *Enterococcus* de façon intermittente sur les deux premières coprocultures puis décontaminé, mais se recolonisant à *Enterococcus sp* et *Escherichia coli*, le second colonisé à *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* sur les trois premières, puis décontaminé concernant ces germes, mais se recolonisant à *SAMS*, *Candida albicans* de façon alternée. Nous considérons ces deux patients comme colonisés devant la majorité des coprocultures positives (quatre coprocultures positives pour l'un et cinq coprocultures positives pour le second, sur un total de sept coprocultures), les dernières coprocultures ne contenant pas ces germes), un seul est resté colonisé à *Enterococcus sp* et bacille à Gram négatif (*Escherichia coli*).
- Les deux patients sous **antibiothérapie IV seule** sont restés colonisés : à levures pour l'un, et *Lactobacillus sp* et *Enterococcus sp* pour le second.

Au total, on comptabilise un patient (8,3%) colonisé à bacilles à Gram négatif, cinq patients (41,6%) colonisés à *Enterococcus sp*. Aucune translocation n'est survenue.

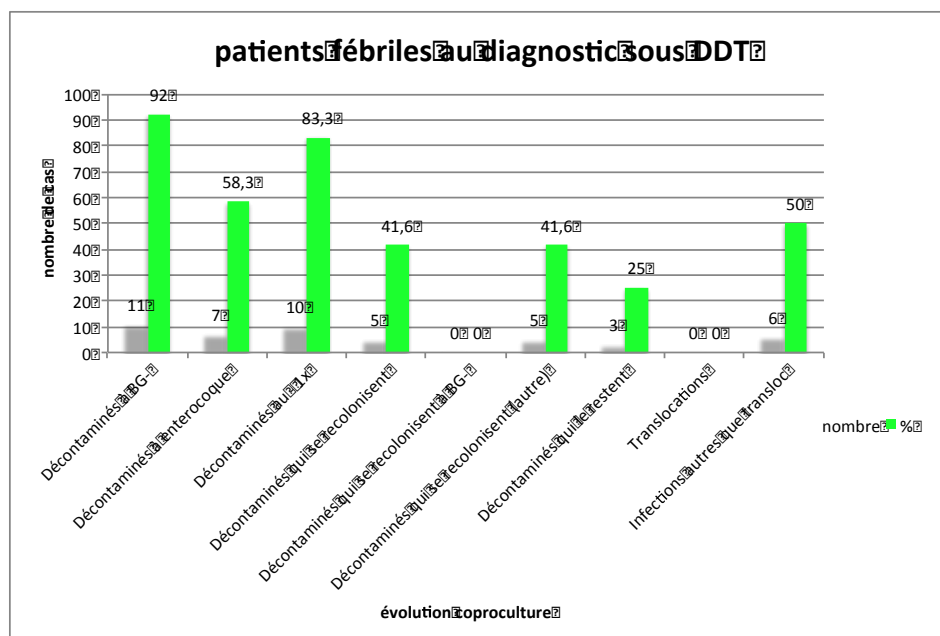


Figure 7 : Evolution des coproflores, patients fébriles au diagnostic sous DDT

3.5.1.2 Patients sous DDP: Gentalline® seule (n=58)

Parmi les cinquante huit patients (LAL) de ce groupe, un patient n'est pas analysable en raison du manque de données, soit un total de cinquante patients : quatorze sous antibiothérapie IV seule, quarante trois sous antibiothérapie IV et DDP.

Pour les patients sous **antibiothérapie IV seule** (n=14):

- Le patient décontaminé sur la coproflore initiale s'est recolonisé à *SCN*, *Enterococcus sp* et *Streptococcus sp*.
- Parmi treize autres patients colonisés d'emblée
 - Neuf patients sont restés colonisés:
 - Deux patients colonisés à *Escherichia coli* et *Enterococcus sp*
 - Un patient colonisé à *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* et *Enterobacter Cloacae*
 - Un patient colonisé à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*
 - Deux patients colonisés à *Enterococcus sp* et levures
 - Deux patients colonisés à *Enterococcus sp*
 - Un patient colonisé à *Enterococcus sp* et *SCNMR*
 - Quatre patients ont été décontaminés puis se sont recolonisés.
 - Un patient à *Escherichia coli* et *Lactobacillus sp*
 - Un patient à *Enterobacter cloacae* et *Enterococcus sp*,
 - les deux autres patients se sont recolonisés à *SCN*.

Pour les patients sous **antibiothérapie IV et DDP** (n=43):

- Parmi les cinq patients décontaminés d'emblée :
 - Deux patients se sont recolonisés, l'un à *Enterococcus sp*, l'autre à *SCNMR*, puis ont été décontaminés de façon définitive.
 - Deux patients se sont à nouveau colonisés à *Enterococcus sp*, mais les données sont difficilement interprétables en raison de coprocultures manquantes.
 - Un patient s'est recolonisé à *SCNMR*

- Pour les trente huit autres patients:
 - Quatre sont décontaminés de façon définitive :
 - Deux initialement colonisés ont été décontaminés dès la deuxième coproculture
 - Deux patients initialement colonisés ont été décontaminés puis se sont recolonisés, pour enfin être définitivement décontaminés.
 - Douze patients ont été décontaminés puis se sont recolonisés :
 - Six ont été recolonisés à bacille à Gram négatif (*Escherichia coli*, avec un des six patients se recolonisant à *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et un autre se recolonisant à *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*)
 - Parmi ces six patients, quatre étaient également colonisés à *Enterococcus sp*, un à *SCNMR*.
 - Six patients se sont recolonisés mais n'étaient pas porteurs de bacille à Gram négatif
 - Deux patients se sont recolonisés à *Enterococcus sp*
 - Un patient s'est recolonisé à *SCNMR* et *Enterococcus sp*
 - Un patient s'est recolonisé à *SCNMR*
 - Deux patients se sont recolonisés à levures.
 - Vingt deux patients sont toujours restés colonisés :
 - Deux patients étaient colonisés du début à l'avant dernière culture, mais la dernière coproculture était négative ; nous considérons malgré tout ces patients colonisés devant la majorité des coprocultures positives (trois coprocultures sur quatre, pour l'un des patients colonisés à *SCNMR* et *Enterococcus sp* et quatre coprocultures sur sept pour le second patient colonisé à *SCNMS*).
 - Pour les vingt autres patients:

- Neuf étaient colonisés à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella Oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*). Parmi ces neuf patients, un est également colonisé à *Streptococcus sp*, *Enterococcus sp* et levures. Un second patient est colonisé à *SCNMR*, levures et *Enterococcus sp*. Trois patients sont également colonisés à *Enterococcus sp*, deux le sont à *Sreptococcus sp* et deux le sont à *SCNMR*
- Concernant les onze autres patients:
 - Huit étaient colonisés à *Enterococcus sp*, six à *SCNMR*,
 - trois à levures.

La majorité des patients étaient colonisés à plusieurs germes de façon concomitante.

Au total, vingt et un patients (36,8%) sont colonisés à bacilles à Gram négatif, trente-quatre patients (59,6%) sont colonisés à *Streptococcus sp*. Aucune translocation à Bacilles à Gram négatif n'est survenue, en revanche, on note deux septicémies à *SCNMR* avec des germes identiques retrouvés dans les selles (1 *SCNMR*, et 1 *SEMR*)

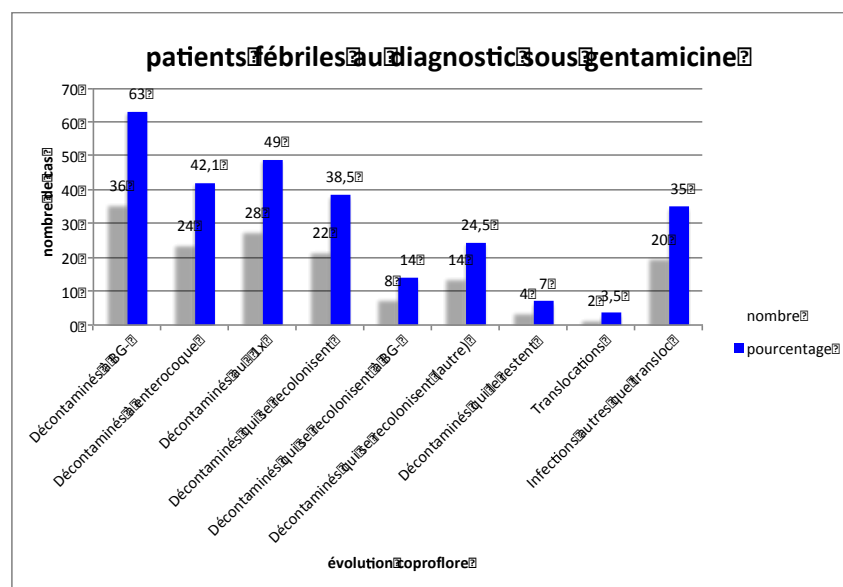


Figure 8: Evolution des coproflores, patients fébriles au diagnostic sous Gentalline®

3.5.1.3 Patients sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=30)

Ce groupe comporte trente patients, vingt-quatre LAL, cinq LAM et une leucémie de Burkitt.

Treize patients étaient sous antibiothérapie seule, trois sous antibiothérapie IV et DDP, quatorze étaient initialement sous DDP et antibiothérapie IV, avec poursuite de l'antibiothérapie IV seule.

Pour les patients sous **antibiothérapie IV seule** (n=13):

- Trois patients étaient décontaminés sur la coproflores initiales, l'un d'eux s'est recolonisé à *Enterococcus sp*, *Streptococcus sp*, le second à *Enterococcus sp* et levures et le troisième à levures.
- Concernant les dix autres patients colonisés d'emblée,
 - Trois sont restés colonisés: un patient colonisé à levures et *Pseudomonas aeruginosa*, le second, à *Geotrichum sp* et *Enterococcus sp* et le dernier principalement à levures.
 - Quatre patients ont été décontaminés de façon définitive.
 - Trois patients ont été décontaminés dans un premier temps, puis recolonisés, principalement à *SCNMR*.

Pour les patients sous **Antibiothérapie IV et DDP** (n=3) :

Les trois patients étaient colonisés, dont deux à *Enterococcus sp* et *SCNMR*, le dernier à *SCN*. Aucun bacille à Gram négatif n'a été retrouvé.

Pour les patients sous **DDP et antibiothérapie IV puis secondairement sous antibiothérapie IV seule** (n=14) :

- Six patients étaient décontaminés d'emblée
 - Quatre patients se sont recolonisés : des *SCNMS* ou *R* et/ou des *Enterococcus sp* pour deux d'entre eux et des levures, pour les deux autres patients. A noter que l'un de ces patients se recolonise à *E. Coli*, et *Klebsiella pneumoniae*, pour ultérieurement se décontaminer à bacille à Gram négatif, avant de se recoloniser à *SCNMR*.

- Deux patients étaient décontaminés, l'un s'est recolonisé, pour être dans un second temps définitivement décontaminé.
- Huit patients étaient colonisés d'emblée sur la coproflore initiale
 - Quatre étaient colonisés du début à la fin de l'induction, un patient colonisé à *Enterococcus* sp et *SCNMR*, le second colonisé à *SCNMR*, *Enterococcus gallinarum* et *Escherichia coli*, un patient colonisé à *Enterococcus* sp, levures et le dernier patient colonisé à *Enterococcus* sp et levures.
 - Deux patients ont été décontaminés de façon définitive. L'un d'entre eux s'est recolonisé une fois avant d'être définitivement décontaminé.
 - Deux patients ont été décontaminés et se sont recolonisés à levures pour l'un, à *SCNMR* et *Enterococcus* sp pour le second.

Au total, on retrouve deux patients (6,6%) colonisés à Bacilles à Gram négatif, onze patients (36,6%) sont colonisés à *Enterococcus* sp, un patient colonisé à *Enterococcus gallinarum* On objective une translocation à *Klebsiella pneumoniae*.

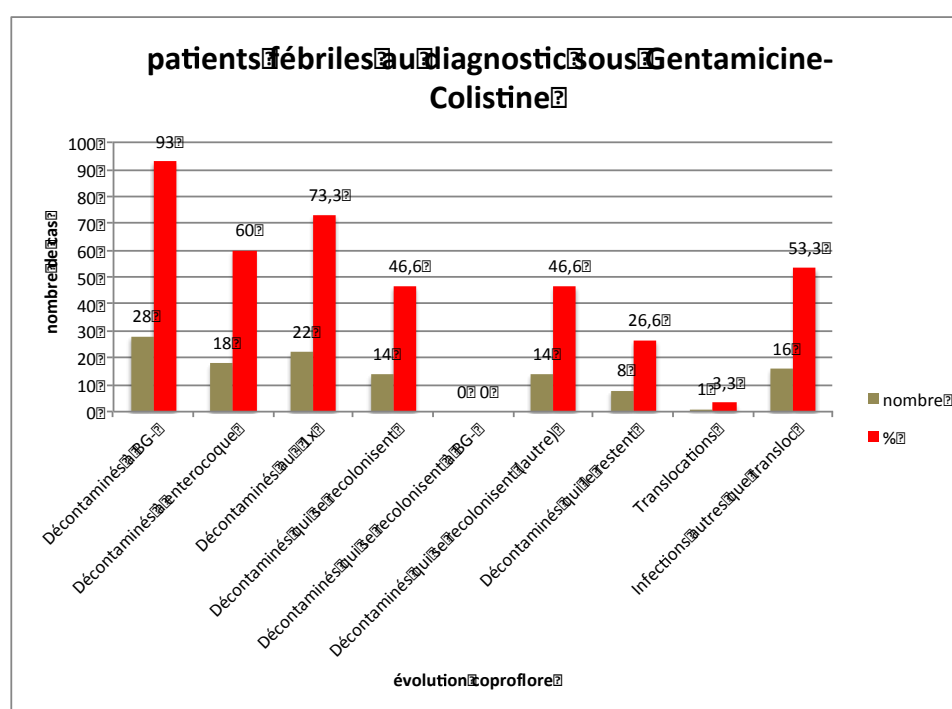


Figure 9: Evolution des coproflores, patients fébriles au diagnostic sous Gentalline®, Colimycine®

3.5.2 PATIENTS APYRETIQUES AU DIAGNOSTIC

3.5.2.1 Patients sous DDT (n=5)

Ce groupe comporte cinq patients, seuls quatre sont analysables en terme de coproculture :

- Deux patients ont été décontaminés de façon définitive.
- Deux patients ont été décontaminés initialement et se sont recolonisés à levures et *Enterococcus sp* pour l'un et *Enterococcus sp* pour le second.

Au total, aucun patient n'est porteur d'un bacille à Gram négatif, en revanche deux patients sont porteurs d'*Enterococcus sp*. On ne relève aucune translocation.

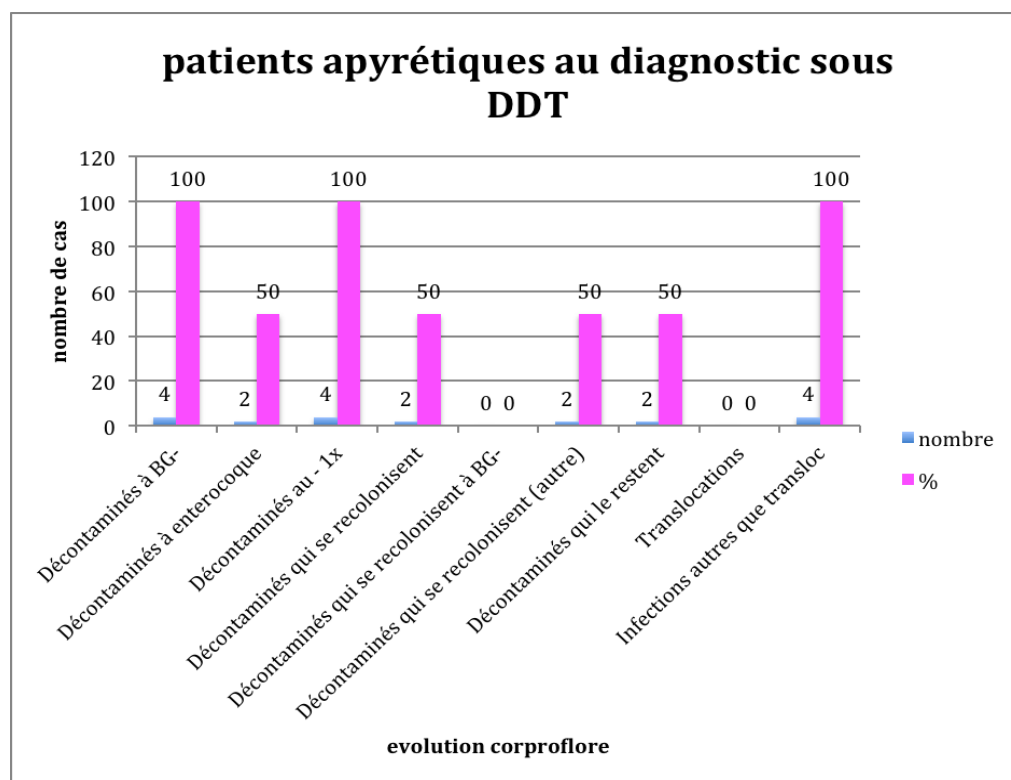


Figure 10 : Evolution des coproflores, patients apyrétiques au diagnostic sous DDT

3.5.2.2 Patients sous DDP: Gentalline® seule (n=30)

Ce groupe comporte trente patients (vingt neuf LAL) dont vingt neuf analysables en terme de coprocultures et de décontamination digestive. Quinze patients sous antibiothérapie IV et DDP, huit patients sous DDP seule, un patient ayant une antibiothérapie seule, cinq patients ayant la DDP et l'antibiothérapie IV puis l'une des deux poursuivie seule.

Pour le patient **sous antibiothérapie IV seule:**

Ce patient a été colonisé du début à la fin, à *Streptococcus sp*, *Candida albicans* et *SCN*.

Pour les **patients sous antibiothérapie IV et DDP (n=15) :**

- Un patient décontaminé sur la coproflore initiale s'est recolonisé à *SCNMR* et à *Enterococcus sp*.
- Quatorze patients colonisés initialement :
 - Trois ont été colonisés du début à la fin
 - Un patient à *Saccharomyces*, levures
 - Un patient à *Lactobacillus sp* et *Enterococcus sp*
 - Un patient colonisé à *Hafnia alvei*, *Enterococcus sp* et *Enterococcus faecalis*
 - Deux patients ont été décontaminés ultérieurement de façon définitive.
 - Six patients initialement décontaminés se sont recolonisés:
 - Un patient à *Enterobacter cloacae*, *SCN* et levures
 - Deux patients à *Enterococcus sp* et levures pour l'un et *Enterococcus sp* et *SCN* pour le second.
 - Trois patients à levures et/ou *SCNMR*
 - Trois patients dont la dernière des coprocultures était négative mais que nous considérons comme colonisés devant la majorité des coprocultures positives (cinq à six coprocultures positives sur un totale de sept coprocultures)
 - Un patient a été colonisé à *Enterococcus sp* et *Escherichia coli*, les deux autres patients colonisés à, *SCN* et

Enterococcus sp pour l'un, et *Enterococcus sp* pour le second.

Pour les patients sous **DDP seule (n=8)**

- Aucun patient n'était décontaminé initialement
- Six patients ont été colonisés du début à la fin :
 - Trois patients colonisés à *Escherichia coli* et *Enterococcus sp* pour l'un, *Escherichia coli* et *Enterobacter faeneri* ainsi que SAMS, SHMR et *Enterococcus (sp, faecalis, gallinarum)* pour le second et *Escherichia coli*, *Enterococcus sp* et SCNMR pour le troisième.
 - Deux patients étaient colonisés à *Enterococcus sp*
 - Un patient à SCN
- Deux patients ont été décontaminés et se sont recolonisés ultérieurement respectivement à *Enterococcus sp*, SCNMR pour l'un et SCN pour le second.

Pour les patients ayant une **antibiothérapie associée à la DDP et la poursuite de l'une d'entre elles ultérieurement (n=5)** :

- Un patient était décontaminé initialement et s'est recolonisé à levures et *Enterococcus sp*
- Un patient initialement colonisé a été dans un second temps décontaminé
- Trois patients sont restés colonisés : un à *Enterococcus sp*, un à *Escherichia coli*, *Enterococcus sp*, *Streptococcus sp* et le dernier à *Candida albicans*

Au total, sept patients (24%) sont colonisés à bacilles à Gram négatif, dix sept patients (58%) sont colonisés à *Enterococcus sp*. On retrouve une translocation à *Candida albicans*.

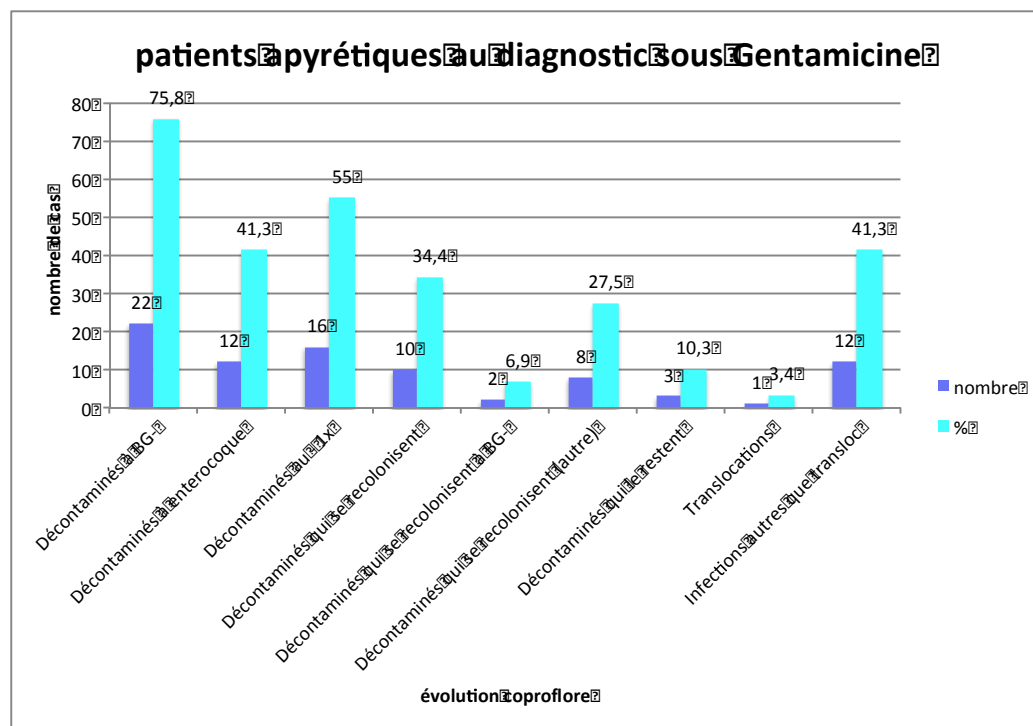


Figure 11 : Evolution des coproflores, patients apyrétiques au diagnostic sous Gentalline®

3.5.2.3 Patients sous DDP: Gentalline®-Colimycine® (n=8)

Ce groupe comporte huit patients, sept LAL, une LAM. Un enfant a eu une DDP associée à une antibiothérapie IV, trois patients ont eu de la DDP seule, et quatre une antibiothérapie IV après avoir eu une DDP (sortie d'aplasie ou arrêt de la décontamination, suite au début d'une antibiothérapie IV).

Pour les patients sous **antibiothérapie IV seule après DDP** (n=4) :

Tous ont été décontaminés dans un premier temps puis se sont recolonisés. Un seul a été recolonisé avec un bacille à Gram négatif (*Escherichia coli*), les quatre ont été recolonisés notamment à *Enterococcus sp* et *Streptococcus sp* pour l'un d'entre eux.

Pour le patient sous **antibiothérapie et décontamination digestive partielle** :

Il a été colonisé du début à la fin et notamment à *Klebsiella sp* sur la dernière coproculture.

Pour les patients sous **DDP seule** (n=3)

- Un patient décontaminé sur la coproflore initiale s'est recolonisé à *SCNMR*
- Deux patients jamais décontaminés ont été colonisés à *Enterococcus sp* et *SCN*.

Au total, deux patients (25%) sont colonisés à bacilles à Gram négatif, 6 patients sont colonisés à *Enterococcus sp*, on relève une translocation à *Streptococcus sp*.

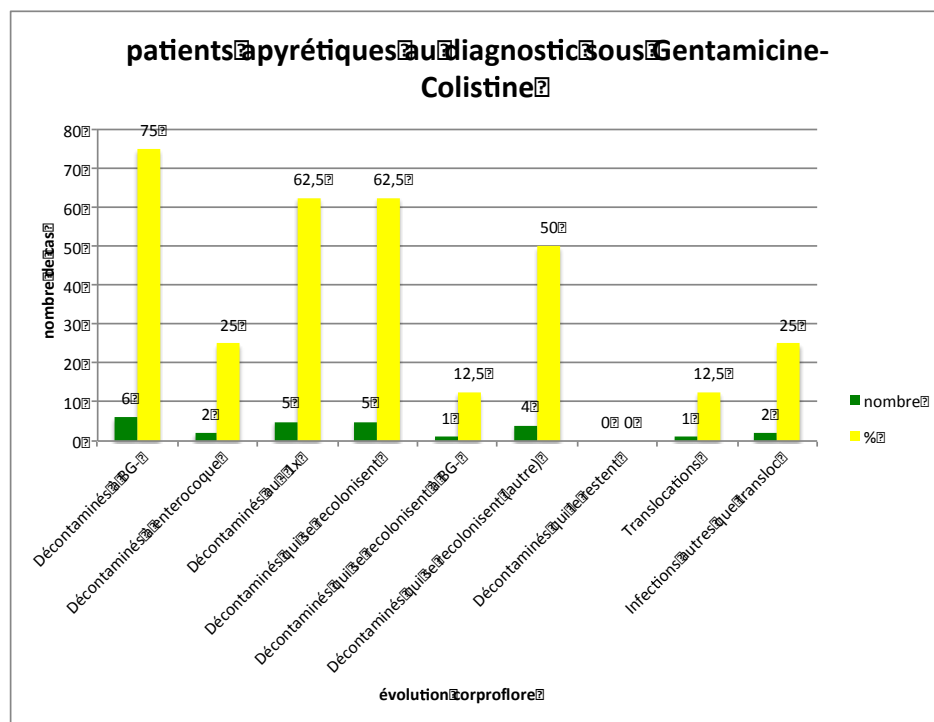


Figure12: Evolution des coproflores, patients apyrétiques au diagnostic sous Gentalline® Colimycine®.

Récapitulatif coproflore	F1-DDT n = 12	F1-Gseule n=57	F1-G/C n = 30	F0-DDT n = 4	F0-Gseule n=29	F0-G/C n = 8
Décontaminés à BG-	11 = 91,6%	36 = 63%	28 = 93%	4 = 100%	22 = 75,8%	6 = 75%
Décontaminés à entérocoque	7 = 58,3%	24 = 42,1%	19 = 63,3%	2 = 50%	12 = 41,3%	2 = 25%
Décontaminés au moins 1X	10 = 83,3%	28 = 49%	22 = 73,3%	4 = 100%	16 = 55%	5 = 62,5%
Décontaminés qui se recolonisent	5 = 41,6%	22 = 38,5%	14 = 46,6%	2 = 50%	10 = 34,4 %	5 = 62,5%
Décontaminés qui se recolonisent à BG-	0 = 0%	8 = 14%	0 = 0%	0 = 0%	2 = 6,9%	1 = 12,5%
Décontaminés qui se recolonisent (autres)	5 = 41,6	14 = 24,5%	14 = 46,6%	2 = 50%	8 = 27,5%	4 = 50%
Décontaminés qui le restent	3 = 25	4 = 7%	8 = 26,6%	2 = 50%	3 = 10,3%	0 = 0%
Septicémies	1	6	2	2	4	2
Primaires	0	2	1	0	0	0
Secondaires	1	4	1	2	4	2
Translocations	0 = 0%	2 = 3,5%	1 = 3%	0 = 0%	1 = 3%	1 = 12,5%
Identifications du germe		SCNMR	Klebsiella Pneumo		Candida Albicans	Streptocoque sp
Infections autres que translocations	6 = 50%	20 = 35%	16 = 53,3%	4 = 100%	12 = 41,3%	2 = 25%

Tableau 5 : Récapitulatif de l'évolution des coproflores et des infections

4 DISCUSSION

Notre étude a pour but de mettre en évidence l'évolution de la coproflore et des infections notamment à point de départ digestif, chez des enfants en cours de traitement d'une leucémie aiguë, au cours de la phase d'induction thérapeutique, dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Nancy de janvier 2005 à décembre 2012.

Elle a été motivée par le fait d'un changement de l'antibioprophylaxie par voie orale à la suite des recommandations de la Haute Autorité de santé en novembre 2007, appliquées dans le CHU de Nancy à compter de septembre/octobre 2010, concernant les LAL et les LAM.

Nous analyserons les facteurs de risque prédisposant aux infections, notamment aux translocations bactériennes à point de départ digestif, l'évolution des coproflores selon le type de décontamination digestive et selon la présence ou non d'une antibiothérapie IV.

Nous tenterons de comparer l'évolution des coproflores, des infections documentées et de la mortalité, sur quatre périodes s'étendant de 1983 à décembre 2012.

- La première période étant l'absence totale d'antibioprophylaxie par voie orale.
- La seconde étant une décontamination totale à base de trois antibiothérapies, associées à des mesures d'hygiène strictes (isolement et alimentation stérile) et une antibiothérapie IV en cas de fièvre.
- La troisième période étant l'administration d'une antibiothérapie IV ou per os dans le but de décontaminer le tube digestif, puis secondairement d'une antibioprophylaxie par voie orale (totale) ou IV, toujours associée à une antibiothérapie IV en cas d'apparition d'un épisode fébrile.
- La quatrième période étant un retour à des mesures moins radicales, avec la mise en place d'une décontamination partielle à base de Gentalline® seule initialement uniquement pour les LAL, puis la mise en place d'une décontamination partielle à base de Gentalline® et de Colimycine®, pour les LAL et les LAM, associées cependant au maintien pour les LAM de mesures d'isolement stérile.

4.1 LE RISQUE INFECTIEUX ET L'ORIGINE DES GERMES

4.1.1 LA NEUTROPENIE.

Les infections bactériennes sont communes chez les patients ayant des cancers et peuvent mettre en jeu le pronostic vital (34).

Un des facteurs contribuant à la susceptibilité aux infections est la myélosuppression (12), les infections apparaissant principalement durant les périodes de neutropénie.

Nous avons, dans notre étude, relevé les différentes périodes de neutropénie et pu confirmer le caractère fragile de notre population en ce qui concerne la durée et la profondeur de la neutropénie. En effet sur un total de cent quarante deux patients, cent quarante et un (99,3%) présentent une neutropénie ($< 500/\text{mm}^3$) avec une durée médiane de 29 jours et cent onze patients (78,1%) présentent une neutropénie sévère $< 100/\text{mm}^3$, avec une durée médiane de 11 jours.

Soixante cinq patients (46%) présentent une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic, quatorze (10%) d'entre eux avaient une neutropénie $< 100/\text{mm}^3$.

Nous constatons également que les enfants atteints de LAM sont plus fortement immunodéprimés, en terme de durée et de profondeur de la neutropénie.

Par ailleurs, nous constatons que sur vingt sept épisodes infectieux documentés survenant au diagnostic, dix sept (63%) ont lieu chez des patients neutropéniques ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$) et que les septicémies surviennent durant des périodes de neutropénie profonde ($\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$).

Concernant les épisodes infectieux secondaires, sur les quarante huit épisodes infectieux documentés, trente et un (64,5%) surviennent en période de neutropénie et vingt deux (45%) en période de neutropénie sévère ($\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$). Douze septicémies (85%) sur les quatorze documentées ont lieu en période de neutropénie sévère. La durée de la neutropénie pour toutes ces infections secondaires est toujours supérieure à 10 jours. Ces résultats illustrent tout à fait les données de la littérature.

En effet, les références dans la littérature sont nombreuses et insistent sur le fait que la neutropénie est en premier lieu responsable d'infections sévères, d'autant plus qu'elle est sévère et prolongée (13,35). En effet un taux de polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$, associé à une durée de neutropénie de plus de dix jours, sont des facteurs de risque majeurs prédictifs d'infections, comme le démontrait déjà en 1966 *Bodey et al* (13). Plus récemment, l'étude menée par Tumbarello et al (36), concluait que la neutropénie prolongée $> \text{dix jours}$ était un facteur prédictif de mortalité ($p < 0,001$) chez des patients porteurs d'hétopathies malignes compliquées de bactériémies, résultats en accord avec les études menées par Hugues et al (37).

4.1.2 UN RISQUE INFECTIEUX PLURIFACTORIEL

Par ailleurs, la présence de cathéters veineux centraux et l'altération des barrières cutanéomuqueuses (12) rendent ces patients particulièrement favorables au développement et au portage de micro-organismes pathogènes, incluant les bacilles à Gram négatif, dans l'oropharynx (38) et le tractus digestif (33). Le concept de translocation bactérienne, suspecté depuis 1891 et prouvé expérimentalement par Berg et Garlington (19), s'applique également aux septicémies secondaires aux staphylocoques à coagulase positive (39) et négative (40), bien que ces infections soient plus souvent secondaires à des contaminations des cathéters veineux centraux, définies comme des infections exogènes (41).

Dans notre population, tous les enfants sont porteurs d'un cathéter veineux central simple voie ou plus rarement d'une chambre implantable. Ceci illustre bien le risque majeur d'infections exogènes à fortiori chez des patients immunodéprimés. Sur les sept septicémies à cocci à Gram positif retrouvées (*Staphylococcus* x 6, *Stomatococcus* x 1), quatre sont des infections exogènes.

4.2 METHODES DE PROPHYLAXIE ANTIBACTERIENNE ET HISTORIQUE

4.2.1 LE CONCEPT DE LA DECONTAMINATION DIGESTIVE TOTALE (DDT)

La décontamination digestive totale a pour objectif de supprimer la flore endogène et s'associe surtout à des mesures de limitation de l'apport exogène grâce à une alimentation stérile et un isolement stérile. Les différentes études menées ont toutes montré que ce type d'antibioprophylaxie orale permettait une diminution du nombre de jours de fièvre et une diminution des prescriptions d'antibiotiques par voie parentérale, mais que la mortalité n'était pas modifiée (42,43). Cependant cette technique est très coûteuse, mal vécue par le patient, mais surtout à l'origine d'une destruction de la barrière anaérobie, indispensable à la résistance à la colonisation, et doit être réservée aux patients à risque de neutropénie prolongée et aux greffés de cellules souches hématopoïétiques (44,45).

4.2.2 LE CONCEPT DE LA DECONTAMINATION DIGESTIVE PARTIELLE OU SELECTIVE

Cette méthode, développée par Van der Waaij (46,47), insiste sur le caractère sélectif de cette antibioprophylaxie orale. Le caractère sélectif de la DDP repose sur un spectre antibactérien actif sur les bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*), en respectant les anaérobies, qui joueraient un rôle dans la résistance à la colonisation et idéalement les cocci à Gram positif. La préparation d'antibiotiques idéale doit donc être active sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, inactive sur les anaérobies (effet barrière théorique), peu susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes, non absorbable et à l'origine d'une bonne compliance.

4.2.3 LES DIFFERENTES METHODES DE DDP

Bodey est le premier à introduire l'antibiothérapie non absorbable associant polymyxine E et tobramycine (48). L'association des deux antibiotiques permet d'avoir un spectre plus large sur les bacilles à Gram négatif, incluant *Pseudomonas species* (49). Cependant le manque de compliance des patients, associé au risque d'émergence de bactéries résistantes ou opportunistes a conduit à l'échec de cette procédure (50). Secondairement l'antibiothérapie choisie a été le triméthoprim-sulfaméthoxazole. Différentes études rapportent l'efficacité de ce dernier par rapport à des patients ne recevant pas d'antibiothérapie prophylactique orale (51,52), mais il a comme principal effet secondaire, une atteinte hématologique, en aggravant et prolongeant la neutropénie, de plus il s'agit d'un antibiotique absorbable (26).

Les fluoroquinolones sont également extrêmement intéressantes en terme de prophylaxie, de par leur biodisponibilité, leur action bactéricide, leur bonne tolérance et leur absence d'effet hématologique myélosuppresseur (29). Différentes études rapportent une réduction significative des bactériémies à bacilles à Gram négatif, des fièvres documentées cliniquement ou microbiologiquement et des taux globaux de mortalité (1,53-56). Cependant leur utilisation est contre-indiquée chez l'enfant de moins 18 ans, à cause de leur possible interférence avec le développement ostéo-cartilagineux (47,54). De plus l'utilisation de fluoroquinolones correspond autant à un traitement curatif qu'à une prophylaxie étant donné leur passage dans la circulation systémique avec une remarquable efficacité hormis sur les cocci à Gram positif, à l'origine d'une recrudescence d'infections à streptocoques (57).

Actuellement les dernières recommandations de l'AFSSAPS de 2007, réactualisées en 2011, (74,75) recommandent une association d'antibiotiques, devant être active sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, peu active sur les anaérobies (effet barrière), peu susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes, non absorbable et à l'origine d'une bonne compliance.

Parmi les antibiotiques les plus utilisés, on distingue:

- La polymyxine E (colistine ou colimycine), active sur *Pseudomonas aeruginosa*, sélectionne parfois des bactéries de type *Proteus*, *Klebsiella*, ou *Escherichia coli* résistants aux polymyxines, très faible absorption par la muqueuse intestinale normale, les polymyxines restant dans la lumière du tube digestif.
- Les aminosides, actifs sur les bacilles à Gram négatif (entérobactéries) avec cependant un risque d'émergence de bactéries à Gram négatif (entérobactéries), résistantes aux aminosides, sans différence objectivée entre les différents aminosides. L'intérêt de la gentamicine par rapport à la tobramycine ou à la néomycine est son gain d'activité sur les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* notamment résistant à la méticilline) et son maintien d'activité satisfaisante sur les bactéries à Gram négatif (entérobactéries).

Il est cependant important de préciser comme le souligne la revue de la littérature effectuée par Cecinati et al en 2013 (58), le manque de données afin de définir des recommandations universelles, pour l'utilisation d'une antibioprophylaxie chez les enfants cancéreux et que des études ultérieures semblent être nécessaires. Une des conclusions notamment de cette revue, est que les auteurs soulignent l'impossibilité de définir le meilleur antibiotique, mais surtout la nécessité d'évaluer ceux qui ne sont pas efficaces.

4.2.4 L'ANTIBIOTHERAPIE PARENTERALE

Parce que la progression des infections chez les patients neutropéniques peut être extrêmement rapide, des thérapies empiriques systémiques doivent être administrées en urgence, dès que le patient présente une fièvre ou tout signe clinique concordant avec une infection (31). L'antibiothérapie par voie parentérale peut être utilisée seule ou en association avec une antibioprophylaxie orale, chez les patients présentant une neutropénie au long cours. L'étude rétrospective effectuée dans le CHU de Nancy (73) montre que l'institution précoce d'un traitement par ceftazidime et netilmicine permettait d'obtenir un taux de décontamination de 100%, et que l'adjonction de l'antibiothérapie IV associée à la DDT par voie orale,

permettait d'obtenir un taux de décontamination des selles de 100%. Certains auteurs parlent d'une potentialisation de l'antibioprophylaxie orale, par l'antibiothérapie IV (73,30). Elle permet également en dehors de la décontamination digestive de décontaminer le tube digestif et ce, de façon parfois presque totale.

4.3 LES INFECTIONS

Nous avons étudié les fièvres survenues durant le traitement d'induction, en séparant les fièvres au diagnostic des fièvres survenues secondairement, et étudié la documentation de ces dernières, en recherchant un lien éventuel avec les germes retrouvés dans les selles.

4.3.1 LES FIEVRES AU DIAGNOSTIC

Les fièvres au diagnostic concernent 70% des patients (100/141). Ces fièvres sont corrélées à une neutropénie dans 50% des cas. 99,3% des patients présentent une période de neutropénie plus ou moins sévère durant la phase d'induction des leucémies aiguës. 73 % des épisodes infectieux restent non-documentés. Ces résultats sont concordants avec l'étude prospective menée par Castagnola et al (59) datant de 2007, objectivant que 79% des épisodes infectieux initiaux sont non documentés et surviennent chez des patients majoritairement neutropéniques.

Nous observons dans notre étude que 70% des patients présentent une fièvre au diagnostic, 27% de ces fièvres sont documentées. On note trois septicémies, soit 11% des infections documentées, une seule est à bacille à Gram négatif (septicémie à *Escherichia coli*), en revanche on ne note aucune translocation bactérienne. Il est difficile lors des infections primaires et notamment lors de septicémies, d'évaluer le rôle de la décontamination digestive, étant donné que les infections surviennent tôt dans la prise en charge, avec lors de la documentation infectieuse, une décontamination digestive ou une antibiothérapie IV débutée le jour même.

4.3.2 LES FIEVRES SECONDAIRES (N = 74)

On remarque que le pourcentage des fièvres secondaires est significativement plus élevé parmi le groupe de patients initialement apyrétiques au diagnostic, avec 63% des cas (43 patients apyrétiques au diagnostic, 27 fièvres secondaires), versus 47% des cas (100 patients fébriles au diagnostic, 47 fièvres secondaires), pour le groupe de patients fébriles au diagnostic ($p < 0,05$). De même, le pourcentage des

infections secondaires documentées est significativement plus élevé, dans le groupe de patients apyrétiques au diagnostic, versus ceux fébriles au diagnostic 48,8% (27 infections documentées sur 43 patients apyrétiques au diagnostic) versus 27% (27 infections documentées sur 100 patients fébriles au diagnostic) ($p < 0,05$). Ces résultats sont concordants avec d'autres études ayant déjà évoqué l'hypothèse que l'efficacité de l'association d'une antibioprophylaxie orale et IV est supérieure à chacune des deux pratiquées seules (73). Enfin, l'incidence des septicémies secondaires est également plus élevée dans le premier groupe de patient (8 septicémies) versus le second groupe (6 septicémies), (18% versus 6%). On relève 3 translocations bactériennes dans le groupe des patients fébriles au diagnostic, dont une à bacille Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*), et 4 translocations bactériennes dans le groupe des patients apyrétiques au diagnostic mais aucune translocation à bacilles Gram négatif.

4.3.3 LES INFECTIONS SOUS DECONTAMINATION DIGESTIVE TOTALE.

Sur l'ensemble des patients sous décontamination digestive totale ($n = 17$), on retrouve douze épisodes fébriles documentés parmi lesquels **trois septicémies (17,6%)** à cocci à Gram positif, soit **25% des infections documentées ($n = 12$)**, **11,5% des épisodes fébriles toutes causes confondues (primaires et secondaires) ($n = 26$)** et **21% des fièvres secondaires ($n = 14$)**. Toutes sont des infections secondaires, deux d'entre elles surviennent chez des patients initialement apyrétiques au diagnostic. Il s'agit de 2 septicémies à *Streptococcus oralis* et une septicémie à *Staphylococcus hominis* méti S. Il n'existe aucune translocation à point de départ digestif. Les deux septicémies à *Streptococcus oralis* surviennent sous décontamination digestive au long cours, la septicémie à *Staphylococcus hominis* méti S survient sous antibiothérapie IV seule. On peut souligner l'efficacité de la décontamination totale en ce qui concerne la survenue d'infections endogènes, en revanche les septicémies à *Streptococcus oralis*, issues de germes provenant du tractus respiratoire, ne devraient pas être présentes du fait des mesures de prévention associées, tel que l'isolement stérile et les chambres à air filtré.

4.3.4 LES INFECTIONS SOUS DECONTAMINATION **DIGESTIVE PARTIELLE: GENTALLINE® SEULE**

Sur l'ensemble des patients sous décontamination digestive partielle par Gentalline® seule (n = 88), on relève trente huit épisodes fébriles documentés parmi lesquels **dix septicémies (11,3%)**, soit quatre septicémies à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli* x 1, *Moraxella osloensis* x 2, *Pseudomonas aeruginosa* x 1), cinq septicémies à cocci à Gram positif (*SCNMR* x 2, *SEMR* x 1, *Staphylococcus warneri* x 1, *Stomatococcus* x 1) et une septicémie à levures. **Les septicémies représentent donc 26,3 % des infections documentées (n = 38), 10,5% des épisodes fébriles toutes causes confondues (n=95).** Deux d'entre elles sont des infections primaires, les huit autres sont des infections secondaires. Quatre d'entre elles surviennent chez des patients initialement apyrétiques au diagnostic. On ne relève aucune translocation à bacilles à Gram négatif, en revanche on retrouve 2 translocations à *Staphylococcus coagulase négative méti R*, et une à levures.

La décontamination digestive partielle a pour but d'éradiquer les bacilles à Gram négatif, ces derniers étant responsables d'une grande mortalité et morbidité, tout en respectant la flore anaérobie (74,75). Il est important de noter que mis à part la septicémie à *Escherichia coli* survenant sous antibiothérapie IV seule, les trois autres septicémies à bacilles à Gram négatif surviennent sous décontamination digestive seule depuis environ vingt jours. Malgré l'existence de quatre septicémies à bacilles à Gram négatif, on peut considérer que cette dernière est efficace, car aucune d'entre elles n'est la résultante d'une translocation bactérienne à point de départ digestif. Le spectre de la décontamination digestive ne contient pas les cocci à Gram positif et l'on retrouve deux septicémies à cocci à Gram positif d'origine digestive très probable. En effet, les cocci à Gram positif persistants dans les selles sont essentiellement représentés par les entérocoques et les staphylocoques (60). Ceci soulève la question de l'arrêt de la décontamination digestive totale. Cependant la vancomycine avait été retirée en raison du risque majeur de sélection d'entérocoques et de staphylocoques résistants à la vancomycine et la nécessité indispensable de préserver l'efficacité de la vancomycine utilisée par voie générale lors de traitements curatifs (74,75).

4.3.5 LES INFECTIONS SOUS DECONTAMINATION DIGESTIVE PARTIELLE : GENTALLINE®- COLIMYCINE®

Dans ce groupe de patients (n = 38), on relève vingt trois épisodes fébriles documentés, parmi lesquels **quatre septicémies (10,5%)**, soit une septicémie à *Klebsiella pneumoniae*, une septicémie à *Streptococcus sp*, une septicémie à *Streptococcus mitis* et une septicémie à SAMR. **Les septicémies représentent 17,3 % des infections documentées (n = 23) et 8,1% des épisodes infectieux toutes causes confondues (n = 49)**. Une septicémie est d'origine primaire, les trois autres sont des infections secondaires. Deux d'entre elles surviennent chez des patients initialement apyrétiques au diagnostic. Il existe une translocation bactérienne à bacilles à Gram négatif. Cette septicémie à *Klebsiella pneumoniae* est survenue sous antibiothérapie par Tazocilline® Vancocine® avec une décontamination digestive prise pendant 7 jours puis arrêtée 5 jours avant l'épisode de septicémie, devant la prise d'une antibiothérapie IV. Cette translocation pose la question de l'arrêt de la décontamination digestive lorsque les enfants sont sous antibiothérapie IV. Par ailleurs, on retrouve une translocation à *Streptococcus sp*.

4.3.6 RETROSPECTIVE ET SYNTHESE DES INFECTIONS SELON LES DIFFERENTS TYPES DE DECONTAMINATION DIGESTIVE DEPUIS 1983.

Certaines études ont été conduites afin d'apprécier l'efficacité des différentes mesures de prophylaxie infectieuse, d'interprétation délicate en raison du faible nombre de patients, le plus souvent non randomisées et qui ne tiennent pas compte du problème de la compliance (61) La compliance est un élément extrêmement difficile à analyser d'autant plus sur une étude rétrospective, raison pour laquelle ce paramètre n'a pu être analysé dans notre étude. Ce problème de compliance peut expliquer l'inefficacité de l'antibioprophylaxie par voie orale, d'autant plus que cette dernière doit être prise à la période où la toxicité digestive est maximale (nausées, vomissements, mucites...). Cependant l'apparition de solutions buvables

utilisant les mêmes antibiotiques a permis d'améliorer ce problème de compliance initial.

L'efficacité de l'ensemble des mesures prophylactiques peut être illustrée par quatre études prospectives successives, dont 2 randomisées, réalisées sur une période de dix ans, lors de traitement d'induction d'hémopathies malignes (73). Ce travail a été complété par une cinquième étude rétrospective menée de 1995 à 2005 (76).

Dans la première étude (1983-85), les patients ont reçu une nourriture sélectionnée, aucune antibiothérapie orale n'a été administrée. Une septicémie est survenue dans 44% des cas, dont quatre translocations bactériennes d'origine digestive, à l'origine de 3 décès.

Dans la deuxième étude (1986-88), les patients ont reçu une nourriture stérile et une antibiothérapie par voie orale (décontamination digestive totale). Une antibiothérapie IV a été administrée dès le premier épisode fébrile.

Dans la troisième étude (1989-91), les patients ont reçu de façon randomisée une antibiothérapie IV ou per os (décontamination totale), dans le but de décontaminer le tube digestif et une nourriture stérile. Une antibiothérapie IV était ajoutée au premier épisode fébrile.

Dans la quatrième étude (1992-94), les objectifs étaient de tester, de façon randomisée, l'efficacité d'une antibioprophylaxie IV et la possibilité d'arrêter l'aminoside à J8 et le glycopeptide à J15, chez des patients recevant une nourriture stérile et une décontamination digestive totale par voie orale.

Dans la cinquième étude (1995-2005) (76), rétrospective, l'objectif était de comparer l'efficacité de la décontamination digestive totale associée à un isolement stérile et une nourriture stérile, à celle de la décontamination digestive partielle (Gentalline®), associée à des mesures moins radicales (isolement protecteur et alimentation protégée). Tous les patients neutropéniques ont reçu une antibiothérapie IV au premier pic fébrile, avec poursuite de l'antibioprophylaxie par voie orale.

Notre étude et sixième étude (2005-2012), rétrospective, se propose de comparer l'efficacité de la décontamination digestive partielle (Gentalline® versus Gentalline®-Colimycine®), avec une antibiothérapie IV débutée chez les patients

neutropéniques dès le premier pic fébrile et un arrêt de l'antibioprophylaxie par voie orale à compter de 2010, lorsque les patients sont sous antibiothérapie IV.

Etudes	Nb patients	PNN < 500 (j)	Fièvre (j)	Septicémies	Translocations dig	Décès
1ère étude						
83-85	41	28	9	44%; BG -: 5; CG+: 12	4(BG-=3)	3
2ème étude						
86-88	42	24	6	36%; BG -: 1; CG+: 13	0	0
3ème étude						
89-91	42	25	8	24%; BG -: 2; CG+: 8	0	0
4ème étude						
92-94	57	29	5	15%; BG -: 0; CG+: 7	0	0
5ème étude						
95-04	128	31	3	09%; BG -: 2; CG+: 4	0	0
04-05	17	30	3	17%; BG -: 0; CG+: 1	1(BG-=0)	0
6ème étude						
<i>05-10</i>						
DDT	17	37	5	17,6%; BG-: 0; CG+: 3	0	0
DDP: G	88	27	2	11,3%; BG-: 4; CG+: 5 levures: 1	0	0
<i>10-12</i>						
DDP: G/C	38	30	3	10,5%; BG-: 1; CG+: 3	5(BG-=1)	0

Tableau 6: Récapitulatif des données des études sur la décontamination digestive et ses conséquences sur les épisodes infectieux rencontrés lors du traitement d'induction des leucémies aiguës entre 1983 et 2012 dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy.

Abréviations : dig = digestives, BG- = bacilles à Gram négatif

La rétrospective de l'ensemble des études effectuées dans le CHU de Nancy, objective que sans aucune mesure de prévention environnementale et sans décontamination digestive, les enfants ont présenté quatre translocations bactériennes à point de départ digestif, dont trois translocations à bacilles à Gram négatif, à l'origine de trois décès. Dès l'instauration d'une décontamination digestive par voie orale et / ou parentérale, plus aucune translocation à bacilles à

Gram négatif ou décès, n'ont été recensés. En revanche on note durant la période de 2010 à 2012 la survenue d'une translocation à bacilles à Gram négatif n'ayant pas entraîné de décès. Il est difficile d'en tirer des conclusions, l'échantillon de patients étant insuffisant dans ce groupe (n = 38), mais il s'agit du groupe où l'antibioprophylaxie par voie orale a été arrêtée dès l'introduction d'une antibiothérapie par voie IV.

4.4 EVOLUTION DES COPROFLORES

Les objectifs de notre étude sont, d'une part de vérifier si les effets recherchés pour chacun des modes de décontamination sont acquis, d'apprécier la flore résiduelle, de rechercher l'apparition de germes résistants, et d'apprécier l'association d'une antibiothérapie orale associée à une antibiothérapie IV.

4.4.1 PATIENTS FEBRILES AU DIAGNOSTIC

4.4.1.1 Sous décontamination digestive totale (n = 12)

- Deux patients sur douze sont décontaminés sur les tests initiaux, un patient est décontaminé de façon définitive (antibiothérapie IV et antibioprophylaxie), le second se recolonise à bacille à Gram positif.

- Pour les patients contaminés sur les tests initiaux (n= 10):

Huit patients sont sous antibiothérapie IV et DDT. Trois patients sont décontaminés au niveau bactériologique, un patient est colonisé à cocci à Gram positif et *Escherichia coli*, quatre patients se recolonisant à cocci à Gram positif plus ou moins levures (*Enterococcus sp*, ou *Staphylococcus*).

Au total, onze patients sont décontaminés à bacilles à Gram négatif (92%), quatre patients sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus (33,3%), sept patients sont décontaminés à *enterococcus sp* (58,4%). La flore résiduelle autre est composée essentiellement de cocci à

Gram positif (*Staphylococcus méti R* ou *méti S*). Les quatre patients décontaminés au niveau bactériologique étaient sous DDT et antibiothérapie IV.

Les résultats pour ce groupe de patient sont discordants avec d'autres études menées précédemment, avec un pourcentage de patients décontaminés au niveau bactériologique moindre dans notre population. En effet, la rétrospective des études menées dans le CHU de Nancy depuis 1983 (73,76) démontre qu'à partir de 1986 et l'instauration d'une décontamination digestive totale, le pourcentage de patients décontaminés sur les coproflores est de l'ordre de 85 à 100% lorsque sont associées la décontamination digestive, et une antibiothérapie IV. Nos résultats sont à prendre avec considération étant donné le faible nombre de patients dans notre échantillon de population

4.4.1.2 Sous décontamination digestive partielle: Gentalline® (n=57)

Quatorze patients sont sous antibiothérapie IV seule, quarante-trois patients sont sous antibiothérapie IV et DDP.

- Parmi les quatorze patients sous antibiothérapie IV seule, on observe six patients (42,8%) colonisés à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli* principalement, *Enterobacter cloacae*, et *Klebsiella pneumoniae*). Aucun patient n'est décontaminé au niveau bactériologique. Neuf patients (64,3%) restent colonisés à cocci à Gram positif (staphylocoques et/ ou entérocoques et/ ou streptocoque), principalement des entérocoques.

- Parmi les quarante-trois patients sous décontamination digestive et antibiothérapie IV, on observe six patients (14%) décontaminés au niveau bactériologique tout germe confondu. Quinze patients (34,8%) sont colonisés à bacilles à Gram négatif (principalement *Escherichia coli*). Trente-neuf patients (90%) restent colonisés à des germes autres que des bacilles à Gram négatif, principalement des cocci à Gram positif (entérocoques de façon prédominante).

Au total, nous pouvons considérer que six patients sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus (10,5%). Trente-six patients

sont décontaminés à bacilles à Gram négatif (63%). Vingt-quatre patients sont décontaminés à entérocoques (42,1%). Le reste de la flore résiduelle est principalement constituée de cocci à Gram positif.

4.4.1.3 Sous décontamination digestive partielle: Gentalline®-Colimycine® (n=30)

- Trois patients sont sous antibiothérapie IV seule et DDP, aucun n'est décontaminé au niveau bactériologique. Aucun n'est colonisé à bacilles à Gram négatif. Tous sont colonisés à cocci à Gram positif (2 patients à entérocoques et 1 patient à staphylocoques).
- Vingt-sept patients sont sous antibiothérapie IV seule ou sous DDP et antibiothérapie IV avec arrêt précoce de la décontamination. On considère ces patients sous antibiothérapie IV seule. Parmi ces vingt-sept patients, treize sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus (48,2%). Deux patients sont colonisés à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) (7,4%). Treize patients sont restés colonisés à cocci à Gram positif (10 patients colonisés à *Enterococcus sp* dont un à *Enterococcus gallinarum*) (48,1 %).

Au total, nous observons que vingt huit patients sont décontaminés à bacilles à Gram négatif (93,3%). Treize patients sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus (48,3%). Dix huit patients sont décontaminés à entérocoques (60,0%).

4.4.2 PATIENTS APYRETIQUES AU DIAGNOSTIC.

4.4.2.1 Sous décontamination digestive totale (n=4)

Nous observons que 100% des patients sont décontaminés à bacilles à Gram négatif. 50% sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus. 50% des patients sont décontaminés à entérocoques. (deux sur quatre sont colonisés à entérocoques pour l'un, et levures et entérocoques pour

le second). Ces résultats sont à considérer avec précaution devant l'échantillon de patients faible dans ce groupe d'étude.

4.4.2.2 Sous décontamination digestive partielle: Gentalline® (n=29)

- Quinze patients sont sous antibiothérapie IV et DDP, parmi lesquels trois patients (20%) sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus. Trois patients (20%) sont colonisés à bacilles à Gram négatif (*Hafnia alvei*, *Escherichia coli*, et *Enterobacter cloacae*). Onze patients (73,3%) sont colonisés à cocci à Gram positif (entérocoques de façon systématique +/- SCNMR)
- Huit patients sont sous DDP seule, parmi lesquels aucun patient n'est décontaminé au niveau bactériologique. Trois patients (37,5%) restent colonisés à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Enterobacter faereri*). Tous les patients (100%) sont colonisés à cocci à Gram positif (six à entérocoques, cinq à staphylocoques).
- Pour les six autres patients, nous observons deux patients décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus. Un patient reste colonisé à bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*). Quatre patients sont colonisés à cocci à Gram positif (majorité d'entérocoques).

Au total, nous pouvons considérer que trois patients (10,3%) sont décontaminés au niveau bactériologique tous germes confondus. Vingt deux patients sont décontaminés à bacilles à Gram négatif (75,1%). Douze patients (41,3%) sont décontaminés notamment à entérocoques. Six patients (20,6%) sont décontaminés concernant les cocci à Gram positif tous germes confondus (entérocoques, streptocoques, et staphylocoques).

4.4.2.3 Sous décontamination digestive partielle: Gentalline®-Colimycine® (n = 8)

Nous observons qu'aucun patient n'est décontaminé au niveau bactériologique. Six patients sont décontaminés à bacilles à Gram négatif (75%). Deux patients (25%) sont décontaminés à cocci à Gram positif (entérocoques et/ou streptocoques et/ou staphylocoques).

4.4.3 RECAPITULATIF DE L'EVOLUTION DES COPROFLORES DANS NOTRE ETUDE

	<i>Nbre patients</i>	<i>% décontaminés bactérien</i>	<i>% décontaminés BG-</i>
DDT		41,8%	
-Fébriles au diag	12	-	-
DDT + ATB IV	12	33,6%	-
-Apyrétiques au diag	4	-	-
DDT seule	4	50%	-
DDP (G)			69,6%
-Fébriles au diag	57	-	-
DDP + ATB IV	43	-	65,1%
ATB IV seule	14	-	57,1%
-Apyrétiques au diag	29	-	-
DDP + ATB IV	15	-	80,0%
DDP seule	8	-	62,5%
Autres	6	-	83,3%
DDP (G/C)			83,52%
-Fébriles au diag	30	-	-
DDP + ATB IV	3	-	100%
ATB IV seule	27	-	92,6%
-Apyrétiques au diag	8	-	-
DDP + ATB	1	-	100%
DDP seule	3	-	25%
ATB IV seule	4	-	100%

Tableau 7: Récapitulatif de l'évolution de la flore digestive en fonction du mode de décontamination associé ou non à une antibiothérapie parentérale.

Abréviations: diag = diagnostic, Nbre = nombre, BG- = bacilles à Gram négatifs

Concernant l'évolution des coproflores sous décontamination digestive partielle dans notre population, on observe une efficacité de cette dernière puisque son objectif est de réduire dans la lumière intestinale la concentration bactérienne de

bacilles à Gram négatif, l'efficacité étant d'autant plus marquée qu'il existe une association de la décontamination digestive partielle à une antibiothérapie IV, résultats en accord avec l'étude menée dans le CHU de Nancy (73). On relève par ailleurs un pourcentage de décontamination majoré avec l'utilisation de l'association Gentalline®-Colimycine® (83,5%), versus l'utilisation de Gentalline® seule (69,6%). Ces résultats sont en accord avec de nombreuses références dans la littérature, ayant démontrées l'efficacité de la décontamination digestive partielle, que ce soit avec les fluoroquinolones (29,53,55,56,62), le cotrimoxazole (26) ou des associations d'antibiotiques tel que néomycine et polymyxine (25). Ces résultats sont identiques pour les patients initialement apyrétiques ou fébriles au diagnostic.

Cependant la question de l'arrêt de la décontamination digestive lors de l'introduction d'une antibiothérapie IV est à discuter. En effet à compter de mars 2011, on observe un arrêt systématique de la décontamination digestive lors de l'introduction d'une antibiothérapie par voie IV. Ainsi dans le groupe de patients fébriles au diagnostic, on observe un enfant présentant une translocation à bacilles à Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*), survenant après l'arrêt de la décontamination digestive partielle, responsable d'une translocation bactérienne. Cet enfant n'est initialement pas colonisé à bacilles à Gram négatif, mais les limites de ce test sont 10^3 UFC/ml. De plus, l'idée avait été avancée par Bodey (63) que même si un germe n'était pas visible ou disparaissait des coprocultures, il pouvait rester « niché » dans des cryptes et réapparaître à l'arrêt de la décontamination digestive. Il est à noter en revanche qu'aucune septicémie et à fortiori aucune translocation à *Pseudomonas aeruginosa* ne survient dans le groupe des patients sous Gentalline®-Colimycine® versus le groupe Gentalline® seule (une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*), l'objectif de l'ajout de la Colimycine® étant son spectre antibactérien contre les pyocyaniques.

Enfin nous observons un grand nombre de patients colonisés à cocci à Gram positif (entérocoques, staphylocoques, et streptocoques) quel que soit le type de décontamination partielle utilisée. Ces germes ne font pas partie du spectre de la décontamination digestive partielle et sont susceptibles alors de devenir prévalent

(60,64). On observe trois translocations dues à ces germes, mais aucune n'est à l'origine d'infections sévères, de sepsis sévères ou de chocs septiques.

4.5 RECAPITULATIF DES INFECTIONS A POINT DE DEPART DIGESTIF ET DE L'EVOLUTION DES COPROFLORES DEPUIS 1983

Etudes	Nb patients	PNN<500	Fièvre	Déconta	Septicémies	Transloc digestive (BG-)
1^{ère} étude						
83-85	41	28	9	0%	44%; BG -: 5; CG+: 12	4 (3)
2^{ème} étude						
86-88	42	24	6	30 >84%	36%; BG -: 1; CG+: 13	0
3^{ème} étude						
89-91	42	25	8	20 > 90%	24%; BG -: 2; CG+: 8	0
4^{ème} étude						
92-94	57	29	5	100%	15%; BG -: 0; CG+: 7	0
5^{ème} étude						
95-04	128	31	3	99%	09%; BG -: 2; CG+: 4	0
04-05	17	30	3	82%	17%; BG -: 0; CG+: 1	1
6^{ème} étude						
05-10						
DDT	17	37	5	41,8%	17,6; BG-: 0; CG+: 3	0
DDP: G	88	27	2	69,6%	11,3%; BG-: 4; CG+: 5 levures: 1	0
10-12						
DDP: G/C	38	30	3	83,5%	10,5%; BG-: 1; CG+: 3	5 (1)

Tableau 8 : Récapitulatif de l'évolution des coproflores et des infections à point de départ digestif depuis 1983

Abréviations : déconta = décontamination, transloc = translocation, BG- = bacilles à Gram négatif

4.6 L'ÉMERGENCE DES GERMES RÉSISTANTS

Sur l'ensemble des patients fébriles au diagnostic sous Gentalline® seule, on retrouve un patient présentant un *Stenotrophomonas maltophilia* multi-résistant mais se décontaminant ultérieurement, et une patiente colonisée de façon durable à *Escherichia coli* producteur de beta lactamase à spectre étendu (BLSE). Aucune septicémie n'est due à un germe résistant.

Sur l'ensemble des patients fébriles au diagnostic sous décontamination digestive totale, aucun germe résistant n'est retrouvé.

Sur l'ensemble des patients fébriles au diagnostic sous Gentalline®-Colimycine®, on retrouve un germe résistant responsable de la translocation à *Klebsiella pneumoniae*, ce germe étant producteur de beta lactamase à spectre étendu (BLSE).

Sur l'ensemble des patients apyrétiques au diagnostic, aucun germe résistant n'est retrouvé.

Enfin, nous retrouvons dans l'ensemble de l'étude quatre patients présentant des entérocoques résistants à la Vancocine® mais sensibles au Targocid® (un *Enterococcus gallinarum*, un *Enterococcus caesseliflavus*, un *Enterococcus* sp dans le groupe des patients sous Gentalline® seule et un *Enterococcus gallinarum* dans le groupe de patients sous Gentalline®-Colimycine®).

Les références dans la littérature sont multiples et contradictoires. Différentes études ont tout d'abord pu mettre en évidence l'émergence de germes résistants sous décontamination digestive partielle, lors de l'utilisation de sulfamethoxazole-triméthoprim (65) fluoroquinolones (66) , ou plus récemment lors de l'utilisation de polymyxine E et tobramycine mais associé à des céphalosporines de troisième génération en intraveineux (67). Cette dernière étude démontre l'émergence de BLSE sensibles à la polymyxine E mais résistantes à la tobramycine et au céfotaxime, les bactéries de type BLSE ayant souvent une résistance partagée avec les aminosides et les fluoroquinolones.

Dans notre étude, la seule bactérie de type BLSE à l'origine d'une translocation est une *Klebsiella pneumoniae*. Plusieurs références littéraires (68,69) notamment l'étude

française menée par *Decré et al* (68) rapportent que parmi les bactéries de type BLSE, celle la plus fréquemment isolée est la *Klebsiella pneumoniae*. Par ailleurs, différentes études récentes, sont contradictoires avec les résultats et références cités plus haut, insistant en effet sur le fait que l'utilisation d'une décontamination digestive sélective n'augmente pas le risque d'émergence de germes résistants (70,71). Ainsi la méta analyse et revue de la littérature menée par *Daneman et al* (71), conclut que l'on n'observe pas d'augmentation de prévalence de pathogènes résistants, d'une part pour les bactéries à Gram positif incluant les *staphylococcus aureus* méticilline résistants, et les *enterococcus* résistants à la vancomycine, et d'autre part pour les bacilles à Gram négatif résistants aux aminoglycosides ou au fluoroquinolones.

Cependant ces études sont toutes menées chez des adultes, et les résultats discordants nous incitent à la plus grande prudence quant à l'utilisation d'une antibiothérapie large spectre qu'elle soit par voie orale ou parentérale, la problématique de l'émergence de germes résistants restant actuelle, principalement dans les services lourds de type soins intensifs et onco-hématologie.

5 CONCLUSION

Le contrôle des infections à point de départ digestif et notamment des translocations bactériennes, représentent toujours à ce jour un challenge majeur dans la prise en charge des complications des patients traités pour des hémopathies malignes, devant le haut risque de mortalité et de morbidité que constituent ces infections, surtout s'il s'agit de bacilles à Gram négatif. Le but final de notre étude était de comparer les différentes méthodes de prophylaxie antibactérienne (décontamination digestive totale et décontamination digestive partielle, à base de Gentalline® seule, puis de Gentalline®-Colimycine®) depuis 2005 et dans un second temps de faire une rétrospective et une synthèse, de l'évolution des coproflores et des infections à point de départ digestif depuis 1983 dans le service d'onco-hématologie pédiatrique de Nancy.

Nous observons que l'allègement depuis 2004, des méthodes de prophylaxie, avec la mise en place d'une décontamination digestive partielle initialement à base de Gentalline® seule, puis de Gentalline® associée à de la Colimycine®, avec un allègement des mesures environnementales et alimentaires, est responsable d'une augmentation des translocations bactériennes à point de départ digestif, avec une translocation à *Candida albicans* retrouvé dans le groupe de la Gentalline® seule, et 5 translocations dans le groupe de la Gentalline®-Colimycine® (*Candida albicans* x 1, *Staphylococcus à coagulase négative* x 2, *Klebsiella pneumoniae* x 1 et *Streptococcus sp* x 1), mais seule l'une d'elle est due à un bacille à Gram négatif.

Concernant l'étude de la coproflore, le pourcentage de décontamination des bacilles à Gram négatif dans notre étude est de 83,5%, pour la décontamination actuelle qu'est la Gentalline®-Colimycine®, associée ou non à la prise d'une antibiothérapie IV, avec des pourcentages de décontamination moindres malgré tout dans le groupe de patients traités par une décontamination partielle quelle qu'elle soit.

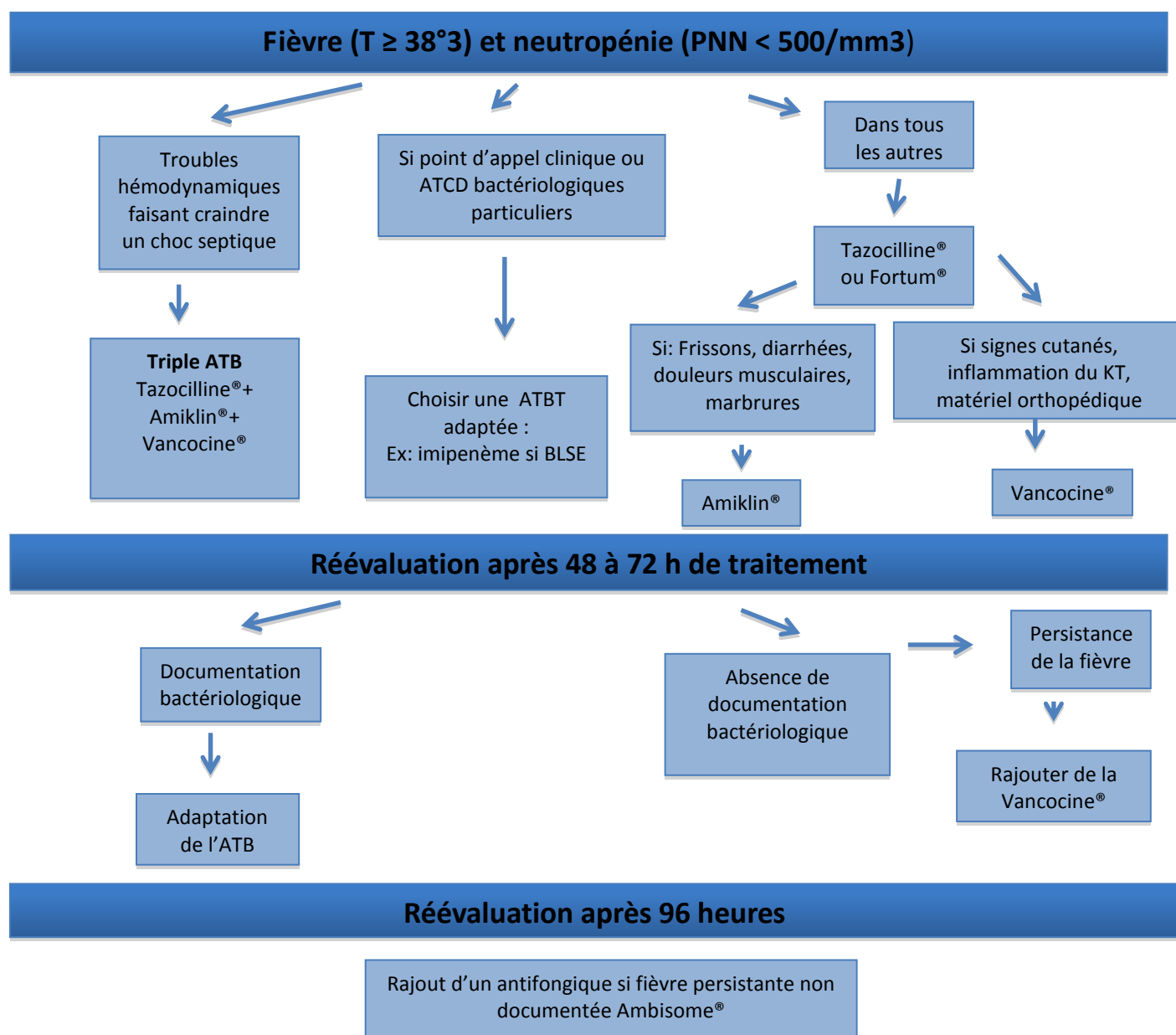
Cependant la mortalité d'origine infectieuse est nulle, et sur l'ensemble des patients représentés, il semble que l'allègement des prophylaxies antibiotiques qu'elles soient

prophylactiques ou curatives soit un bénéfice, par rapport au risque majeur que représente la pression antibiotique, problème indéniable dans la prise en charge de ces pathologies lourdes, à l'origine de l'émergence de germes pathogènes, tels que par exemple *Pseudomonas aeruginosa*, sujet de mon mémoire de DES de pédiatrie.

On observe malgré tout une translocation à bacille à Gram négatif de type beta lactamase à spectre étendu, nous incitant à la plus grande prudence.

6 ANNEXES

Annexe 1. Recommandations pour le traitement empirique des neutropénies fébriles



Algorithme pour la prise en charge initiale des neutropénies fébrile

Annexe 2. Les coprocultures quantitatives

La coproculture est une analyse des selles mettant en évidence des germes potentiellement pathogènes. Les selles sont prélevées dans un pot stérile puis pesées afin d'obtenir un gramme de selles dans un pot stérile. Puis plusieurs dilutions sont effectuées, une première dilution à 10^3 , une deuxième dilution à 10^5 , une troisième dilution à 10^7 (12).

Puis les selles sont mises en culture dans divers milieux devant satisfaire les besoins nutritifs et énergétiques des bactéries à cultiver. En pratique sont utilisés plusieurs milieux de culture solides (gélés) avec une technique particulière d'ensemencement (orthogonal ou en cadran), permettant l'isolement de clones bactériens sous forme de colonies.

Les différentes géloses dans lesquelles les selles sont ensemencées sont:

- Une gélose au pourpre de Bromocrésol (BCP) pour la détection des entérobactéries.
- Une gélose au Negram pour la détection et l'isolement des bactéries à Gram positif.
- Une gélose Sabouraud pour la détection et l'isolement des champignons.
- Une gélose au cetrimide pour l'isolement du *Pseudomonas aeruginosa*.
- Une gélose CPS pour identifier les *Escherichia.coli*, les *Proteus*, et les entérocoques.

Les coprocultures sont examinées en notant la quantité de colonies, de façon semi-quantitative (rares, peu nombreuses, nombreuses) ou de façon quantitative ($10^3, 10^5, 10^7$..).

Toutes les colonies sont comptées, et multipliées par 10^3 , 10^5 , ou 10^7 en fonction des dilutions effectuées. Sur chaque type de colonies isolées, une identification et un antibiogramme sont effectués.

Les boîtes négatives sont éliminées après 48h d'incubation.

Le prélèvement est conservé pendant une semaine.

Les antibiogrammes sont conservés une semaine.

7 LISTE DES ABREVIATIONS

BCP : pourpre de Bromocrésol

BG- : bacille à Gram négatif

BLSE : beta lactamase à spectre étendu

CG+ : cocci à Gram positif

DDP : décontamination digestive partielle

DDS : décontamination digestive sélective

DDT : décontamination digestive totale

IgG : Immunoglobulines G

IV : intraveineux

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

PNN : polynucléaire neutrophile

SCN : staphylocoque à coagulase négative

SCNMR : staphylocoque à coagulase négative méticilline résistant

SCNMS : staphylocoque à coagulase négative méticilline sensible

SEMR : staphylocoque epidermidis méticilline résistant

SHMR : staphylocoque hominis méticilline résistant

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, Van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386.
2. Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Patte C, Bergeron C, Hémon D, et al. Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):534-41.
3. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard J-L, Blouin P, De Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Dec;43(7):749-57.
4. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Apr;13(2):97-103.
5. Bolton-Maggs PH, Van Saene HK, McDowell HP, Martin J. Clinical evaluation of ticarcillin, with clavulanic acid, and gentamicin in the treatment of febrile episodes in neutropenic children. *J Antimicrob Chemother*. 1991 May;27(5):669-76.
6. Rhodes LE, Van Saene HK, White S, Fairclough S, Ball LM, Martin J. Microbial carriage, sepsis, infection and acute GVHD in the first 25 BMT at the Royal Liverpool Children's Hospital. *Bone Marrow Transplant*. 1993 Apr;11(4):261-9.
7. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Feb;14(2):140-3.
8. Rahiala J, Perkkiö M, Riikonen P. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: a retrospective analysis of 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Apr;15(2):165-74.
9. Wehl G, Allerberger F, Heitger A, Meister B, Maurer K, Fink FM. Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward, 1986-1995. *Med Pediatr Oncol*. 1999 May;32(5):336-43.
10. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2413-9.
11. Van de Wetering MD, Poole J, Friedland I, Caron HN. Bacteraemia in a paediatric oncology unit in South Africa. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Dec;37(6):525-31.

12. Paulus SC, Van Saene HKF, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2132–40.
13. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966 Feb;64(2):328–40.
14. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr*. 1972 Dec;25(12):1292–4.
15. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999 May;69(5):1035S–1045S.
16. Van Vliet MJ, Tissing WJE, Dun CAJ, Meessen NEL, Kamps WA, De Bont ESJM, et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 15;49(2):262–70.
17. Silvestri L, De la Cal MA, Van Saene HKF. Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1738–50.
18. Van der Waaij D, Berghuis JM, Lekkerkerk JE. Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. *J Hyg (Lond)*. 1972 Dec;70(4):605–10.
19. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*. 1979 Feb;23(2):403–11.
20. Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Mar;42(3):289–93.
21. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S1–6.
22. Brown AE. Neutropenia, fever, and infection. *Am J Med*. 1984 Mar;76(3):421–8.
23. Pizzo PA, Purvis DS, Waters C. Microbiological evaluation of food items. For patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. *J Am Diet Assoc*. 1982 Sep;81(3):272–9.
24. De Vries-Hospers HG, Sleijfer DT, Mulder NH, Van der Waaij D, Neiweg HO, Van Saene HK. Bacteriological aspects of selective decontamination of the digestive tract as a method of infection prevention in granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981 May;19(5):813–20.
25. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 Oct;7(5):1051–99.

26. Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, Hess CE, Sande MA. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med.* 1983 Jun;74(6):934–40.
27. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, Antman KH, Nadler L, Kalish LA, et al. Ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole for prophylaxis of bacterial infections in bone marrow transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):239–50.
28. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Jan;59(1):5–22.
29. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1998 Mar;16(3):1179–87.
30. Chastagner P, Hartmann O, Tancrede C, Kalifa C, Patte C, Flamant F, et al. Role of parenteral antibiotherapy in gastrointestinal tract flora suppression. A study in children treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1989 Jul;4(4):393–8.
31. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):730–51.
32. Zobel G, Kuttinig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med.* 1991 Oct;19(10):1242–6.
33. Tancrede CH, Andremon AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis.* 1985 Jul;152(1):99–103.
34. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2007 Nov 15;110(10):3532–9.
35. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993 May 6;328(18):1323–32.
36. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Jul;64(3):320–6.
37. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):730–51.
38. Kurrle E, Bhaduri S, Krieger D, Gaus W, Heimpel H, Pflieger H, et al. Risk factors for infections of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. *J Infect Dis.* 1981 Aug;144(2):128–36.

39. Lina B, Forey F, Troncy J, Greenland T, Fleurette J, Etienne J. Oral source of *Staphylococcus epidermidis* septicemia in a neutropenic patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994 Sep;13(9):773–5.
40. Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, Jackson MS, Bagg J, Gibson BE, et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. *J Med Microbiol*. 2000 Apr;49(4):367–70.
41. Das I, Philpott C, George RH. Central venous catheter-related septicaemia in paediatric cancer patients. *J Hosp Infect*. 1997 May;36(1):67–76.
42. Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, Hauser J, Preisler H, Goldstein IM, et al. Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med*. 1973 Mar 8;288(10):477–83.
43. Rodriguez V, Bodey GP, Freireich EJ, McCredie KB, Gutterman JU, Keating MJ, et al. Randomized trial of protected environment--prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 1978 May;57(3):253–66.
44. Armstrong D. Symposium on infectious complications of neoplastic disease (Part II). Protected environments are discomfoting and expensive and do not offer meaningful protection. *Am J Med*. 1984 Apr;76(4):685–9.
45. Bodey GP. Symposium on infectious complications of neoplastic disease (Part II). Current status of prophylaxis of infection with protected environments. *Am J Med*. 1984 Apr;76(4):678–84.
46. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk Lekkerkerk-v. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)*. 1971 Sep;69(3):405–11.
47. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemother*. 1982 Oct;10(4):263–70.
48. Bodey GP. Antibiotic prophylaxis in cancer patients: regimens of oral, nonabsorbable antibiotics for prevention of infection during induction of remission. *Rev Infect Dis*. 1981 Dec;3 suppl:S259–268.
49. Kuipers JS. Combinations of antimicrobial agents. I. The in vitro sensitivity of 100 strains of *Pseudomonas aeruginosa* to polymyxin B, colistin, carbenicillin, gentamicin and doxycycline and to various combinations of these antibiotics. *Arch Chir Neerl*. 1975;27(4):257–70.
50. Guiot HF, Van den Broek PJ, Van der Meer JW, Van Furth R. Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 1983 Apr;147(4):615–23.
51. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Harding GK, Ronald AR. A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1979 Feb;66(2):248–56.

52. Henry SA, Armstrong D, Kempin S, Gee T, Arlin Z, Clarkson B. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in attempt to prevent infection after induction chemotherapy for acute leukemia. *Am J Med.* 1984 Oct;77(4):663–6.
53. Yousef AA, Fryer CJH, Chedid FD, Abbas AAH, Felimban SK, Khattab TM. A pilot study of prophylactic ciprofloxacin during delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Nov;43(6):637–43.
54. Barone A. Antibacterial prophylaxis in neutropenic children with cancer. *Pediatr Rep.* 2011 Feb 24;3(1):e3.
55. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 8;353(10):977–87.
56. Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer.* 2008 Oct;44(15):2112–7.
57. Del Favero A, Menichetti F. The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer.* 1993;29A Suppl 1:S2–6.
58. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Esposito S. Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Jul 26;
59. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 15;45(10):1296–304.
60. Friedman LE, Brown AE, Miller DR, Armstrong D. Staphylococcus epidermidis septicemia in children with leukemia and lymphoma. *Am J Dis Child.* 1984 Aug;138(8):715–9.
61. Pizzo PA. Considerations for the prevention of infectious complications in patients with cancer. *Rev Infect Dis.* 1989 Dec;11 Suppl 7:S1551–1563.
62. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, Steven NM. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4821–8.
63. Bodey GP, Rosenbaum B. Effect of prophylactic measures on the microbial flora of patients in protected environment units. *Medicine (Baltimore).* 1974 May;53(3):209–28.
64. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Jan;16(1):135–139; discussion 160–162.
65. Wilson JM, Guiney DG. Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia: isolation of resistant plasmids from strains of Enterobacteriaceae causing bacteremia. *N Engl J Med.* 1982 Jan 7;306(1):16–20.

66. Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Verhoef J. Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on fecal flora. *J Infect Dis.* 1985 Jul;152(1):104–7.
67. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, De Jonge E, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PHM, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Oct;58(4):853–6.
68. Decré D, Gachot B, Lucet JC, Arlet G, Bergogne-Bérézin E, Régnier B. Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):834–44.
69. Liu PY, Gur D, Hall LM, Livermore DM. Survey of the prevalence of beta-lactamases amongst 1000 gram-negative bacilli isolated consecutively at the Royal London Hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1992 Oct;30(4):429–47.
70. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, González-Torralba A, Alía I, García-Hierro P, et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2011 Sep;37(9):1458–65.
71. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH, SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 Apr;13(4):328–41.
72. Goulet O, Vidailhet M, Chastagner P. Alimentation de l'enfant en situation normale et pathologique. Rôle du tube digestif dans la survenue des infections chez l'enfant cancéreux. Mesures prophylactiques. *Progrès en pédiatrie.* Eds Douin 2002: pp426-428.
73. Chastagner P, Schmitt C, Weber M, Sommelet D. Efficacy of parenteral versus oral prophylactic antibiotherapy during induction therapy of leukemic children: results of a randomized trial. *Med Pediatr Oncol.* 1992; 6; 376 (Abstract).
74. Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective. Recommandations de l'AFSSAPS, novembre 2007.
75. Utilisation de préparations hospitalières dans la décontamination digestive sélective. Recommandations de l'AFSSAPS, août 2011.
76. Contet A. Rôle du type de décontamination digestive sur la survenue d'épisodes fébriles au cours du traitement d'induction des leucémies aigües. Etude rétrospective à propos de 145 cas.
77. Berg R.D. Translocation of endogenous bacteria from the intestinal tract. Academic Press. New York, 1983,333-335.

VU

NANCY, le **6 septembre 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **10 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. CHASTAGNER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6563

NANCY, le 13/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

Résumé

Notre étude, rétrospective concerne une population d'enfants recevant le traitement d'induction des leucémies aiguës dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2012. Elle a pour but de mettre en évidence l'évolution de la flore fécale et des infections à point de départ digestif, notamment les translocations bactériennes, en comparant trois modes de prophylaxie antibactérienne: la décontamination digestive totale (DDT) à base de vancomycine, amikacine, et colistine, associée à un isolement et une nourriture de type stérile, la décontamination digestive partielle (DDP) à base de gentamicine associée à un isolement protecteur et à un régime pauvre en germes, et, à compter d'octobre 2010, une DDP à base de gentamicine et colistine pour les leucémies aiguës myéloblastiques, et la poursuite de cette décontamination de type partielle, introduite depuis mai 2004 pour les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Le taux de décontamination est de 41,8% sous DDT et de 69,6% sous gentamicine, et 84% sous gentamicine-colistine. La mortalité d'origine infectieuse est nulle. On relève 17,6% de septicémies dans le groupe sous DDT versus 11,3% dans le groupe sous gentamicine, et 10,5% pour les patients sous gentamicine-colistine. On compte cinq translocations à point de départ digestif, dans le groupe sous gentamicine-colistine, seule l'une d'elles est due à un bacille à Gram négatif, de type beta lactamase à spectre étendu. Ces résultats sont comparés à ceux correspondant aux types de décontamination utilisés depuis 1983 dans ce service, offrant, à notre connaissance, le plus long suivi des infections durant le traitement d'induction d'une leucémie aiguë chez l'enfant.

TITRE EN ANGLAIS:

Role of the digestive decontamination type on the occurrence of infections during the induction treatment of acute leukemia. Retrospective study about 143 cases.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2013

MOTS CLEFS:

Décontamination digestive, leucémies aiguës, enfants, infections, translocations

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE, Faculté de médecine Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY
