



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-theses-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 HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2005

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 137

183888
DOUBLE



THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

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

Audrey CONTET

le 27 octobre 2005

ROLE DU TYPE DE DECONTAMINATION DIGESTIVE SUR LA SURVENUE D'EPISODES FEBRILES AU COURS DU TRAITEMENT D'INDUCTION DES LEUCEMIES AIGÜES.

ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 145 CAS.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER
Monsieur le Professeur P. BORDIGONI
Monsieur le Professeur A. LOZNIEWSKI
Madame le Docteur C. SCHMITT

Président

Juges



THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

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

Audrey CONTET

le 27 octobre 2005

**ROLE DU TYPE DE DECONTAMINATION DIGESTIVE SUR
LA SURVENUE D'EPISODES FEBRILES AU COURS DU
TRAITEMENT D'INDUCTION DES LEUCEMIES AIGUËS.
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 145 CAS.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER		Président
Monsieur le Professeur P. BORDIGONI	}	
Monsieur le Professeur A. LOZNIOWSKI	}	Juges
Madame le Docteur C. SCHMITT	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

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

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

1^{re} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

Professeur Hubert GERARD

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

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

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

Docteur François ALLA

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

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

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

Docteur Jean PAYSANT

**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*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT

Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –

Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND –

Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE 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 dans son service, nous avons pu bénéficier de l'étendue de ses connaissances, de la qualité de sa pédagogie, de l'ampleur de son investissement dans la recherche et auprès des patients.

Durant l'élaboration de ce travail nous tenons particulièrement à souligner la disponibilité, la compréhension, le soutien, la rigueur, la perspicacité et l'efficacité dont il a fait preuve à notre égard.

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

A NOS MAÎTRES ET JUGES,

Monsieur le Professeur P. BORDIGONI,

Professeur d'hématologie (option clinique),

Nous tenons à le remercier d'avoir accepté de juger ce travail.

Durant les semestres passés dans le service dont il a la charge, nous avons pu bénéficier de son savoir et de son expérience. Sa rigueur et son investissement dans la prise en charge des patients nous ont beaucoup marquée.

Nous souhaiterions le remercier de la confiance qu'il nous a accordée en espérant ne jamais la décevoir.

Qu'il trouve dans ce travail le témoignage de toute notre admiration et de notre sincère gratitude

Monsieur A. LOZNIEWSKI,

Professeur de bactériologie-virologie,

Nous souhaitons le remercier d'avoir bien voulu juger ce travail.

Nous avons pu apprécier sa disponibilité, son intérêt pour le sujet et sa motivation.

Que ce travail lui exprime toute notre reconnaissance.

Madame C. SCHMITT,

Praticien hospitalier,

Nous lui sommes particulièrement reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Le semestre passé dans le secteur dont elle a la charge aura été décisif dans le choix de notre orientation future.

Nous avons pu profiter de son sens clinique aiguisé, de sa grande rigueur, de ses qualités humaines et de sa pertinence.

Qu'elle trouve dans ce travail l'expression de toute notre admiration.

A NOS MAÎTRES,

Monsieur le Professeur Oberlin,
Monsieur le Professeur Bergerat,
Madame le Professeur Sommelet,
Monsieur le Professeur Monin,
Monsieur le Professeur Hascoët,
Monsieur le Professeur Vidailhet,

Au docteur S. Le Tacon, en le remerciant chaleureusement pour son aide, son optimisme, sa perspicacité, sa pédagogie et sa confiance.

Au Docteur L. Mansuy, pour ses qualités humaines, son exemplarité et sa modestie.

A tous les internes que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon internat,

A Solène, qui m'a supportée à tous les sens du terme pendant la réalisation de ce travail,

Aux infirmières et auxiliaires de puériculture de l'hôpital d'enfant avec une mention spéciale pour celles de médecine infantile II, leurs compétences, leur courage et leur gentillesse ont beaucoup compté dans mon parcours d'interne.

Aux parents et aux enfants rencontrés durant cet internat de pédiatrie,

A MES PARENTS,

Ce travail leur est dédié.

Je tiens à leur témoigner mon infinie reconnaissance d'avoir toujours su soutenir, encourager et accompagner chacun de mes projets.

Leur patience et leur optimisme m'ont été précieux.

Qu'ils perçoivent dans l'aboutissement de ce travail le témoignage de mon attachement profond.

A MON FRERE,

Je le remercie de l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans la résolution des problèmes informatiques. Son soutien moral et ses conseils éclairés m'ont permis d'avancer. A toute sa petite famille récemment agrandie : Valérie, Amélie et Solène.

A ma grand-mère qui est un exemple de vitalité, de volonté et d'optimisme.

A Hélène, Audrey, Sylvestre, Cyrille, Sandy, Frédéric, Pascal, Jean-Marc, Thi-Than, les amis rencontrés lors du stage de Thionville,

A Françoise, Alette, Véronique mes fidèles amies de Strasbourg,

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

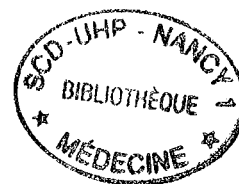
TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	20
1. LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	21
2. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DES LEUCEMIES AIGÜES.....	21
2.1. Définition et présentation des leucémies aiguës	
2.2. Epidémiologie générale	
3. LE RISQUE INFECTIEUX AU COURS DU TRAITEMENT D'INDUCTION DES LEUCEMIES AIGÜES.....	23
3.1. Un risque multifactoriel	
3.2. La neutropénie	
3.3. Le risque infectieux d'origine digestive	
4. LES INFECTIONS.....	26
5. LES MOYENS DE PREVENTION PAR L'ENVIRONNEMENT.....	27
5.1. L'isolement	
5.2. Le lavage des mains	
5.3. L'alimentation	
5.4. La filtration de l'air	
5.5. Les soins de peau	
5.6. Les soins de bouche	
6. DIFFERENTES METHODES DE DECONTAMINATION DIGESTIVE.....	31
6.1. Flore digestive normale	
6.2. Les modes de décontamination digestive	
6.2.1. La décontamination digestive totale par voie orale	
6.2.2. La décontamination digestive partielle par voie orale	
6.2.3. La décontamination digestive par voie parentérale	
PATIENTS ET METHODES.....	38
1. PATIENTS DE L'ETUDE.....	39
2. METHODES.....	39
2.1. Prise en charge diagnostique.....	39
2.1.1. Evaluation anamnestique	
2.1.2. Evaluation clinique	
2.1.3. Examens complémentaires	
2.1.3.1. Biologie à visée diagnostique	
2.1.3.2. Biologie à la recherche de complications métaboliques	
2.1.3.3. Biologie à la recherche de complications infectieuses	
2.1.3.4. Biologie prétransfusionnelle	
2.1.3.5. Biologie d'évaluation du terrain	

2.1.3.6. Examens radiologiques	
2.2. Prise en charge thérapeutique.....	44
2.2.1. Voies d'abord vasculaire	
2.2.2. Traitements spécifiques	
2.2.2.1. Les LAL	
2.2.2.2. Les LAM	
2.2.3. Traitements de support	
2.2.3.1. Antibiotiques et antiviraux préventifs en dehors de la décontamination digestive	
2.2.3.2. Antibiotiques curatifs	
2.2.3.3. Transfusions	
2.2.3.4. Antalgiques	
2.2.3.5. Traitements divers	
2.3. Isolement et hygiène.....	53
2.3.1. L'isolement « stérile »	
2.3.2. L'isolement protecteur	
2.4. Alimentation.....	55
2.4.1. Alimentation stérile	
2.4.2. Le régime « aplasie »	
2.4.3. Les régimes particuliers associés	
2.5. Décontamination digestive par voie orale.....	56
2.5.1. Décontamination digestive totale	
2.5.2. décontamination digestive partielle	
2.6. Soins dentaires.....	58
2.7. Les prélèvements microbiologiques.....	58
2.8. Les données recueillies.....	59
RESULTATS.....	61
1. PATIENTS	62
1.1. Patients de l'étude	
1.2. Patients traités pour une LAL B	
1.3. Patients traités pour une LAL T	
1.4. Patients traités pour une LAM	
1.5. Patients traités pour une leucémie de Burkitt	
1.6. Patients sous DDT	
1.7. Patients sous DDP	

2. LA NEUTROPENIE.....	65
2.1. Pour l'ensemble des patients	
2.2. Pour le groupe des LAL	
2.2.1. LAL sous DDT	
2.2.2. LAL sous DDP	
2.3. Pour le groupe des LAM	
2.4. Pour le groupe des leucémies de Burkitt	
2.5. Selon le type de leucémie	
3. LE STATUT CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC.....	68
3.1. Flore digestive au diagnostic	
3.1.1. Pour l'ensemble des patients	
3.1.2. Pour le groupe des LAL	
3.1.2.1. LAL sous DDT	
3.1.2.2. LAL sous DDP	
3.1.3. Groupe des LAM	
3.1.4. Groupe des leucémies de Burkitt	
3.2. Fièvres et infections au diagnostic	
3.2.1. Pour l'ensemble des patients	
3.2.2. Pour les LAL	
3.2.2.1. LAL sous DDT	
3.2.2.2. LAL sous DDP	
3.2.3. Pour les LAM	
3.2.4. Pour les leucémies de Burkitt	
4. EVOLUTION DE LA FLORE FECALE ET DES INFECTIONS EN COURS DE TRAITEMENT.....	75
4.1. Evolution de la coproflores	
4.1.1. Patients fébriles au diagnostic	
4.1.2. Patients apyrétiques au diagnostic	
4.1.3. Synthèse de l'évolution de la coproflores	
4.2. Fièvres et infections secondaires	
4.2.1. Patients apyrétiques au diagnostic	
4.2.2. Patients fébriles au diagnostic	
4.2.3. Synthèse des fièvres apparues pendant le traitement d'induction	
5. COÛT DE LA PRISE EN CHARGE.....	86
5.1. Durée de l'hospitalisation	
5.2. Durée de la décontamination digestive par voie orale	
5.3. Durée de l'antibiothérapie parentérale	

DISCUSSION.....	90
Le risque infectieux.....	91
La coproflores.....	93
Les infections.....	97
 CONCLUSION.....	 103
 BIBLIOGRAPHIE.....	 106
 ANNEXES.....	 112
 LISTE DES ABREVIATIONS.....	 118



INTRODUCTION

1. LE CONTEXTE ET LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Depuis 1985 dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, le protocole de prise en charge des patients admis pour une leucémie aiguë comprenait une décontamination digestive totale (DDT), un isolement en chambre individuelle à air filtré et une alimentation stérile. Aucune sortie à domicile n'était possible durant les 5 à 6 semaines du traitement d'induction. Depuis le mois de mai 2004 le protocole de prise en charge des patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) a changé pour des raisons économiques. L'isolement est protecteur mais toujours dans des chambres individuelles à air filtré, l'alimentation est pauvre en germes, la décontamination digestive est partielle (DDP), et des sorties du service sont possibles entre les séquences de chimiothérapie. Ces mesures doivent permettre de diminuer le coût du traitement initial des hémopathies malignes sans exposer les patients à un risque infectieux supplémentaire.

Ce travail se propose d'étudier les 2 populations de malades sous DDT ou DDP en considérant d'abord le critère d'immunosuppression justifiant d'une prévention des infections sévères : la neutropénie ; nous étudierons ensuite l'évolution de la flore digestive par l'intermédiaire des coprocultures réalisées durant le traitement afin de vérifier que chacune des deux méthodes de décontamination respecte ses objectifs, puis nous analyserons les épisodes infectieux rencontrés afin de savoir s'ils correspondent à une translocation de germe d'origine digestive et enfin, nous comparerons les deux méthodes d'un point de vue économique.

Cette étude a pour but de comparer l'efficacité de la DDT avec un recul de 10 ans, à celle de la DDP réalisée sur 1 an.

2. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DES LEUCEMIES AIGUËS

2.1. Définition et présentation des leucémies aiguës

Une leucémie aiguë (LA) est une prolifération clonale aiguë ou subaiguë développée à partir d'un précurseur hématopoïétique (blaste) de la lignée lymphoïde ou myéloïde à un stade précoce de la différenciation.

La leucémie est caractérisée par des critères cytologiques (morphologie, corps d'Auer) et enzymatiques (test à la myéloperoxydase, estérases, TdT) qui séparent les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

L'étude immunologique permet de caractériser les antigènes membranaires ou intracytoplasmiques et de confirmer le type cytologique de la LA et de les classer en deux sous-types : lymphoblastique (LAL B ou T) et myéloblastique (LAM 0 à 7).

Le caryotype des « blastes » est anormal dans 70 à 90% des LA et les anomalies rencontrées sont associées à un caractère pronostique. Ces anomalies concernent le nombre des chromosomes (les hypoploïdies sont de mauvais pronostic au contraire des hyperploïdies supérieures à 50 chromosomes) et leur structure (translocations et délétions).

L'étude en biologie moléculaire des blastes recherche des anomalies qui permettent d'identifier des gènes impliqués dans la leucémogénèse, de détecter des transcrits de fusion qui participent au pronostic et constituent un moyen de détection du clone leucémique en cours de traitement.

L'ensemble des éléments anamnestiques (âge, sexe, ethnie), cliniques (syndrome tumoral, atteinte méningée), biologiques (hyperleucocytose $>100\,000/\text{mm}^3$, coagulopathie sévère), cytologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques permettent de caractériser la leucémie aiguë et de déterminer le protocole de traitement à suivre et le pronostic de départ qui sera pondéré ultérieurement par la réponse au traitement.

2.2. Epidémiologie générale

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent 1% de l'ensemble des cancers (1), soit 1500 à 1800 nouveaux cas par an en France (1).

Ils constituent la deuxième cause de mortalité après les accidents domestiques et la première cause de mortalité liée à une maladie chez les enfants de 1 à 14 ans.

Les cancers de l'enfants les plus fréquents sont les leucémies aiguës et les lymphomes qui représentent 44% de l'ensemble de ceux-là (1). En Lorraine, entre 1983 et 1999, les leucémies aiguës représentaient 31% et les lymphomes 13% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans (1).

Le sex-ratio M/F est à 1,2.

Il existe un pic de fréquence entre 2 et 4 ans.

La répartition est de 80 à 85% de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 15 à 20% de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (2-3)

On compte 500 nouveaux cas par an en France dont moins de 100 pour les LAM.

La répartition des LAM est homogène sur toutes les tranches d'âge mais celles-ci constituent 42% des LA de l'enfant de moins de 1 an (1).

3. LE RISQUE INFECTIEUX AU COURS DU TRAITEMENT D'INDUCTION DES LEUCEMIES AIGUËS

3.1. Un risque multifactoriel

Les complications infectieuses sont une cause fréquente de morbidité et la principale cause de mortalité des patients traités pour une leucémie.

C'est à la fois la pathologie cancéreuse et le traitement qui sont responsables d'une altération des défenses de l'hôte. Les mécanismes de défense se trouvent altérés à plusieurs niveaux : les barrières naturelles et les défenses immunitaires.

En effet, la peau et les muqueuses qui constituent la première barrière anti-infectieuse peuvent être lésées par une tumeur (invasion locale ou compression

extrinsèque) ou par les traitements (médicaments cytotoxiques, voies d'abord vasculaires, chirurgie, radiothérapie).

De même, les cellules responsables de l'immunité peuvent être diminuées en quantité et en qualité par la pathologie initiale (leucémies, lymphomes ou tout autre cancer avec un envahissement médullaire) et par le traitement (aplasie chimio-induite, immunosuppression induite par les corticoïdes). L'immunité est assurée par les globules blancs, partagés entre les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, le système des monocytes et macrophages et les lymphocytes B et T associés au système du complément.

Les polynucléaires neutrophiles sont les principaux acteurs de la défense contre les bactéries et les champignons.

3.2. La neutropénie

La neutropénie se définit par des polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à $1500/\text{mm}^3$ mais le taux significatif de neutropénie à partir duquel le risque infectieux est important est de moins de $500/\text{mm}^3$.

Il a été montré que le risque infectieux était directement corrélé à la profondeur de la neutropénie (4,5). En effet, sur le plan expérimental, un animal rendu neutropénique s'infecte plus vite et plus souvent, avec des inoculi plus faibles, en présentant des foyers infectieux moins inflammatoires et meurt le plus souvent même en cas de traitement adapté (6).

A partir d'un taux $\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$, le risque infectieux est majeur.

La neutropénie entraîne un risque infectieux bactérien important d'autant plus que la durée est supérieure à 10 jours. Au-delà de 3 semaines apparaît un risque majeur d'infection fongique.

Les patients traités pour une leucémie aiguë sont à très haut risque infectieux en particulier lors du traitement d'induction qui est la phase initiale de la thérapeutique et ce pour plusieurs raisons :

- ils présentent une neutropénie profonde ($< 100/\text{mm}^3$) et prolongée (> 20 jours) au cours du traitement spécifique (et souvent depuis le diagnostic)
- l'ensemble des lignées de leucocytes sont qualitativement et quantitativement diminuées d'où une immunité globale très défaillante.
- ils sont souvent colonisés ou infectés au moment du diagnostic dans un contexte de neutropénie ce qui rend l'éradication des germes difficile même avec un traitement antibiotique adapté

3.3. Le risque infectieux d'origine digestive

Pour l'ensemble des patients traités pour une pathologie cancéreuse, il existe un risque infectieux spécifiquement d'origine digestive. En effet des études ont montré que 80% des infections développées chez les patients traités pour un cancer sont d'origine endogène et la moitié sont acquises durant l'hospitalisation (3). La flore endogène est influencée par de nombreux facteurs (alimentation, air respiré, eau de boisson, eau des lavabos, cathéters, sondes digestives ou urinaires...). Au niveau digestif, chez le patient traité pour une pathologie cancéreuse, de multiples facteurs modifient les systèmes de défense contre les infections.

En effet, la barrière muqueuse au niveau digestif est altérée par les médicaments de chimiothérapie ce qui favorise les translocations bactériennes, c'est-à-dire le passage des bactéries de la lumière intestinale à la circulation sanguine entraînant alors une bactériémie.

Pour les patients suivis pour une leucémie ou un lymphome abdominal et en particulier en phase initiale, le risque digestif est majoré par l'existence d'une infiltration tumorale dans la muqueuse digestive au niveau des organes lymphoïdes (plaques de Peyer). Celle-ci peut ralentir le transit et donc favoriser la pullulation microbienne ; elle peut être à l'origine d'ulcérations favorisant le passage des germes dans le sang.

D'autres facteurs peuvent contribuer à favoriser les translocations digestives : l'utilisation de morphiniques ralentit le transit et favorise la pullulation microbienne, la vincristine utilisée dans le traitement d'induction des leucémies et des lymphomes entraîne une diminution de la motilité intestinale qui peut aller jusqu'à l'iléus

paralytique. Par ailleurs, les médicaments qui modifient les sécrétions acides de l'estomac éliminent une protection anti-infectieuse (oméprazole, ranitidine).

La dénutrition et les arrêts alimentaires rencontrés pendant les traitements par chimiothérapie (en raison des vomissements, des mucites...) provoquent respectivement une altération du système immunitaire intestinal et une pullulation des entérobactéries en raison de l'arrêt du passage du bol alimentaire.

Par ailleurs, la déstabilisation de la flore commensale protectrice (anaérobie) par des antibiothérapies intraveineuses contribue à favoriser l'émergence de germes pathogènes dans la lumière intestinale : en particulier des bacilles à Gram négatif (BGN) et les cocci à Gram positif.

Le tube digestif est donc la principale source d'infections chez le patient neutropénique. Le risque de translocation bactérienne est fonction de la taille de la population bactérienne et de son pouvoir pathogène. En effet, à taille de population identique, c'est le germe le plus pathogène qui transloquera. La prévention du risque infectieux doit par conséquent inclure des mesures relatives au terrain prédisposant intestinal.

4. LES INFECTIONS

Les infections représentent un problème majeur chez le patient neutropénique, elles en sont la première cause de mortalité.

Entre 1970 et 1984, 60 à 70% des germes identifiés dans les hémocultures étaient des bacilles à Gram – (BGN) et principalement *E.coli* et *Pseudomonas aeruginosa* dont l'origine est digestive. Depuis 1985, on assiste à un renversement de la répartition des bactéries identifiées : les cocci à Gram + sont trouvés dans 70% des bactériémies et les BGN dans 30% des cas.

L'origine des cocci à Gram + (*Staphylococcus* à coagulase – (60-80%), *Staphylococcus aureus* (<5%), *Streptococcus* (5-15%)) se situe au niveau de la peau et du tractus respiratoire.

Dans les infections initiales des patients leucémiques (souvent neutropéniques au diagnostic), les germes retrouvés sont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *pneumoniae*, c'est-à-dire des germes pathogènes pour l'hôte normal comme neutropénique.

Dans les infections secondaires, les germes retrouvés sont plutôt : *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* et *Corynebacterium* car ils concernent des patients hospitalisés depuis longtemps qui ont déjà eu une antibiothérapie (7).

Les BGN ont un réservoir digestif. Les infections initiales à BGN des patients leucémiques sont graves et potentiellement responsables d'une mortalité. Les infections secondaires à ces germes posent le problème de résistances chez des patients qui ont souvent déjà été traités par antibiotiques.

Plusieurs facteurs expliquent le changement de répartition des germes : les patients ont de plus en plus de cathéters, les chimiothérapies entraînent plus de mucites et les équipes ont recours à des prophylaxies anti-bactériennes par voie orale.

Les infections à BGN restent les plus sévères et les plus mortelles.

Les infections à champignons surviennent chez les patients qui présentent des neutropénies prolongées surtout s'ils sont traités par des corticoïdes.

5. MOYENS DE PREVENTION PAR L'ENVIRONNEMENT

Nous avons évoqué le risque infectieux des patients neutropéniques et le fait que dans 80% des cas, les infections sont dues à des germes de la flore endogène acquis à l'hôpital.

Il existe donc deux moyens de prévenir ces infections : supprimer la flore pathogène et/ou diminuer les risques d'acquisition de ces germes.

La suppression des germes du tube digestif sera traitée dans le paragraphe 6 avec les différentes méthodes de décontamination digestive.

5.1. L'isolement

Le meilleur moyen de limiter l'apport de bactéries exogènes est de placer le patient dans une chambre d'isolement. Il existe plusieurs possibilités d'isolement :

- La chambre « stérile » comporte un flux laminaire d'air hautement filtré à pression positive qui évite une entrée de l'air extérieur. La chambre est complètement décontaminée avant l'entrée du patient. Tous les objets qui entrent sont stérilisés. Les personnes extérieures qui entrent (personnel médical, paramédical et famille) portent un équipement stérile qui permet de couvrir toutes les zones du corps potentiellement contaminantes (calot, masque, blouse, gants, surchaussures) enfilés après un lavage des mains au savon antiseptique.
- La chambre conventionnelle avec un isolement « protecteur » où l'air est filtré ou non qui est décontaminée avant l'entrée du patient et dans laquelle les objets entrants sont simplement décontaminés. Les personnes extérieures entrent avec un équipement propre non stérile (calot, masque, blouse, surchaussures) enfilé après un lavage des mains au savon antiseptique.
- La « bulle » en plastique gonflée avec pression positive par un air stérile. Le malade entre après une toilette soigneuse et une décontamination cutanée. Tout ce qui entre dans la bulle est stérile et inséré par un système de banque de stockage stérile.

Plusieurs études ont montré l'intérêt d'un isolement protégé de type « stérile » dans le traitement des leucémies aiguës (8) en diminuant le nombre d'infections au cours de la neutropénie profonde. Mais le simple isolement ne suffit pas à éviter les colonisations bactériennes ; les mesures associées sont nécessaires : alimentation stérile ou pauvre en germe et décontamination.

5.2. Le lavage des mains

Les micro-organismes responsables de la majeure partie des infections rencontrées chez les patients neutropéniques (staphylocoques, streptocoques, BGN) sont des germes manu-portés. Des études ont montré dans des services de réanimation et de

soins intensifs que les infections endémiques étaient transmises par les mains du personnel soignant (9). Les BGN pathogènes survivent 2 heures sur les mains. Ainsi depuis les travaux de Semmelweis (10), il a été montré que les infections nosocomiales étaient réduites par le lavage des mains.

Le lavage des mains est le moyen le plus simple, le moins onéreux, et le plus efficace de diminuer l'apport exogène de germes. Mais l'expérience prouve que c'est également un moyen peu sûr ; en effet les études sur le lavage des mains prouvent que celui-ci n'est pas fait dans plus de 50% des cas (11). L'utilisation de savons simples ou de savons antiseptiques n'est pas le principal problème mais c'est l'assiduité de la pratique qui doit être intensifiée.

5.3. L'alimentation

La nourriture est naturellement contaminée par des germes et en particulier par des BGN éventuellement résistants aux antibiotiques en raison de l'antibiothérapie donnée aux animaux.

Il existe deux types d'alimentation utilisables chez les patients neutropéniques :

- L'alimentation stérile qui conditionne les aliments pour éliminer tous les germes. Il existe plusieurs techniques de stérilisation :
 - La chaleur humide sous pression par l'utilisation d'un autoclave ou d'un auto-cuiseur. Les aliments liquides ou solides, crus ou cuits sont déposés dans un récipient individuel hermétique. Dans un autoclave, la stérilisation dure 20 minutes à 120°C. Dans un auto-cuiseur, la stérilisation dure 20 minutes dès la rotation de la soupape.
 - La stérilisation en chaleur sèche dans une étuve ou dans un four dure de 30 minutes à 2 heures à 165°C selon les aliments. Ce procédé est utilisé pour les aliments habituellement cuits au four (cakes, patés, plats surgelés)
 - La décontamination par four à micro-ondes est la méthode la plus rapide puisque 5 à 6 minutes suffisent. Mais l'aliment ne doit pas dépasser 20 millimètres de hauteur dans l'assiette.
 - La décontamination dans un four à infra-rouge dure 45 minutes à 250°C.

- La cuisson aseptique pour des aliments à servir immédiatement après la préparation est possible quand les employés portent un équipement stérile et que la réalisation se fait sous hotte à flux laminaire.
- L'alimentation pauvre en germes qui cherche sans manœuvre de décontamination à limiter au maximum les bactéries vivantes ingurgitées.

5.4. La filtration de l'air

La filtration de l'air dans la chambre des patients isolés permet de prévenir les infections bactériennes et fongiques, et en particulier les infections à *Aspergillus*. Le flux laminaire utilisé dans les chambres stériles exclut 99,9% des particules de plus de 2 à 5 μm de diamètre. Mais cette mesure n'est efficace que si elle est associée à d'autres :

- tous les murs, les objets de la chambre présents avant l'entrée du malade doivent être stériles
- le malade doit être décontaminé au niveau intestinal et cutané avant l'entrée dans la chambre
- Les mesures d'asepsie doivent être respectées par le personnel soignant

Les contraintes d'un isolement protecteur et à fortiori « stérile » sont lourdes, onéreuses et responsables d'un confinement du malade souvent mal vécu ; en revanche elles permettent de diminuer les infections chez des patients présentant des granulopénies profondes et prolongées.

5.5. Les soins de peau

La peau est un réservoir de germes pathogènes. La toilette des patients doit être soigneuse.

Les pansements de cathéter doivent être régulièrement vérifiés et désinfectés et les lignes de perfusions reliées au cathéter doivent être changées de façon hebdomadaire ou bi-hebdomadaire.

5.6. Les soins de bouche

La cavité buccale est un réservoir de germes qui peut être à l'origine d'infections systémiques par translocation du fait de la grande fréquence des altérations de la muqueuse (mucites) liées au traitement.

Avant le début d'un traitement cytotoxique l'état dentaire doit être évalué et les foyers infectieux potentiels doivent être traités. Le matériel d'orthodontie doit être retiré (risque infectieux et hémorragique).

Durant le traitement, les soins dentaires pluri-quotidiens sont nécessaires même en l'absence d'alimentation. L'utilisation de la chlorhexidine chez les enfants semble être utile à la prévention d'infections mais ne remplace pas le brossage des dents avec une brosse à dent souple.

6. DIFFERENTES METHODES DE DECONTAMINATION DIGESTIVE

6.1. Flore digestive « normale »

Le tube digestif de l'Homme héberge 100 000 milliards de micro-organismes, soit 10 fois plus que le corps ne renferme de cellules (12). L'activité métabolique des bactéries intestinales est potentiellement équivalente à celle du foie (13).

L'intestin du fœtus est stérile (14). La colonisation bactérienne du nouveau-né est précoce et rapide atteignant un taux de 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu intestinal en 48 heures (15). Cette flore est constituée d'entérobactéries (surtout le colibacille), de streptocoques, *Bacteroides* et *Bifidobacterium* (7 et 8). La flore du nourrisson est influencée par l'alimentation et l'environnement (16).

Il se constitue un complexe microbien symbiotique qui se stabilise vers l'âge de 2 ans (17).

Plus de 400 espèces microbiennes ont été identifiées dans les selles. Mais 99% d'entre elles sont de nature anaérobie stricte et échappent aux coprocultures usuelles. Il est impossible de définir une flore normale (18) car celle-ci est

dépendante de l'individu, de son origine ethnique, de son alimentation et de son environnement (19). De plus la flore varie en fonction de l'étage digestif (20):

- Au niveau de la cavité buccale, la flore appartient surtout aux genres *Streptococcus* et *Enterobacteriaceae* à raison de 10^5 à 10^7 UFC/g de contenu endobuccal. L'écosystème buccal varie en fonction de l'hygiène et de l'alimentation.
- L'estomac est stérile lorsque le pH est inférieur à 3. Lorsque le pH remonte en fonction de l'alimentation, la flore qui ne dépasse pas 10^4 à 10^5 UFC/g de contenu endogastrique est constituée de *Streptococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus* et de levures.
- Le duodéno-jéjunum est peu colonisé sauf au passage du bol alimentaire (même quantité et même nature de germes que dans l'estomac).
- L'iléon présente en post-prandial 10^4 à 10^7 UFC/g de contenu intestinal d'une flore de transition avec des *Streptococcus* et des *Bacteroïdes*. La quantité de germes diminue à distance des repas probablement du fait du péristaltisme.
- Le colon est riche en micro-organismes avec 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu endoluminal : 99% sont des anaérobies strictes (*Bacteroïdes*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*) qui constituent la « flore dominante » (espèces présentes à plus de 10^9 UFC/g de selles) et 1% correspondent à des aérobies à Gram négatif de type entérobactéries (*E.coli*) et des cocci à Gram + (*Streptococcus*, *Enterococcus*) et des (*Lactobacillus*) constituant la « flore sous-dominante » (10^6 à 10^8 UFC/g de selles).

La flore fécale est un reflet imparfait de la flore colique mais c'est la plus facilement analysable.

L'utilisation récente de la biologie moléculaire pour l'étude de la flore fécale (21,22) a permis de mettre en évidence le caractère individuel de celle-ci. Pour un même patient, la flore dominante est stable dans le temps, elle résiste aux pressions exogènes et endogènes. La flore sous-dominante est plus labile.

La flore digestive joue un rôle dans la motricité intestinale et la trophicité muqueuse, elle digère des glucides, des lipides et des protéides non absorbés et permet la production endoluminale de vitamines (K et B 12).

La flore résidente a un effet de barrière par rapport à des bactéries pathogènes cet effet est appelé « résistance à la colonisation ».

Les antibiotiques provoquent des perturbations profondes dans la flore digestive avec une destruction de la flore qui joue un rôle de barrière anti-infectieuse, et sélectionne des bactéries résistantes à l'image des *Pseudomonas aeruginosa* (23).

6.2. Les modes de décontamination digestive

Nous avons vu précédemment que pour prévenir les infections du patient neutropénique, il fallait limiter les apports de germes exogènes par des mesures d'isolement, d'alimentation et de lavage de mains. Mais il persiste encore malgré celles-ci, les germes de la flore endogène, qui sont inoffensifs chez le patient sain mais à l'origine d'infections potentiellement graves chez le patient immunodéprimé. L'utilisation de la décontamination digestive se propose d'éradiquer du tube digestif les germes qui sont à l'origine de bactériémies par translocation.

6.2.1. La décontamination digestive totale par voie orale

La décontamination digestive totale par voie orale (DDT) est constituée par la prise orale d'antibiotiques non absorbables qui sont destinés à agir localement, dans la lumière intestinale, pour supprimer toute la flore digestive aérobie et anaérobie (dominante et sous-dominante).

Des associations variées sont utilisées comportant des aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine), de la colimycine, de la vancomycine, de la framycétine, de la polymixine, de la framycétine et de l'acide nalidixique (mais ce dernier est absorbé). Exemples d'associations : colistine – framycétine, vancomycine - gentamicine, vancomycine – colimycine – tobramycine...

Les bases théoriques de cette pratique sont rationnelles mais des problèmes apparaissent avec son utilisation :

- la compliance des patients est médiocre (nausées, vomissements, mucite, jeune âge)

- la barrière anaérobie qui sert de défense est détruite, donc l'effet de résistance à la colonisation n'existe plus ; toute bactérie même de passage (comme le sont les bacilles pyocyaniques) a plus de chance de s'arrimer à la muqueuse et même de passer dans la circulation lymphatique en cas d'ulcération muqueuse
- les bactéries sélectionnées sont extrêmement résistantes (exemple du *Pseudomonas aeruginosa* devenant résistant à la gentamicine) surtout quand la DDT est rapidement interrompue (exemple pour des aplasies courtes)

L'efficacité de cette décontamination est contrastée selon les études et semble dépendre de facteurs dépendant de la pathologie de départ et des mesures qui lui sont associées.

En effet, ce n'est que dans le cadre de neutropénies profondes ($<100/\text{mm}^3$) et prolongées que l'utilisation de la DDT a prouvé son efficacité, à savoir une diminution des épisodes fébriles et/ou des bactériémies (24).

De plus des mesures supplémentaires sont **indispensables** pour garantir le rôle prophylactique de la DDT :

- un isolement « stérile » s'impose
- une nourriture stérile doit être utilisée sous peine d'une colonisation rapide du tube digestif
- la compliance au traitement plusieurs fois par jour est indispensable sous peine d'une repopulation rapide par la flore aérobie (sans contrepartie anaérobie)
- l'association à des antifongiques est fondamentale du fait de la grande fréquence d'une colonisation oro-pharyngée et digestive par le *Candida* favorisé par la prise d'antibiotiques
- Un prélèvement hebdomadaire ou bi-hebdomadaire des selles est nécessaire pour la réalisation d'une coproculture quantitative. Celle-ci permet de contrôler leur stérilité effective et d'adapter le cocktail d'antibiotiques en cas d'apparition de germes résistants

D'une certaine façon, la DDT induit une pression de sélection que les coprocultures vont identifier. Ainsi, une adaptation des antibiotiques oraux est possible. De même,

la coproculture va permettre de « prévoir » l'agent qui sera responsable d'une infection systémique ; ceci permet une anticipation de l'antibiothérapie à débiter en cas de fièvre (25).

Au total, la DDT est adaptée à des situations particulières où l'aplasie est prolongée et profonde. Son utilisation est onéreuse car elle s'inscrit dans une démarche de prise en charge « stérile » du patient. Cette prophylaxie ne s'adresse pas aux neutropénies rencontrées dans les tumeurs solides. Elle doit être réservée aux situation de greffe de cellules souches hématopoïétiques et de traitement des leucémies aiguës surtout en phase d'induction.

6.2.2. La décontamination digestive partielle

La décontamination digestive partielle (DDP) est une antibiothérapie orale qui cherche à éradiquer de façon sélective une catégorie de germes.

Nous avons exposé (paragraphe 6.1.) le rôle important de la flore anaérobie dans la résistance à la colonisation bactérienne. Ainsi est née l'idée d'une décontamination sélective du tube digestif avec des antibiotiques qui suppriment les germes potentiellement dangereux, c'est-à-dire les BGN, en respectant la flore anaérobie considérée comme protectrice (travaux de Van Der Waiij). La translocation de germes anaérobies existe mais ne dépasse pas en règle les ganglions mésentériques et ne s'accompagne pas de conséquences morbides (26).

Les antibiotiques utilisés sont l'acide nalidixique, la colimycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'érythromycine, norfloxacin, ofloxacine. Ces antibiotiques sont tous en partie absorbables sauf la colimycine et les aminosides.

C'est lors d'études pour tester le cotrimoxazole contre le *Pneumocystis carinii* qu'a été découvert l'effet protecteur de cette molécule. En effet, le spectre du cotrimoxazole comprend les entérobactéries mais épargne les anaérobies ; il réduit la population des bactériémies à BGN (27). Mais ce médicament a, outre les problèmes de prolongation de la neutropénie, contribué à créer des résistances parmi les entérobactéries (*E.coli*, *Citrobacter*)(28). Depuis les années 80, les

fluoroquinolones ont été utilisées en guise de DDP du fait d'un spectre couvrant les entérobactéries dont le bacille pyocyanique, quelques cocci à Gram + mais ne touchant pas les anaérobies (29). Les fluoroquinolones sont absorbées mais on les retrouve en grande concentration dans les selles. Leur efficacité est montrée (30), toutefois deux problèmes se posent :

- la prévalence des infection à cocci à Gram + augmente, surtout à Streptocoques
- des souches de *E.coli* résistantes apparaissent (31)

L'utilisation de la DDP s'accompagne d'une diminution de la mortalité infectieuse due aux BGN dans le cadre de traitements par chimiothérapie (32).

Globalement on note une bonne efficacité intra-luminale contre les entérobactéries et les bacilles pyocyaniques. De plus on note une bonne tolérance clinique.

Des mesures doivent compléter ce type de prophylaxie : un contrôle avant sa mise en route est nécessaire pour éliminer l'existence de bactéries résistantes, puis un contrôle hebdomadaire à bi-hebdomadaire est nécessaire pour s'assurer de son efficacité. De même, au niveau alimentaire il faut respecter un régime pauvre en germes pour ne pas perdre le bénéfice de la DDP. La prophylaxie antifongique doit être administrée en association à la DDP.

6.2.3. La décontamination par voie parentérale

L'antibiothérapie parentérale a un effet majeur sur la flore fécale. Certaines associations antibiotiques conduisent à une décontamination de la flore fécale même en cas de faible élimination biliaire.

Or dans le traitement d'induction des leucémies plus de 80% des patients ont une antibiothérapie parentérale en période d'aplasie.

Une étude prospective réalisée dans le service du CHU de Nancy a cherché à évaluer l'impact d'une antibiothérapie parentérale seule en prophylaxie en raison des difficultés de la prise orale de la décontamination digestive. Cette étude a été interrompue en cours, en raison de la survenue d'une septicémie à *E.coli*. Elle a tout de même pu montrer que l'antibiothérapie parentérale ne permettait pas de décontaminer les selles (33). L'antibiothérapie IV seule ne semble pas favoriser la de

prévention des infections (34) ; de plus, elle peut faciliter les infections fongiques et les résistances bactériennes.

En revanche, l'antibiothérapie IV prophylactique semble potentialiser l'efficacité de l'association: décontamination par voie orale et isolement (35).

PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS DE L'ETUDE

La population étudiée correspond aux enfants âgés de 0 à 18 ans admis successivement dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy du 1^{er} janvier 1995 au 1^{er} mai 2005 pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une leucémie aiguë (LA).

Tous les patients étudiés ont présenté une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de type B dont les leucémies de Burkitt, une LAL de type T, ou une leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

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

- du domicile, quand ils sont rappelés par leur médecin traitant suite au résultat d'un hémogramme réalisé dans un laboratoire de ville, ou du cabinet du médecin traitant
- d'un service de l'hôpital d'enfant où ils étaient hospitalisés pour un diagnostic différent d'une leucose (douleurs osseuses, fièvre, asthénie, adénopathies, douleurs abdominales ...)
- exceptionnellement du service de réanimation pédiatrique où ils étaient hospitalisés pour une infection sévère (un choc septique, une pleuro-pneumopathie ...)
- d'un service de pédiatrie d'un centre hospitalier périphérique

2. METHODES

2.1. Prise en charge diagnostique

2.1.1. Evaluation anamnestique

A l'entrée dans le service la prise en charge du patient comprend un interrogatoire minutieux qui va faire préciser aux parents et à l'enfant, s'il est

en âge de s'exprimer, ses antécédents familiaux et personnels, son environnement, des expositions à divers toxiques, l'histoire de la maladie.

L'interrogatoire doit permettre de faire le point sur les éventuels antécédents infectieux dont il faut tenir compte pour décider d'une antibiothérapie dans un contexte de neutropénie ou de déficit immunitaire dû à la leucémie.

2.1.2. Evaluation clinique

Un examen clinique rigoureux doit être effectué à l'entrée dans le service à la recherche :

- d'un syndrome d'insuffisance médullaire : un syndrome hémorragique cutanéomuqueux ou cérébro-méningé lié à une thrombopénie profonde éventuellement associée à une coagulation intravasculaire disséminée ; une anémie mal tolérée avec une tachycardie, des céphalées, une insuffisance respiratoire
- d'un syndrome tumoral : hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies, signes de compression médiastinale (syndrome cave supérieur, détresse respiratoire, stridor, dysphagie), hypertrophie gingivale
- des atteintes d'organes non hématopoïétiques : système nerveux central, testicules, rein, œil, péricarde
- des complications de la leucostase pour les formes hypercytaires : insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, accident vasculaire cérébral, hypertension intracrânienne
- d'un syndrome infectieux sévère pouvant compliquer une neutropénie profonde et tout point d'appel infectieux (aphtose, anite...) compliquant cliniquement une neutropénie

2.1.3. Examens complémentaires

2.1.3.1. Biologie à visée diagnostique

Différents prélèvements vont permettre de confirmer le diagnostic de leucémie aiguë et de déterminer les caractères cytologiques, immunologiques, cytogénétiques et les atteintes extra-hématopoïétiques.

- l'hémogramme permet d'évaluer le degré des différentes cytopénies et peut retrouver la présence de « blastes » confirmant le diagnostic ; mais parfois, en l'absence de ceux-ci, un myélogramme est réalisé au lit du malade pour confirmer la présence d'un envahissement de la moelle de plus de 30%
- le prélèvement de moelle osseuse réalisé sous anesthésie générale au bloc opératoire durant la pose d'une voie veineuse centrale permet la réalisation :
 - d'un myélogramme pour l'examen cytologique des « blastes » qui permet de différencier les lymphoblastes et les myéloblastes notamment par des techniques cytochimiques
 - d'un immunophénotypage qui identifie les marqueurs de surface des « blastes » pour déterminer la lignée à laquelle ils appartiennent (lymphoblastique B ou T, ou myéloblastique) et leur degré de différenciation permettant de classer la leucémie selon la classification de Foon adaptée de Nadler pour les LAL B et selon la classification FAB (French-American-British) pour les LAM (cf annexe 1). Il n'y a pas de classification spécifique pour les LAL T
 - d'un caryotype, après mise en culture des « blastes », qui recherche des anomalies de nombre de chromosomes (hypoploïdie, hyperploïdie) et des anomalies de structure (délétions, translocations)
 - d'une analyse moléculaire qui recherche des gènes anormaux (réarrangement des gènes MLL, ABL, du TCR, des chaînes d'immunoglobulines...) et des transcrits de fusion
 - d'une congélation de blastes dans une cellulothèque qui pourra permettre des recherches ultérieures

- les ponctions-biopsies de moelle osseuse réalisées sous anesthésie générale en même temps que le prélèvement de moelle surtout en cas de suspicion de LAM à la recherche d'une myélodysplasie
- la ponction lombaire est réalisée en général au bloc opératoire sous anesthésie générale en même temps que le prélèvement de moelle et permet une analyse cytologique à la recherche de « blastes », chimique et bactériologique à la recherche d'une éventuelle méningite infectieuse associée
- la ponction voire la biopsie testiculaire recherche, en cas de signe d'appel, une infiltration blastique par un examen cytologique et histologique
- diverses ponctions (ascite, liquide pleural) ou biopsies (cutanées, muqueuses, viscérales) peuvent être réalisées en fonction des points d'appel cliniques ou radiologiques pour une recherche cytologique et anatomopathologique confirmant la présence de blastes

2.1.3.2. Biologie à la recherche de complications métaboliques

- l'hémogramme va définir le degré d'hyperleucocytose (risque de leucostase viscérale), d'anémie (besoin ou non d'être transfusé), de thrombopénie (risque hémorragique), et de neutropénie (risque infectieux, mesures d'isolement, consignes particulières d'antibiothérapie en cas de fièvre)
- le ionogramme, le pH, la calcémie, la phosphorémie, et l'uricémie recherchent des troubles liés à la lyse cellulaire spontanée
- les marqueurs rénaux (urée et créatinine) et hépatiques (transaminases, temps de Quick) définissent s'il existe une défaillance associée
- l'hémostase recherche une coagulation intravasculaire disséminée

2.1.3.3. Biologie à la recherche de complications infectieuses

Un bilan inflammatoire (CRP, fibrinogène, VS) est systématiquement réalisé. Des prélèvements infectieux sont effectués en cas de fièvre supérieure à 38°5 C ou à plus de 38°C à deux reprises à plus d'une heure d'intervalle. Ces prélèvements comprennent des hémocultures aérobie et anaérobie (renouvelées à deux reprises lors des pics fébriles) et un examen cyto-bactériologique urinaire (ECBU). En fonction de la clinique, d'autres prélèvements sont effectués : une coproculture en cas de diarrhée, des sérologies virales, parasitaires ou bactériennes, des écouvillonnages, des ponctions ou des biopsies sur des sites suspects d'infection, une recherche parasitologique ou mycologique sur le sang, la peau, les selles ou les urines ...

De façon systématique, des prélèvements sont effectués afin de connaître la colonisation digestive de départ du patient. Pour cela, une coproculture quantitative et des prélèvements oro-pharyngés (bactériologie, mycologie et recherche d'aspergillus) sont réalisés.

En période d'épidémie, la recherche de virus respiratoires (VRS, *Parainfluenzae*) dans les sécrétions nasales peut être effectuée.

2.1.3.4. Biologie prétransfusionnelle

Au premier bilan sont effectués : une détermination du groupe sanguin et du phénotype érythrocytaire complet, une recherche d'agglutinines irrégulières et des sérologies prétransfusionnelles (CMV, EBV, HIV 1 et 2, VZV, HSV, rougeole, HBV, HCV).

2.1.3.5. Biologie d'évaluation du terrain

Un terrain particulier est recherché :

- Le dosage pondéral des immunoglobulines peut déceler un déficit humoral

- Une électrophorèse de l'hémoglobine est systématique si l'enfant a des origines ethniques à risque

2.1.3.6. Examens radiologiques

La radiographie pulmonaire est effectuée dans le but de rechercher un élargissement médiastinal, un foyer infectieux pulmonaire, un épanchement pleural ou une atélectasie pulmonaire...

Une échographie abdomino-pelvienne est toujours réalisée pour évaluer la taille des viscères (foie, rate, reins), leur aspect, la présence d'adénopathies profondes, et des complications à type de compression, des infiltrations blastiques viscérales (ovaires, reins, foie, rate).

L'échographie cardiaque recherche des malformations non connues (valvulopathie), des complications (dilatations de cavités, hypertrophie myocardique, épanchement péricardique, végétations valvulaires...) et évalue la fonction cardiaque de départ en vue de l'administration d'anthracyclines.

En cas d'atteinte médiastinale, un scanner thoracique peut être réalisé afin d'établir la taille de la masse, ses rapports anatomiques, les conséquences locales (compression, atélectasie, pneumothorax) et d'en contrôler ultérieurement la diminution sous chimiothérapie.

2.2. Prise en charge thérapeutique

2.2.1. Voies d'abord vasculaires

Un cathéter veineux central sous-clavier percutané tunnellisé ou non est posé au bloc opératoire après confirmation du diagnostic de leucémie aiguë afin de réaliser les prélèvements sanguins, les perfusions et les transfusions.

2.2.2. Traitements spécifiques

Le traitement proposé à chaque patient correspondait au protocole multicentrique en vigueur dans le service dans la période donnée.

Différents protocoles sont proposés en fonction du type de leucémie et de l'âge de l'enfant. Par ailleurs, à l'intérieur de chaque protocole, il existe différentes possibilités thérapeutiques en fonction de critères cliniques, paracliniques et biologiques initiaux et selon des sous-groupes diagnostiques déterminés par l'immunocytologie et la cytogénétique.

2.2.2.1. Les LAL

Les enfants qui présentent une LAL sont d'emblée séparés en trois groupes :

- les plus de 1 an qui sont à leur tour classés en sous-groupes dont l'intensité de la chimiothérapie sera fonction d'autres critères pronostiques
- les moins de 1 an qui présentent en général des leucémies de moins bon pronostic
- les leucémies de Burkitt qui sont un sous-groupe des LAL B qui ont un protocole à part : le LMB

Les enfants de plus de 1 an traités pour une LAL entre 1995 et 2000 ont suivi le protocole Fralle 93 A, B ou C; et entre 2000 et 2005, le protocole Fralle 2000 A, B ou T.

- Le protocole Fralle 93 appliqué entre 1993 et 2000, comprenait trois sous-groupes thérapeutiques dont l'intensité de traitement est croissante :
 - le Fralle 93 A de faible risque, destiné aux enfants de 12 à 84 mois présentant une LAL B mais ne présentant pas de syndrome tumoral abdominal ni médiastinal, pas d'atteinte du système nerveux central (SNC), ni testiculaire, une hyperleucocytose inférieure à $10000/\text{mm}^3$, une hémoglobinémie inférieure à 10 g/dl, et ne présentant pas d'anomalie du caryotype des blastes

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■								
Vincristine								■							■							■								■							
L-asparaginase																						■			■		■			■		■					
IT simple	■														■																						

Prednisone 60 mg/m²/j J1-J7 puis 40 mg/m²/j J8-J22 puis décroissance jusqu'à J29

Vincristine 1,5 mg/m² J8,J15,J22,J29

L-Aspsraginase 10000ui/m² J21,J23,J25,J27,J29,J31

IT simple J1,J8

(IT= injection intrathécale de chimiothérapie ; simple= méthotrexate seul)

- le Fralle 93 B de risque intermédiaire pour les enfants de plus de 84 mois et moins de 15 ans, et un des critères suivants : syndrome tumoral abdominal, atteinte testiculaire ou méningée, hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm³ et inférieure à 100 000/mm³, hémoglobine supérieure à 10 g/dl, absence de CD 10, présence d'un antigène myéloïde ; mais ne présentant pas d'anomalie de structure au caryotype

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■							
Vincristine								■							■							■							■								
Anthracycline								■							■							■															
L-asparaginase																					■		■		■		■		■			■					
IT triple	■														■																						

Prednisone 60 mg/m²/j J1-J7 puis 40 mg/m²/j J8-J22 puis décroissance jusqu'à J29

Vincristine 1,5 mg/m² J8,J15,J22,J29

Anthracycline: Daunorubicine 40 mg/m² ou Idarubicine 8 mg/m² selon randomisation J8,J15,J22

L-Aspsraginase 10000ui/m² J21,J23,J25,J27,J29,J31

IT simple J1,J15

- le Fralle 93 C de haut risque, pour les enfants de 0 à 20 ans avec soit l'un des critères suivants : âge inférieur à 12 mois ou supérieur à 15 ans, hyperleucocytose supérieure à 100 000/mm³, médiastin élargi, LAL T, translocation t(9 ; 22) ou t(4 ; 11), hyperploïdie, tétraploïdie ; soit deux des critères suivants : âge supérieur à 10 ans, syndrome tumoral abdominal, hémoglobine supérieure à 10 g/dl, hyperleucocytose supérieure à 50000/mm³, présence de deux marqueurs myéloïdes

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine								■							■								■						■								
Daunorubicine								■							■								■														
L-asparaginase																					■		■		■		■		■						■		
IT triple	■							■							■																						

Prednisone 60 mg/m²/j J1-J7 puis 40 mg/m²/j J8-J22 puis décroissance jusqu'à J29
Vincristine 1,5 mg/m² J8,J15,J22,J29
Daunorubicine 40 mg/m² J8,J15,J22
L-Asparaginase 10000ui/m² J21,J23,J25,J27,J29,J31
IT simple J1,J8,J15

- Le protocole Fralle 2000 comprend trois sous-groupes thérapeutiques, le A, le B et le T :
 - le Fralle 2000 A concerne les enfants de plus de 1 an et de moins de 10 ans qui présentent une LAL B dont les leucocytes sont inférieurs à 50 000/mm³

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■																														
Dexamethasone								■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine								■							■							■							■								
L-asparaginase									■		■		■		■		■		■		■		■		■		■										
Daunorubicine																						■								■							
IT simple	■							■							■																						

Prednisone 60 mg/m²/j J1-J7
Dexaméthasone 6 mg/m²/j J8-J29 puis décroissance jusqu'à J35
Vincristine 1,5mg/m² J8,J15,J22,J29
L-Asparaginase 6000ui/m² J9,J11,J13,J15,J17,J19,J21,J23,J25
Daunorubicine 40 mg/m² J22,J29 si randomisé(e) avec daunorubicine
IT simple J1,J15

- le Fralle 2000 B concerne les enfants qui présentent une LAL B avec l'un des critères suivants : âge de plus de 10 ans, atteinte du SNC, hyperleucocytose supérieure à 50000/mm³, translocation t(9 ; 22) ou (4 ; 11), hypoploïdie, présence d'un transcrit BCR-ABL ou MLL-AF4, réarrangement du gène MLL, CD 10 –

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine								■							■							■						■									
L-asparaginase																			■		■			■		■		■		■		■		■			
Daunorubicine								■							■																						
IT triple	■							■							■																						

Prednisone 60 mg/m²/j J1-J7 puis 40 mg/m²/j J8-J29 puis décroissance jusqu'à J35

Vincristine 1,5 mg/m² J8,J15,J22,J29

L-Asparaginase 10 000 ui/m² J19,J21,J23,J25,J27,J29,J31,J33

Daunorubicine 40 mg/m² J8,J15,J22

IT triple J1,J8,J15

(IT= intrathécale ; triple= association de méthotrexate, cytarabine, corticoïde)

- le Fralle 2000 T pour les LAL T de plus de 1 an

Médicaments	Jour																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine							■							■								■						■									
Endoxan							■							■																							
Daunorubicine							■	■	■					■																							
L-asparaginase																		■		■			■		■		■		■		■		■				
IT triple	■						■							■																							

Prednisone 60 mg/m² J1-J7 puis 40 mg/m² J8-J29 puis décroissance jusqu'à J35

Vincristine 1,5 mg/m² J8,J15,J22,J29

L-Asparaginase 10 000 ui/m² J19,J21,J23,J25,J27,J29,J31,J33

Endoxan 1 mg/m² J8

Daunorubicine 40 mg/m² J8,J9,J10,J15

IT triple J1,J8,J15

La phase de traitement étudiée correspond à l'induction qui est le traitement d'attaque des leucémies visant à obtenir la rémission cytologique (disparition de la blastose médullaire) et, depuis 2000, la rémission moléculaire de la moelle (maladie résiduelle en biologie moléculaire < 10⁻²).

Cette phase comprend, quel que soit le protocole Fralle, une préphase qui dure 8 jours, durant laquelle une corticothérapie à forte dose est réalisée, associée à une injection intrathécale de chimiothérapie. Puis, le traitement comprend ensuite 3 à 4 semaines d'une corticothérapie continue associée à des injections hebdomadaires de chimiothérapie (vincristine, anthracyclines, cyclophosphamide) dont l'intensité

varie en fonction du sous-groupe thérapeutique (c'est-à-dire des critères de mauvais pronostic). Il s'y associe également des injections intraveineuses ou intramusculaires de L-Asparaginase et des injections intrathécales (IT) de chimiothérapie avec une ou trois drogues selon les cas, et dont le nombre dépend de l'existence ou non d'une atteinte méningée.

Les enfants de moins de 1 an traités pour une LAL, l'ont été selon le protocole Fralle 93 C avant 1999 puis selon le protocole Interfant 99 après 1999.

- Pour les patients qui ont présenté une leucémie de Burkitt, le protocole utilisé était le LMB 01. Les deux patients qui ont présenté au diagnostic une atteinte neurologique étaient classés dans le sous-groupe thérapeutique C3. Le traitement était alors constitué d'une préphase appelée COP avec des corticoïdes à forte dose pendant 7 jours, une injection de cyclophosphamide et de vincristine et trois injections intrathécales de chimiothérapie (corticoïde, cytarabine, méthotrexate). La deuxième semaine était constituée d'un COPADM associant 8 jours de corticothérapie, une injection de vincristine, une perfusion de 24 heures de méthotrexate à haute dose suivie d'injections d'acide folinique, des injections bi-quotidiennes de cyclophosphamide sur 3 jours, une injection d'adriamycine et 3 injections intrathécales triples.
 - Cure de COP : préphase :

Médicaments	Jour						
	1	2	3	4	5	6	7
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine	■						
Endoxan	■						
IT triple	■		■		■		

Prednisone 60 mg/m² J1-J7

Vincristine 1 mg/m² J1

Endoxan 300 mg/m² J1

IT triple J1, J3, J5

- Phase d'induction COPADM :

Médicaments	Jour							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Prednisone	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristine	■							
Adriamycine		■						
Endoxan		■	■	■				
Methotrexate HD	■							
IT triple		■		■		■		

Prednisone 60 mg/m² J1-J5 décroissance sur 3 jours

Vincristine 2 mg/m² J1

Adriamycine 60 mg/m² J2

Endoxan 250 mg/m²/dose /12h J2, J3, J4

Methotrexate haute dose 8 g/m² J1 (rescue acide folinique à H36)

IT triple J2, J4, J6

2.2.2.2. Les LAM

Les enfants suivis pour une LAM ont été traités selon le protocole LAME 91 jusqu'en 2001 puis selon le protocole AML 01.

Médicaments	Jour						
	1	2	3	4	5	6	7
Aracytine	■	■	■	■	■	■	■
Novantrone	■	■	■	■	■		

Novantrone 12 mg/m²/j J1-J5

Aracytine 200 mg/m²/j J1-J7

IT triples J1,J7 (1 supplémentaire à J4 si atteinte méningée)

Les LAM, l'induction comprenait 7 jours d'injection de cytarabine et 5 jours de mitoxantrone associés à des injections intrathécales de chimiothérapie dont le nombre dépendait de l'existence ou non d'une atteinte méningée.

2.2.3. Traitements de support

2.2.3.1. Antibiotiques et antiviraux préventifs en dehors de la décontamination digestive

Tous les patients ont bénéficié d'une prophylaxie contre le *Pneumocystis carinii* par triméthoprime-cotrimoxazole, à raison de 25mg/kg 3 fois par semaine, ou en cas de mauvaise tolérance, d'aérosols de pentamidine (Pentacarinat ®) à la posologie de 200 mg/m² une fois par mois.

Les patients qui avaient déjà présenté des infections récurrentes à Herpes Simplex, ou qui avaient des Ig G positives contre ce virus, ont été traités de façon prophylactique par aciclovir (Zovirax®) ou valaciclovir (Zelitrex®). Ce traitement a également été administré à dose thérapeutique en cas de zona, de varicelle ou de mucite dont l'origine herpétique a été suspectée.

2.2.3.2. Antibiotiques curatifs

A partir du moment où les enfants présentaient une neutropénie inférieure à 500/mm³, et une fièvre à plus de 38°5 à une reprise ou plus de 38° à deux reprises à plus d'une heure d'intervalle, une antibiothérapie parentérale à large spectre était initiée. L'antibiothérapie débutait après tous les prélèvements et les examens à la recherche d'une infection. L'antibiothérapie parentérale associait une céphalosporine de troisième génération et un glycopeptide et éventuellement un aminoside, d'emblée si le tableau clinique était sévère et secondairement si la fièvre ne cédaient pas après 48 heures d'antibiothérapie. Les associations habituelles étaient :

- ceftazidime (Fortum®) 100 à 150 mg/kg/j + vancomycine (Vancocine®) 40 mg/kg/j
- ceftazidime (Fortum®) 100 à 150 mg/kg/j + teicoplanine (Targocid®) 10 mg/kg/dose toutes les 12 heures pendant 48 heures puis toutes les 24 heures
- pipéracilline + tazobactam (Tazocilline®) 250 mg/kg/j + vancomycine ou teicoplanine (cf posologies ci-dessus)
- +/- amikacine (Amiklin®) 15 mg/kg/j ou nétilmicine (Nétramycine®) 6mg/kg/j

En fonction de l'évolution et des point d'appels cliniques ou biologiques cette antibiothérapie pouvait être modifiée avec l'ajout d'un aminoside (cf posologies ci-dessus) ou d'une fluoroquinolone comme la ciprofloxacine (Ciflox®) à 20 mg/kg/j, et avec le remplacement du ceftazidime par l'imipénème (Tienam®) à 50 mg/kg/j. Elle pouvait être complétée par un antifongique comme le fluconazole (Triflucan®) à 8 à

12 mg/kg/j ou l'amphotéricine B liposomale soit Ambisome® à 5 mg/kg/j soit Abelcet® 3 mg/kg/j en cas de persistance de la fièvre dans un contexte septique non documenté ou en cas d'isolement d'une levure ou de la détection d'images nodulaires évocatrices d'une infection fongique profonde.

2.2.3.3. Transfusions

En cas d'hémoglobine inférieure à 7g/dl ou de mauvaise tolérance clinique d'une anémie entre 7 et 8 g/dl, une transfusion d'hématies phénotypées irradiées et négatives vis-à-vis du CMV a été réalisée. De même en cas de thrombopénie inférieure à 10 000/mm³ ou inférieure à 20 000/mm³ associée à des signes hémorragiques, une transfusion de concentré plaquettaire d'aphérèse irradié et négatif vis-à-vis du CMV a été réalisée.

2.2.3.4. Antalgiques

Si les enfants présentaient des douleurs à l'entrée ou en cours de traitement des antalgiques de pallier I, II et III étaient instaurés avec une évaluation régulière par l'échelle EVA. Les analgésiques morphiniques étaient systématiquement associés à des laxatifs car ils ralentissent le transit et favorisent donc la pullulation microbienne intestinale.

En cas de douleurs liées à la vincristine, le clonazépam (Rivotril®) était administré par voie orale ou en IV continue selon les cas.

Des antispasmodiques (Spasfon®, Débridat®, Viscéralgine®) pouvaient être utilisés sur des douleurs abdominales souvent multifactorielles (constipation, vincristine, mucite intestinale...)

2.2.3.5. Traitements divers

La plupart des patients traités pour une LAL ont été traités par un anti-acide (oméprazole, ranitidine) en raison des effets indésirables gastriques des corticoïdes. Dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose de façon prolongée pour une LAL, une supplémentation en calcium, vitamine D et potassium a été proposée.

Un laxatif osmotique (Duphalac®, Importal® ou Forlax®) a souvent été prescrit pendant le traitement d'induction pour régulariser un transit freiné par : une alimentation souvent pauvre en fibres, des morphiniques, un alitement et un traitement par vincristine pour les LAL.

Pour les jeunes filles pubères un traitement par progestatif (Lutényl®) est instauré pour éviter la survenue des menstruations qui pourraient être dramatiques en période de thrombopénie sévère. En cas de méno-métrorragie accidentelle, le Lutényl® est prescrit à double-dose et associé à un antifibrinolytique tel que l'acide tranexamique (Exacyl®).

2.3. Isolement et hygiène

Le secteur d'hospitalisation est fermé, l'accès à la chambre se fait par un SAS, toutes les personnes qui entrent doivent mettre des surchaussures, poser leurs vestes ou leurs blouses et effectuer un lavage des mains.

Dès leur entrée, ou dès la confirmation du diagnostic de leucémie aiguë, les enfants ont été installés dans des chambres d'isolement à air filtré. Tous les enfants traités pour des LAM et ceux traités pour des LAL entre 1995 et avril 2004 ont bénéficié d'un isolement stérile ; alors que les enfants traités pour une LAL à partir de mai 2004 ont bénéficié d'un isolement protecteur. Ces deux types d'isolement induisent des limitations quant aux visites des patients avec des restrictions en nombre dans la chambre (deux personnes au maximum) et en âge (interdiction aux moins de 15 ans sauf exception, notamment au début de la prise en charge, en raison du caractère prolongé de la séparation de la famille).

Les visites sont formellement interdites pour des personnes porteuses d'une infection virale, bactérienne ou parasitaire contagieuse. De même, le contact de la famille avec des personnes contagieuses peut nécessiter une interdiction temporaire des visites ou l'instauration d'un traitement antibiotique, antiviral ou antiparasitaire spécifique (ex : varicelle, zona, herpes, gale, diarrhée infectieuse, infection des voies respiratoires, infection cutanée...).

Le ménage de la chambre est effectué une fois par jour avec des produits antiseptiques.

2.3.1. L'isolement « stérile »

L'isolement « stérile » signifie que l'enfant est placé dans une chambre « stérile » au départ et que tout ce qui va entrer dans la chambre n'apportera « aucun germe » (les personnes, les objets, la nourriture). L'air est filtré. Un équipement adapté est nécessaire pour entrer dans la chambre : un masque filtrant, un calot, une blouse et des gants stériles enfilés après un lavage soigneux des mains au savon antiseptique. Tous les objets qui entrent dans la chambre sont soit neufs et non déballés soit stérilisés. Les peluches sont stérilisées. Dans chaque chambre se trouve le matériel médical nécessaire à l'examen de l'enfant (stéthoscope, marteau à réflexe, lampe de poche). Les draps, les linges et les habits de l'enfant sont stérilisés. Aucune sortie n'est possible au cours du traitement.

2.3.2. L'isolement protecteur

L'isolement protecteur vise à limiter au maximum la mise en contact du patient avec des germes mais ne recherche pas une stérilité complète. Il impose le port d'un masque, d'un calot et d'une blouse non stérile après un lavage de main. Un isolement cutané et des mesures supplémentaires de décontamination peuvent être instaurées en cas d'infections particulières à l'entrée ou en cours de traitement (diarrhée infectieuse bactérienne ou virale, varicelle, infection cutanée).

Le linge, les habits et les jouets en tissu ne sont pas stérilisés.

Dans les deux types d'isolement, les manipulations des accès veineux centraux (prélèvements comme injections ou pose de perfusions) se font avec un équipement stérile pour les infirmières qui les réalisent.

2.4. Alimentation

2.4.1. L'alimentation stérile

Pour les patients qui sont en isolement stérile, la nourriture est stérilisée avec la méthode de la chaleur humide en utilisant un autoclave pour la stérilisation des biberons en verre et des boîtes hermétiques individuelles en inox à 118°C pendant 30 minutes. Les aliments placés dans ces récipients sont chauffés dans des autocuiseurs de 10 litres et maintenus 20 minutes après la mise en rotation de la soupape. Les mets froids sont supprimés (crudités, fruits, charcuterie, fromages...). L'eau de boisson est une eau stérile en bouteille individuelle. La vaisselle et les couverts sont stérilisés.

2.4.2. Le régime « aplasie »

LE REGIME « APLASIE » :

Aliments à supprimer :

- Huîtres, moules et coquillages
- Charcuteries, jambon
- Crudités
- Plats préparés
- Mayonnaise
- Viande non suffisamment cuite, saignante
- Langue, abats
- Glaces, crèmes glacées
- Mousse au chocolat, crème patissière
- Gâteaux fourrés à la crème
- Fruits frais non épluchés
- Fromages fermentés (sont autorisés : crèmes de gruyère, S^t-Moret, Kiri...)
- Petits-suisses, fromage blanc, yaourt, yaourts au soja
- Œufs
- Fast-food....

Pour les patients en isolement protecteur, le régime « aplasie » est en vigueur. Il s'agit d'un régime pauvre en germes excluant les aliments potentiellement contaminants en germes pathogènes (surtout les bacilles à Gram négatif).

Ce régime est poursuivi à domicile lorsqu'une sortie d'hospitalisation est autorisée. L'eau de boisson est une eau de source en bouteille individuelle de 75 cl subissant des contrôles bactériologiques fréquents.

La vaisselle n'est pas stérilisée mais lavée à 90° dans un lave vaisselle classique.

2.4.3. Les régimes particuliers associés

Les enfants traités pour une LAL ont en plus un régime sans sel en raison de la corticothérapie. Il peut s'ajouter à celui-ci un régime diabétique limitant les apports en sucre rapides si le patient présente un diabète cortico-induit.

Si l'enfant n'arrive plus ou ne veut plus s'alimenter, un relais ou un complément par une alimentation parentérale est pris avec des apports glucido-protidiques et lipidiques préparés de façon stérile quotidiennement à la pharmacie de l'Hôpital d'Enfants.

2.5. Décontamination digestive par voie orale

2.5.1. Décontamination digestive totale

Tous les enfants traités pour des LA de janvier 1995 à mai 2004 et tous ceux traités pour des LAM entre mai 2004 et mai 2005 ont bénéficié d'une décontamination digestive totale associée à un isolement stérile et une alimentation stérile.

La décontamination digestive totale est réalisée par la prise orale d'une association d'antibiotiques non absorbables en sirop ou en gélules visant à détruire la flore aérobie et anaérobie du tube digestif et la prise d'un antifongique représenté par

l'amphotéricine B (Fungizone®) à la dose de 50 mg/kg/j. Les gélules et le sirop de décontamination N°5 utilisés dans le service comprenaient respectivement:

- Vancomycine 75 mg/gélule et 20g/l
- Amikacine 75 mg/gélule et 20 g/l
- Colistine 500 000 UI/gélule et 133 MUI/l

La dose de décontamination utilisée est de 1 gélule/5 kg de poids ou 0,75ml/5 kg de poids répartie en 3 ou 4 prises par jour.

La décontamination digestive totale débute à la confirmation du diagnostic de leucémie aiguë, elle dure tout le temps de l'induction et se termine à la « sortie d'aplasie », lorsque les polynucléaires neutrophiles dépassent 500/mm³ lors de la phase de régénération médullaire au décours de la phase de chimiothérapie.

2.5.2. Décontamination digestive partielle

Les enfants traités pour une LAL à partir de mai 2004 ont bénéficié d'une décontamination digestive partielle associée au régime « aplasie » et à l'isolement protecteur. Cette décontamination qui vise surtout à éradiquer les entérobactéries et les levures est basée sur la gentamicine (Gentalline®) à la dose de 15 mg/kg/j en trois prises associée à l'amphotéricine B orale (Fungizone®) à la dose de 50 mg/kg/j en trois prises.

La décontamination digestive partielle débute à la confirmation du diagnostic et se poursuit durant toute l'induction même si les enfants rentrent à domicile et elle s'accompagne d'un régime « aplasie ». Elle se termine juste avant la « sortie d'aplasie » au décours de la phase de chimiothérapie, lorsque les polynucléaires neutrophiles redeviennent supérieurs à 250/mm³.

2.6. Soins dentaires

Les enfants avaient des soins dentaires pluri-quotidiens avec une solution antiseptique à base de chlorhexidine (Eludril®) et bénéficiaient de véritables bains de bouche en cas de mucite chimio-induite dans des flacon de 125 ml préparés à la pharmacie de l'Hôpital d'Enfant avec :

- de la chlorhexidine (Eludril®) 7,5ml
- du bicarbonate de sodium à 14 ‰ 117,5ml
- de l'amphotéricine B (Fungizone®) 10 ml

Si les enfants portent un appareil d'orthodontie au diagnostic, le retrait de celui-ci s'impose en raison du risque hémorragique qu'il représente dans des phases de thrombopénie profonde.

2.7. Les prélèvements microbiologiques

A l'entrée dans le service, des prélèvements bactériologiques sont réalisés systématiquement au niveau oro-pharyngé et au niveau des selles (une coproculture quantitative). Si l'enfant est fébrile, des hémocultures, un ECBU et tous les sites suspects d'infection sont prélevés.

Une fois par semaine, des prélèvements bactériologiques oro-pharyngés et un ECBU étaient effectués. Pour les patients en isolement stérile, ces prélèvements sont doublés en vue de recherches virales.

Une à deux fois par semaine, les selles des enfants sont prélevées pour la réalisation d'un test de décontamination digestive ou coproculture quantitative (description annexe 2).

Pour les enfants sous décontamination digestive totale ce test nous permet d'en connaître l'efficacité car il doit être négatif (flore < 10^3 UFC/ml) ; pour les enfants sous décontamination digestive partielle, il nous permet de connaître la colonisation digestive et d'adapter l'antibiothérapie parentérale en cas de fièvre.

En cas de constipation, un écouvillonnage rectal est effectué.

En cas de diarrhée, une coproculture et une virologie des selles sont prélevées.

Lors d'un épisode fébrile, une hémoculture et une uroculture sont prélevées systématiquement avant toute antibiothérapie. Les hémocultures sont prélevées à deux reprises au moment des pics fébriles et des frissons, elles peuvent être renouvelées si la fièvre persiste malgré une antibiothérapie bien conduite. Tout autre site suspect d'infection est également prélevé.

2.8. Données recueillies

Notre étude a nécessité le recueil de données se trouvant dans le dossier médical, dans les résultats biologiques, les prescriptions médicales et les feuilles de surveillance infirmière se référant à la phase d'induction. Nous avons dans un premier temps relevé pour chaque patient le nom, la date de naissance, le diagnostic, la date du diagnostic, le protocole de traitement suivi, la date de la pose du cathéter veineux central, la date du début du traitement. Puis nous avons réalisé, sur une échelle chronologique, le relevé des dates et de la durée :

- de la neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ et à $100/\text{mm}^3$
- de la fièvre (initiale ou secondaire)
- des antibiothérapies
- de la décontamination
- de l'isolement
- des infections documentées cliniquement ou biologiquement
- des tests de décontamination digestive hebdomadaires ou bi-hebdomadaires
- des complications digestives
- des sorties du service

Outre les données purement descriptives, cette échelle chronologique nous a permis un travail analytique, à savoir une mise en relation des différentes informations afin de rechercher un éventuel lien entre elles. En effet, nous avons pu évaluer l'impact de l'antibiothérapie intraveineuse et orale sur la décontamination ou la colonisation des selles, l'association d'un germe responsable d'une infection systémique et sa présence dans les tests de décontamination digestive et le rôle d'une rentrée à domicile sur une éventuelle recolonisation digestive.

RESULTATS

L'étude que nous avons menée est rétrospective et unicentrique sur les dossiers de **145** enfants traités pour une leucémie aiguë (LA) dans le service d'onco-hématologie du CHU de Nancy.

Les tests statistiques utilisés sont : le Mann-Whitney et le Fischer's exact test
La limite supérieure de significativité a été fixée à 0,05.

1. PATIENTS

1.1. Patients de l'étude

Au total notre étude a concerné la phase d'induction de **145** patients.

L'âge médian au diagnostic est de **6** ans avec des extrêmes de **2,5** mois à **18** ans.

Les pathologies représentées sont :

- **122** LAL (84,1%) avec : **106** LAL B (73,1%) ; **14** LAL T (9,6%) ; **2** leucémies de Burkitt (1,4%)
- **23** LAM (15,9%) dont une LA biphénotypique traitée comme une LAM

La répartition des groupes thérapeutiques est la suivante :

- 8 patients traités selon le protocole Fralle 93 A (5,5%)
- 29 patients traités selon le protocole Fralle 93 B (20%)
- 21 patients traités selon le protocole Fralle 93 C (14,5%)
- 31 patients traités selon le protocole Fralle 2000 A (21,4%)
- 21 patients traités selon le protocole Fralle 2000 B (14,5%)
- 9 patients traités selon le protocole Fralle 2000 T (6,2%)
- 9 patients traités selon le protocole LAME 91 (6,2%)
- 14 patients traités selon le protocole AML 01 (9,6%)
- 2 patients traités selon le protocole LMB 01 (1,4%)
- 1 patient traité selon le protocole Interfant 99 (0,7%)

1.2. Patients traités pour une LAL B

Sur l'ensemble de l'étude, **106** patients ont été suivis pour une LAL B.

L'âge médian au diagnostic est de **5** ans avec des extrêmes de **4** mois à **18** ans.

Les protocoles de traitement sont les suivants :

- 8 patients traités selon le protocole Fralle 93 A (7,6%)
- 29 patients traités selon le protocole Fralle 93 B (27,4%)
- 16 patients traités selon le protocole Fralle 93C (15,1%)
- 31 patients traités selon le protocole Fralle 2000 A (29,2%)
- 21 patients traités selon le protocole Fralle 2000 B (19,8%)
- 1 patients traités selon le protocole Interfant 99 (0,9%)

1.3. Patients traités pour une LAL T

14 patients ont été suivis pour une LAL T.

L'âge médian au diagnostic est de **8** ans avec des extrêmes de **19** mois à **14** ans.

Les protocoles de traitement sont les suivants :

- 5 patients traités selon le protocole Fralle 93 C (35,7%)
- 9 patients traités selon le protocole Fralle 2000 T (64,3%)

1.4. Patients traités pour une LAM

Le groupe des LAM comprend **23** patients dont 1 présentant une LA biphénotypique.

L'âge médian au diagnostic est de **7** ans avec des extrêmes de **2,5** mois à **14** ans.

Les protocoles de traitement sont les suivants :

- 9 patients traités selon le protocole LAME 91 (39%)
- 14 patients traités selon le protocole AML 01 (61%)

1.5. Patients traités pour une Leucémie de Burkitt

Ce groupe est constitué de **2** garçons : un de **5** et un de **10** ans, traités selon le protocole LMB 01.

1.6. Patients sous décontamination digestive totale

Sur l'ensemble des patients étudiés, **128** ont bénéficié de la décontamination digestive totale.

L'âge médian de ce groupe est de **5** ans avec des extrêmes de **2,5** mois à **18** ans.

La répartition des pathologies est :

- 105 LAL (82%) avec : 96 LAL B (75%) et 9 LAL T (8%)
- 23 LAM (18%)

Les protocoles de traitement sont les suivants :

- 8 patients traités selon le protocole Fralle 93 A (6,3%)
- 29 patients traités selon le protocole Fralle 93 B (22,6%)
- 21 patients traités selon le protocole Fralle 93C (16,4%)
- 26 patients traités selon le protocole Fralle 2000 A (20,3%)
- 16 patients traités selon le protocole Fralle 2000 B (12,5%)
- 4 patients traités selon le protocole Fralle 2000 T (3,1%)
- 9 patients traités selon le protocole LAME 91 (7%)
- 14 patients traités selon le protocole AML 01 (11%)
- 1 patients traités selon le protocole Interfant 99 (0,8%)

1.7. Patients sous décontamination digestive partielle

Les mesures de décontamination digestive partielle ont été appliquées à partir de mai 2004 et concernent **17** enfants.

L'âge médian au sein de ce groupe est de **6** ans avec des extrêmes de **19** mois à **16** ans.

La répartition des pathologies est :

- 10 LAL B (58,8%)
- 5 LAL T (29,4%)
- 2 leucémies de Burkitt (11,8%)

La répartition des protocoles de traitement est la suivante:

- 5 patients traités selon le protocole Fralle 2000 A (29,4%)
- 5 patients traités selon le protocole Fralle 2000 B (29,4%)
- 5 patients traités selon le protocole Fralle 2000 T (29,4%)
- 2 patients traités selon le protocole LMB 01 (11,8%)

2. NEUTROPENIE

La mesure de la durée et de la profondeur de la neutropénie représente la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

2.1. Pour l'ensemble des patients

Sur l'ensemble des patients, **143 (98,6%)** ont présenté une neutropénie inférieure à 500/mm³ avec une durée médiane de **31** jours et des extrêmes de 1 à 56 jours.

De même **116 (80%)** ont présenté une neutropénie inférieure à 100/mm³ avec une durée médiane de **12,5** jours et des extrêmes de 1 à 41 jours.

Quatre-vingt patients sur 145 (**55,1%**) avaient une neutropénie à moins de 500 PNN/mm³ au diagnostic.

2.2. Pour le groupe des LAL

2.2.1. LAL sous DDT

Sur l'ensemble des patients, **103 (98%)** ont présenté une neutropénie inférieure à 500/mm³ avec une durée médiane de **31** jours et des extrêmes de 6 à 56 jours.

De même, **79 patients (75,2%)** ont présenté une neutropénie inférieure à 100/mm³ avec une durée médiane de 9 jours et des extrêmes de 1 à 41 jours.

Soixante deux patients sur 105 (**59%**) avaient une neutropénie à moins de 500 PNN/mm³ au diagnostic.

2.2.2. LAL sous DDP

Sur l'ensemble des 15 patients, **100%** ont présenté une neutropénie inférieure à 500/mm³ avec une durée médiane de **30** jours et des extrêmes de 1 à 39 jours.

Douze patients (**80%**) ont présenté une neutropénie inférieure à 100/mm³ avec une durée médiane de **15** jours et des extrêmes de 1 à 34 jours.

Cinq patients sur les 15 (**33,3%**) avaient une neutropénie à moins de 500 PNN/mm³ au diagnostic.

2.2.4. Pour le groupe des LAM

Sur l'ensemble des **23** patients, **100%** ont présenté une neutropénie inférieure à 500/mm³ avec une durée médiane de **31** jours et des extrêmes de 21 à 44 jours.

De même, **100%** ont présenté une neutropénie inférieure à $100/\text{mm}^3$ avec une durée médiane de **21** jours et des extrêmes de 2 à 40 jours.

Treize patients sur 23 (**56,5%**) avaient une neutropénie à moins de $500 \text{ PNN}/\text{mm}^3$ au diagnostic.

2.3. Pour le groupe des leucémies de Burkitt

Les **2** patients ont présenté une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ durant 14 et 15 jours et une neutropénie inférieure à $100/\text{mm}^3$ durant 11 et 13 jours.

Aucun des 2 patients n'a de **neutropénie au diagnostic**.

2.4. Selon le type de leucémie

Pour l'ensemble des **LAL** (en excluant les deux leucémies de Burkitt qui ont un traitement différent et surtout avec une séquence initiale plus courte) soit au total **120** patients, **118 (98,3%)** ont présenté une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ avec une durée médiane de **31** jours et **91 patients (75,8%)** ont présenté une neutropénie inférieure à $100/\text{mm}^3$ avec une durée médiane de **10** jours.

Pour le groupe des **23** patients suivis pour une **LAM**, **100%** des patients ont présenté une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ et inférieure à $100/\text{mm}^3$ avec des durées médianes respectives de **31** et **21** jours.

La comparaison des deux types de LA nous permet de mettre en évidence que la neutropénie rencontrée dans le traitement d'induction des LAM est plus fréquente, plus prolongée et plus profonde que celle des LAL.

3 STATUT CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC

3.1. Flore digestive au diagnostic

3.1.1. Pour l'ensemble des patients

Les coprocultures de **deux** patients n'ont pas pu être relevées dans les dossiers faute de données (1 suivi pour LAL et 1 pour LAM et tous deux dans le groupe de la DDT).

Le test de décontamination digestive **initial** peut donc être évalué pour 143 patients et montre que **25 patients (17,5%)** étaient **décontaminés** (la flore est $< 10^3$ UFC/ml). Aucun de ces tests négatifs ne correspond à un prélèvement à l'admission du patient, ils sont tous effectués après au moins 2 jours d'antibiothérapie orale ou IV.

Sur les **25** patients décontaminés au 1^{er} prélèvement des selles :

- **Deux** enfants étaient uniquement sous antibiothérapie IV depuis 48 heures
- **Sept** enfants étaient sous DDT seule depuis 2 à 7 jours
- **Quinze** enfants étaient sous DDT et antibiothérapie IV depuis 1 jour à 1 mois (un patient était hospitalisé pour une aplasie médullaire fébrile depuis un mois, qui était un état pré-leucémique)
- **Un** enfant était sous DDP et antibiothérapie IV depuis 7 jours

La flore digestive constatée au premier test de décontamination réalisé est représenté sur la figure 1 :

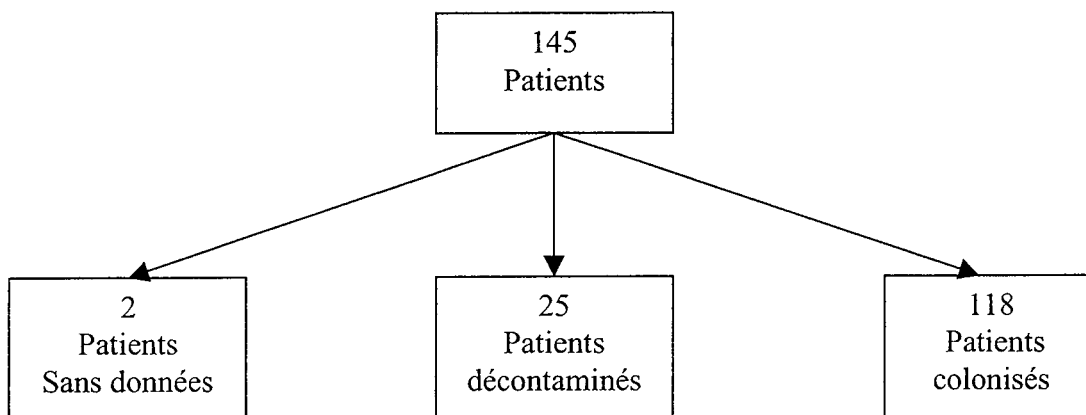


Tableau 1 : Statut de la flore digestive au diagnostic.

3.1.2. Pour le groupe des LAL

3.1.2.1. LAL sous DDT

Au total **18** patients sur 104 (au lieu de 105 puisque le résultat d'un patient n'a pas été trouvé) sont décontaminés au 1^{er} test de décontamination digestive (17,3%) :

- **Deux** enfants sous antibiothérapie IV seule depuis 48 heures
- **Cinq** enfants sous DDT seule depuis 2 à 6 jours
- **Onze** enfants sous DDT et antibiothérapie IV depuis 2 à 9 jours

3.1.2.2. LAL sous DDP

Un enfant sur 15 (**6,6%**) est décontaminé au 1^{er} test de décontamination digestive alors qu'il est traité par une antibiothérapie IV et la DDP depuis 7 jours.

3.1.3. Groupe des LAM

Six enfants sur 22 (au lieu de 23 en raison du manque de données pour une patiente) soit **27,3%** sont décontaminés au 1^{er} test de décontamination avec :

- **Deux** patients sous DDT seule depuis 4 à 7 jours
- **Quatre** patients sous DDT et antibiothérapie IV depuis 6 jours à 1 mois (un patient était hospitalisé pour une aplasie médullaire fébrile depuis un mois qui était un état pré-leucémique)

3.1.4. groupe des leucémies de Burkitt

Les **2** patients présentent une **colonisation** des selles au diagnostic.

3.2. Fièvres et infections au diagnostic

3.2.1. Pour l'ensemble des patients

Sur l'ensemble des patients de l'étude, **107 patients soit 73,8% ont présenté de la fièvre au diagnostic.**

Il s'agit d'une part de **26** patients qui ont présenté une fièvre avant d'être hospitalisés (24,3%) et d'autre part de **81** patients qui sont fébriles au moment du diagnostic dans le secteur d'hospitalisation (75,7%).

Ces fièvres ont conduit à débiter une antibiothérapie dès l'entrée.

La durée médiane de la fièvre relevée dans le service est de 1 jour avec des extrêmes de 1 à 18 jours.

Pour 2 patients, la durée de la fièvre n'est pas quantifiée du fait de l'absence de données (hospitalisation en réanimation médicale, documents non trouvés).

Du point de vue de l'étiologie de la fièvre :

- **Deux** épisodes fébriles sont **cliniquement** documentés (soit **1,9%** des fièvres initiales) : il s'agit de **2 pneumopathies** (pas de documentation microbiologique)
- **Treize** épisodes sont **microbiologiquement** documentés (soit **12,1%** des fièvres initiales) avec :
 - **Trois** infections **virales** (CMV, Adenovirus, rotavirus)
 - **Six** infections à **cocci à Gram +** (3 septicémies à *Staphylococcus* (coagulase négative, *warnerii*, *epidermidis*), 1 septicémie à *Enterococcus sp*, 1 septicémie à streptocoque C, 1 « infection urinaire » à *Enterococcus faecalis*)
 - **Quatre** infections à **bacille à Gram -** (1 septicémie à *Enterobacter agglomerans*, 1 septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*, 1 « infection urinaire » à *Proteus mirabilis* et 1 à *Klebsiella pneumoniae*)
- Au total pour **92** patients (**86%**) la fièvre constatée au diagnostic est **d'origine indéterminée**

Quatre-vingt-deux patients sur les 107 fébriles au diagnostic (**76,6%**) présentaient une neutropénie inférieure à 500/mm³ au moment de la fièvre initiale.

La mortalité liée à un épisode infectieux initial est nulle.

Deux infections sévères initiales ont conduit deux patients (1 suivi pour LAM et un pour LAL) à être hospitalisés en réanimation médicale pédiatrique. Dans les deux

cas, le traitement spécifique de la leucémie a été débuté en réanimation une fois l'infection maîtrisée.

Il s'agissait de deux septicémies, l'une à streptocoque C et l'autre à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les deux patients appartenaient au groupe des patients sous décontamination digestive totale (DDT).

AU TOTAL :

- Au diagnostic, les enfants sont en majorité fortement immunodéprimés et infectés
- Parmi les infections on note 2 septicémies à BGN et 5 à cocci à Gram +

3.2.2. Pour les LAL

3.2.2.1. Pour les LAL sous DDT

Sur le groupe des LAL (B et T) comptant **105** patients répertoriés entre janvier 1995 et mai 2004 sous DDT, **79** patients (**75,2%**) ont présenté une fièvre initiale.

La durée médiane de la fièvre est de 1 jour avec des extrêmes de 1 à 17 jours. Pour une patiente, la durée de la fièvre n'a pas pu être déterminée.

Sur le plan étiologique, on note:

- **Une pneumopathie** non documentée sur le plan microbiologique (soit **1,3%** des fièvres initiales)
- **Neuf épisodes fébriles microbiologiquement documentés** (soit **11,4%** des fièvres initiales) avec :
 - **Une infection virale** (diarrhée à rotavirus)

- **Quatre** infections à **cocci à Gram +** (3 septicémies à *Staphylococcus* (coagulase -, *warnerii*, *epidermidis*), 1 infection urinaire à *Enterococcus faecalis*)
 - **Quatre** infections à **bacille à Gram –** (1 septicémie à *Enterobacter agglomerans*, 1 septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*, 1 infection urinaire à *Proteus mirabilis* et 1 à *Klebsiella pneumoniae*)
- **Soixante-neuf** épisodes fébriles initiaux (**87,3%**) restent **non documentés**.

Soixante-et-un patients sur les 79 fébriles au diagnostic (**77,2%**) ont une neutropénie inférieure à 500/mm³ au moment de la fièvre.

3.2.2.2. Pour les LAL sous DDP

Sur le groupe des LAL (B et T) comptant **15** patients répertoriés entre mai 2004 et mai 2005 sous DDP, **11** patients (**73,3%**) ont présenté une fièvre initiale.

La durée médiane de la fièvre est de 1 jour avec des extrêmes de 1 à 4 jours.

Sur le plan étiologique, on note:

- **Deux** épisodes fébriles **microbiologiquement documentés** (soit **16,7%** des fièvres initiales) avec :
 - **Une** infection **virale** (CMV)
 - **Une** infection à **cocci à Gram +** (1 septicémie à *Enterococcus sp*)
- **Neuf** épisodes fébriles initiaux (**81,8%**) restent **non documentés**.

Six patients (**54,5%**) sur les 11 fébriles au diagnostic ont une neutropénie inférieure à 500/mm³ au moment de la fièvre.

3.2.3. Pour les LAM

Pour le groupe des LAM représentant **23** patients répertoriés entre janvier 1995 et mai 2005, **16** patients (**69,6%**) ont présenté une fièvre au diagnostic.

Une patiente a présenté une fièvre dont la durée n'a pu être déterminée.

La durée médiane de la fièvre est de 1 jours avec des extrêmes de 1 à 18 jours.

Sur le plan étiologique, on note :

- **Une pneumopathie** non documentée sur le plan microbiologique (soit **6,2%** des fièvres initiales)
- **Une infection à cocci à Gram +** (1 septicémie à streptocoque C) (soit **6,2%** des fièvres initiales)
- **Quatorze** épisodes (**87,6%**) restent **d'origine indéterminée**.

Quatorze patients parmi les patients fébriles au diagnostic (soit **87,5%**) ont une neutropénie inférieure à 500/mm³ au moment de la fièvre.

3.2.4. Pour les leucémies de Burkitt

Les deux patients répertoriés appartiennent au groupe de DDP.

Un patient a présenté une fièvre initiale qui était antérieure à l'entrée dans le service.

C'est une infection à *Adenovirus* qui en est à l'origine.

Le patient n'a pas de neutropénie au moment de la fièvre.

4. EVOLUTION CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE

4.1. Evolution de la coproflores

L'étude des tests de décontamination digestive de façon chronologique au cours de l'induction suit l'évolution de la flore bactérienne digestive chez des patients soumis à une décontamination digestive partielle ou totale et souvent à une antibiothérapie IV instituée d'emblée chez les patients fébriles au diagnostic ou secondairement lors d'un épisode fébrile.

Ces tests de décontamination digestive ont en général été effectués 1 fois et plus rarement deux fois par semaine.

Au début de la prise en charge, 2 groupes peuvent être distingués :

- les patients **fébriles** au diagnostic qui ont eu dès le début de la prise en charge à la fois la décontamination digestive totale ou partielle et l'antibiothérapie IV
- les patients **apyrétiques** à l'entrée qui n'ont eu que la décontamination digestive par voie orale

4.1.1. Patients fébriles au diagnostic

Tous ces patients ont été traités par une antibiothérapie IV tout le long de l'induction. En effet, celle-ci n'est interrompue qu'après la « sortie d'aplasie », lorsque les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à $500 /\text{mm}^3$, c'est-à-dire lorsque le risque infectieux est moindre grâce à la récupération d'une immunité anti-infectieuse.

Certains patients de ce groupe n'ont cependant pas été sous antibiothérapie tout le long de l'induction. Il s'agissait d'enfants suivis uniquement dans le cadre de LAL B pour lesquels 15 jours d'antibiothérapie avaient été effectués pour l'infection initiale. Pour le groupe des patients sous DDT, il s'agissait de 4 patients qui ne présentaient pas de neutropénie $< 500 \text{ PNN/mm}^3$ au moment de l'arrêt des antibiotiques. Pour le groupe des patients sous DDP, il s'agissait de 2 patients qui avaient une neutropénie, l'un à moins de 500 PNN/mm^3 et l'autre à moins de 100 PNN/mm^3 . Pour aucun de ces patients l'antibiothérapie IV n'a été reprise.

Une patiente du groupe de la DDP est passée sous DDT en cours de traitement en raison de la survenue d'une septicémie à cocci à Gram + dans un contexte de colonisation chronique par un *Enterococcus*. La septicémie était en fait liée à un *Streptococcus* et la patiente a été décontaminée par le changement de protocole de décontamination associé à la mise en route d'une antibiothérapie IV (elle appartenait au groupe des enfants apyrétiques au diagnostic).

Quatre patients traités pour des LAL B sous DDT ont changé de mode de décontamination digestive et d'alimentation pendant l'induction. Ils n'avaient pas de neutropénie profonde et sont passés à un régime « aplasie » associé à de la Fungizone® seule par voie orale ; tous étaient sous antibiothérapie IV.

Dans ce groupe, les tests de décontamination n'ont pas été retrouvés pour un patient, les résultats seront donc analysés pour **106** patients.

- ❖ Les patients qui étaient **décontaminés** au 1^{er} test de décontamination représentent **20** patients sur 106 dont **18** patients sous **DDT** et **2** patients

sous **DDP**. Leur évolution microbiologique au niveau des selles est la suivante:

- Les **2** patients sont sous **DDP se recolonisent** avec, respectivement du *Staphylococcus* à coagulase négative et du *Stenotrophomonas maltophilia* résistant à la gentamicine, celui-ci disparaît secondairement après ajout de colimycine. Si l'on considère l'objectif de la DDP qui est l'éradication des BGN, 1 patient sur les 2 est « décontaminé ».
 - Sur les **18** patients sous **DDT**, **10** patients **se recolonisent** avec uniquement des **levures** et **8** patients **restent décontaminés durant toute l'induction** mais au total on obtient **100% de décontamination** des selles si on ne considère que les bactéries
- Les patients **colonisés** au diagnostic représentaient **86** patients dont **76** sous **DDT** et **10** sous **DDP**. L'évolution microbiologique des selles a été la suivante :
- Sur les **10** patients sous **DDP**, **2** ont été décontaminés et **8** sont restés **colonisés** toute l'induction avec du *Staphylococcus* à coagulase négative et de l'*Enterococcus sp.* **Deux** patients ont présenté un BGN dans leurs selles : 1 était en arrêt alimentaire avec aspiration digestive par sonde naso-gastrique pour des vomissements itératifs dans un contexte d'iléus chimio-induit et fonctionnel par pancréatite oedémateuse cortico-induite et l'autre âgé de moins de 2 ans avait une mauvaise observance liée au jeune âge. Au total 8 patients sur 10 sont « décontaminés » en BGN.
 - Sur les **76** patients sous **DDT**, **47** sont restés **colonisés** avec des levures et **29** se sont **décontaminés** soit **100% de décontamination bactérienne**

Les quatre patients du groupe de la DDT qui ont eu un arrêt de la DDT en cours de traitement d'induction sont passés sous Fungizone® seule, antibiothérapie IV et régime aplasie et ont eu l'évolution suivante :

- **deux** étaient décontaminés sous DDT et antibiothérapie IV et se sont recolonisés à cocci à Gram +, levures et BGN
- **deux** étaient colonisés à levures qui ont persisté et se sont recolonisés à cocci à Gram +

AU TOTAL :

- Sur l'ensemble des patients fébriles au diagnostic, **100%** de ceux sous **DDT** et **antibiotiques IV** se sont décontaminés au niveau bactériologique
- La colonisation résiduelle sous DDT et antibiothérapie IV est constituée exclusivement de **levures**
- **17%** des patients sous **DDP** sont totalement décontaminés (en bactéries et en champignons) avec les antibiotiques IV et **75%** sont « décontaminés » **vis-à-vis des BGN**
- La colonisation des selles sous DDP et antibiothérapie IV est **dépourvue de BGN** en dehors de **2** cas de **mauvaise observance** et **1** cas de **résistance à la DDP**.

4.1.2. Patients apyrétiques au diagnostic

Ces patients au nombre de **38** n'ont pas eu d'antibiothérapie IV initiale. Certains sont décontaminés au premier test de décontamination soit parce qu'ils ont été sous antibiothérapie au préalable (ce qui n'est pas toujours mentionné dans le dossier)

soit parce que le premier prélèvement est effectué après le début de la décontamination digestive par voie orale.

Pour un patient, nous n'avons pas de données sur les selles.

- Les patients « décontaminés » au 1^{er} test de décontamination digestive étaient au nombre de **5 exclusivement sous DDT** et **4** sont **recolonisés** avec des levures, mais les **5** sont **décontaminés de bactéries**. **Deux** d'entre eux sont restés **apyrétiqes pendant toute l'induction** et n'ont pas eu d'antibiotiques associés à la DDT
- Les patients **colonisés** au diagnostic sont au nombre de **32** dont **5** sous DDP et **27** sous DDT, leur évolution est la suivante :
 - Sur les **5** patients sous **DDP**, **1** se décontamine mais il s'agit de la patiente qui était passée sous DDT et antibiothérapie IV ; les **4** autres sont restés colonisés (**2** sous **DDP seule**) à cocci à Gram +. Le taux de « décontamination » **vis-à-vis des BGN** est donc de **100%**.
 - Sur les **27** patients sous **DDT**, **26** se décontaminent sur le plan bactérien (15 présentent des levures) dont **9 sous DDT seule** et **17** avec des **antibiotiques IV** associés à la **DDT**, débutés en raison d'une épisode fébrile secondaire ; et **1** patient présente des **BGN** sous DDT qui persistent malgré l'antibiothérapie IV secondairement induite. L'observance de la DDT était semble-t-il mauvaise.

AU TOTAL :

- **100%** des patients sous **DDT seule** sont décontaminés sur le plan bactériologique
- **95%** des patients sous **DDT et antibiotiques IV** introduits secondairement sont décontaminés
- **55,5%** des enfants sous **DDT +/- antibiotiques IV** ont eu une colonisation résiduelle à **levures**
- La **DDP seule** comme **associée aux antibiotiques parentéraux** (introduits secondairement) permet d'obtenir **100%** de « décontamination » **vis-à-vis des BGN** chez les patients apyrétiques au diagnostic.
- La colonisation résiduelle sous **DDP** avec ou sans antibiothérapie IV est à **cocci à Gram +**

4.1.3. Synthèse de l'évolution de la coproflores

Les objectifs concrets de la décontamination digestive quelle qu'en soit le type concernent les bactéries pour lesquelles la notion de translocation existe même si tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés. Nous avons donc choisi de synthétiser les résultats des 2 modes de décontamination digestive en considérant leurs objectifs respectifs, à savoir : l'éradication des bactéries pour la DDT et l'éradication des BGN pour la DDP.

Le Tableau 2 représente l'évolution de la flore digestive en fonction du mode de décontamination associé ou non à une antibiothérapie parentérale.

	Nombre de patients	- → +	- → -	+ → +	+ → -	Taux de décontamination
DDP seule	2	0	0	0	2	100%*
DDT seule	11	0	2	0	9	100%**
DDP + ATB IV	15	1	1	2	11	80%*
DDT + ATB IV	117	0	21	1	95	99%**
Total DDP	17	1	1	2	13	82%*
Total DDT	128	0	23	1	104	99%**

+ : colonisation ; - : décontamination

*: taux de « décontamination » vis-à-vis des BGN

** : taux de « décontamination » vis-à-vis des bactéries

Tableau 2 : Evolution de la flore digestive au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës sous décontamination digestive totale ou partielle associée ou non à une antibiothérapie parentérale.

Au total : le taux de décontamination du groupe de patients dans le protocole de la **DDP** est de **82%** et de **99%** dans celui de la **DDT** en respectant les objectifs propres de chacune des 2 méthodes.

4.2. Fièvres et infection secondaires

Sur les **145** patients de la population étudiée, **72 (49,6%)** présentent un 1^{er} ou un 2^{ème} épisode fébrile (apyrexie obtenue après une fièvre initiale) au cours de la phase d'induction.

La durée médiane de la fièvre est de 3 jours avec des extrêmes de 1 à 22 jours.

La mortalité au cours de ces épisodes fébriles et/ou infectieux est nulle.

Un de ces épisodes nécessite une hospitalisation en réanimation médicale pédiatrique.

4.2.1. Patients apyrétiques au diagnostic

Le groupe des patients **apyrétiques au diagnostic** comprend **38** enfants (soit **26,2%** de la population étudiée) dont **5** sous **DDP** et **33** sous **DDT**. Leur évolution est la suivante:

- Dans le groupe de la **DDP**, **2** enfants sur les **5 (40%)** restent **apyrétiques** et **3** présentent **1 ou 2 épisodes de fièvre secondaire** d'une durée cumulée médiane de 3 jours : avec **1** septicémie à **cocci à Gram + : *Streptococcus*** (qui est présent dans les selles avant la fièvre), **1** pneumopathie sans germe identifié et une infection non documentée
- Dans le groupe de la **DDT** :
 - **11** patients restent **apyrétiques**
 - **6** patients ont présenté une **infection secondaire non fébrile** :
 - **microbiologiquement** documentée dans **2** cas (2 « infections urinaires » 1 à bacille à Gram – (*Proteus mirabilis*) et 1 à cocci à Gram + (*Enterococcus faecalis*) découvertes sur des ECBU systématiques)
 - **cliniquement** documentée dans **2** cas (1 pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique, une plaie cutanée sans documentation microbiologique)

- après des manipulations répétées d'un cathéter dans **1** cas
- sans cause explicite dans le dossier dans **1** cas.
- **22 patients** ont présenté 1 ou 2 épisodes fébriles secondaires.

La durée médiane de la fièvre est de 2 jours avec des extrêmes de 1 à 15 jours. Pour l'un des patients la durée de la fièvre n'a pas pu être précisée. Pour ces épisodes fébriles l'étiologie retrouvée est :

- **cliniquement** documentée avec 1 **furuncle**
- **microbiologiquement** documentée dans **3** cas (14%)
avec **2 bacilles à Gram -** : 1 infection sur chambre implantable à *Pseudomonas aeruginosa* et 1 septicémie à *Haemophilus influenzae*, et **1 cocci à Gram +** : 1 infection systémique à *Staphylococcus epidermidis* (septicémie, pneumopathie et médiastinite)
- d'origine **indéterminée** dans **18** cas (82%)

AU TOTAL :

- **13** patients sur les **38** apyrétiques au diagnostic (soit 9% de la population totale) ne présentent ni fièvre ni infection secondaire dont 11 sous DDT et 2 sous DDP

- les germes des septicémies secondaires apparues sous **DDT** seule correspondent à **1 BGN** et **2 à cocci à Gram +**. On ne note aucune translocation digestive de **BGN**
- Sous **DDP seule**, on note **1** septicémie à **cocci à Gram +** et aucune translocation à **BGN**

4.2.2. Fébriles au diagnostic

Le groupe des patients **fébriles au diagnostic** comprend **107** patients soit **73,8%** de la population étudiée dont **12** sous **DDP** et **95** sous **DDT**, leur évolution sous décontamination digestive et antibiothérapie IV est la suivante:

- Dans le groupe de la **DDP**, **9** patients restent **apyrétiques** après l'épisode initial et **3** patients présentent un 2^{ème} accès fébrile :
 - **1** septicémie à *Candida albicans* présent dans les selles
 - mucite buccale et oesophagienne
 - **1** fièvre non documentée

- Dans le groupe de la **DDT**, **51** patients sont restés **apyrétiques** sous antibiothérapie IV et orale et **44** ont présenté 1 ou plusieurs **épisodes fébriles secondaires** d'une durée médiane de 3,5 jours avec des extrêmes de 1 à 16 jours :
 - **5** fièvres **cliniquement** documentées avec 3 mucites, 1 pancréatite nécrotico-hémorragique et 1 pneumopathie

- 6 fièvres **microbiologiquement** documentées avec 1 septicémie à **BGN** : *Alcaligenes xylosoxydans* survenue 3 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie orale et IV, 3 septicémies à **cocci à Gram +** : 3 *Staphylococcus* respectivement *epidermidis*, *aureus* et à coagulase négative, 1 pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae* et 1 à *Aspergillus*.
- 33 fièvres non documentées (75%)

AU TOTAL :

- 61 patients sur les 107 fébriles au diagnostic (57%) ne présentent ni fièvre ni infection secondaire sous antibiothérapie IV et décontamination digestive par voie orale
- Pour la **DDP**, on note 1 septicémie secondaire à levure pouvant correspondre à une translocation au travers de la paroi digestive. Aucune translocation de **BGN** n'est rencontrée
- Pour la **DDT**, on note 4 septicémies dont 1 à **BGN** et 3 à **cocci à Gram +**. Aucune translocation de **BGN** n'est rencontrée

4.2.3. Synthèse des fièvres apparues pendant le traitement d'induction

La figure 2 représente le statut fébrile ou apyrétique de départ des patients de l'étude qui permet de séparer d'emblée les patients sous décontamination digestive par voie

orale (partielle et totale) et antibiothérapie parentérale (en cas de fièvre initiale), des patients sous décontamination digestive par voie orale seule (en l'absence de fièvre initiale). Cette figure illustre également l'évolution de chacun de ces sous-groupes de patients au cours de la phase d'induction

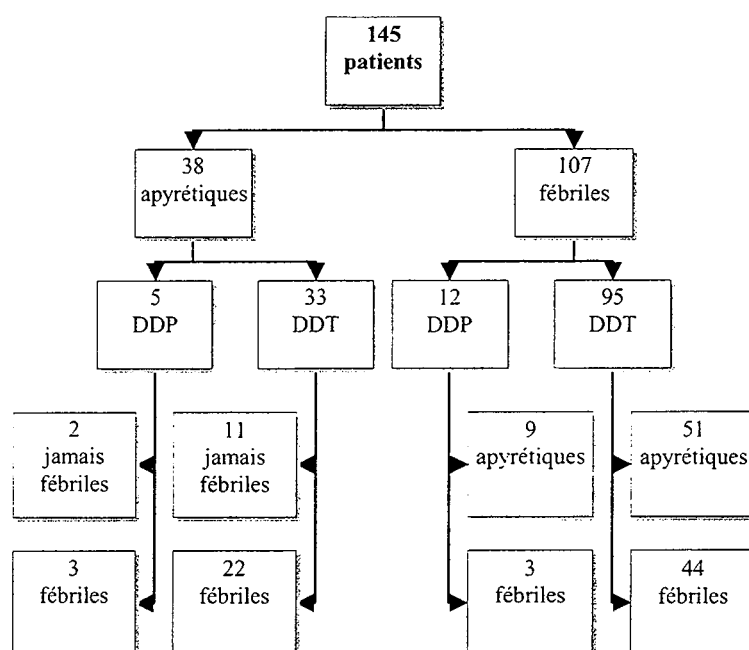


Tableau 3 : Statut initial et évolution des patients sur le plan de la fièvre en fonction du protocole de décontamination orale suivi

L'analyse statistique par le Fischer's exact test ne montre aucune différence significative entre les taux de fièvre secondaire (1^{er} évènement fébrile chez les apyrétiques au diagnostic et 2^{ème} épisode fébrile chez les patients fébriles au diagnostic ayant présenté une apyrexie secondaire) de la DDP et la DDT.

5. COUT DE LA PRISE EN CHARGE

Dans le but de déterminer grossièrement si le passage d'un protocole de décontamination digestive totale à un protocole de décontamination digestive partielle a permis de diminuer le coût de la prise en charge, nous avons relevé les paramètres faciles d'accès qui définissent les deux protocoles.

Il ne s'agit pas d'une étude pharmaco-économique car elle ne prend pas en compte tous les paramètres qui ont un coût (temps infirmier, coût de la stérilisation du matériel et des repas, accessoires (blouses, masques, gants stériles...).

De plus, l'évaluation du coût est indirecte puisqu'elle ne se base que sur des durées par enfant de traitement ou d'hospitalisation.

5.1. Durée d'hospitalisation

Pour le groupe des patients traités pour une LAL la durée médiane d'hospitalisation de ceux sous DDT est de 45 jours contre 33,5 pour le groupe des patients sous DDP. Sur les 17 patients, 7 ont pu bénéficier de sorties à domicile en cours de traitement d'induction. La durée médiane des sorties pour le groupe de la DDP est de 2 jours avec des extrêmes de 1 à 12 jours (en ne comptant que les jours où l'enfant n'est pas du tout venu à l'hôpital).

5.2. Durée de décontamination digestive par voie orale

Dans le groupe des patients traités pour LAL sous DDT entre janvier 1995 et mai 2004, la durée médiane de la prise de décontamination digestive est de 41 jours alors que dans le groupe des patients traités pour LAL sous DDP entre mai 2004 et mai 2005, elle est de 34 jours (en comptant les jours de sortie à domicile).

Or dans le groupe des patients sous DDP, la décontamination digestive partielle est interrompue plus précocément lorsque les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à 250/ mm³ contre 500/mm³ pour la décontamination digestive totale des patients du groupe DDT.

5.3. Durée de l'antibiothérapie parentérale

Nous avons relevé pour chaque patient la durée de chaque antibiotique par lequel il a été traité. Puis nous avons fait la somme du nombre de jour d'administration de chaque antibiotique dans chacun des deux groupes de décontamination (DDP et DDT). Enfin nous avons divisé le nombre de jours total pour chaque antibiotique par le nombre de patients du groupe, ce qui donne artificiellement une idée de la quantité d'antibiotique prescrite par patient. Nous avons ensuite regroupé les antibiotiques par classes thérapeutiques avec le groupe des céphalosporines + uréidopénicillines + fluoroquinolones + aminosides, le groupe des glycopeptides + rifamycine et le groupe des antifongiques. Ainsi sans donner un prix réel de l'antibiothérapie, qui en réalité comprendrait d'autres paramètres plus complexes (temps infirmier et matériel pour la préparation et l'administration de l'antibiotique, poids du patient, prix de l'antibiotique par jour en fonction du poids en tenant compte du nombre de flacons ouverts...) nous évaluons indirectement le coût de la thérapeutique anti-infectieuse cumulés pendant l'induction. Les durées d'antibiotiques parentéraux regroupés selon le type de molécule et le type de spectre sont données dans le tableau 4.

	B-lact + FQ + aminosides	Glycopept + rifa	antifongiques
DDT	39,8	16,8	4
DDP	25	24,4	2,6

DDT : décontamination digestive totale

DDP : décontamination digestive partielle

B-lact : β -lactamines ; FQ : fluoroquinolones ; Glycopept : glycopeptides

Tableau 4 : Durées d'antibiothérapies selon le type de décontamination digestive (totale DDT ou partielle DDP) exprimée en nombre de jour par patient par catégories d'antibiotiques chez les patients traités pour des LAL entre janvier 1995 et mai 2005

L'analyse statistique réalisée avec le test de Mann-Whitney montre qu'il n'y a pas de différence entre le protocole de la DDT et de la DDP concernant la durée moyenne par patient des antibiotiques du groupe des β -lactamines, fluoroquinolones et aminosides et celle du groupe des glycopeptides (**p=0,29**).

Par contre concernant la durée des antifongiques, le même test statistique objective une différence significative (**p=0,03**) entre les deux protocoles de décontamination orale.

5.4. Impact des sorties sur les colonisations et les infections

Dans le groupe de la DDP, sur les 7 enfants qui ont pu bénéficier de sorties à domicile, aucun n'a modifié sa coproflore du fait de la sortie à domicile et 2 ont présenté une fièvre secondaire qui pour l'une est d'origine indéterminée et pour l'autre correspond à une septicémie à *Candida*. Sur les 10 qui sont restés hospitalisés durant toute l'induction, 5 ont présenté une fièvre secondaire dont une septicémie à *Streptococcus* et 4 fièvres d'origine indéterminées .

DISCUSSION

Notre étude a pour but de mettre en évidence l'évolution de la coproflores et des épisodes infectieux, notamment à point de départ digestif, dans une population d'enfants recevant la phase d'induction thérapeutique d'une leucémie aiguë dans le service d'onco-hématologie du CHU de Nancy de janvier 1995 à mai 2005. Elle a été motivée par le fait du changement des mesures de prévention vis-à-vis des infections réalisé depuis le mois de mai 2004, pour la population des LAL, dans le but de restreindre le coût de la prise en charge de la séquence la plus onéreuse : le traitement d'induction.

Nous analyserons les critères justifiant une prévention des translocations digestives, les effets de chacun des deux modes de décontamination digestive, et le coût relatif de la prise en charge de cette phase de traitement pour déterminer si les objectifs infectieux et économiques sont respectés.

LE RISQUE INFECTIEUX

La première cause de morbidité et de mortalité des enfants traités pour des hémopathies malignes est l'infection. C'est à la fois la pathologie et le traitement qui les fragilisent.

Le principal facteur de risque infectieux est la neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ et a fortiori inférieure à $100/\text{mm}^3$. Ce risque est également corrélé à la durée de la neutropénie.

Nous avons cherché à savoir si notre population présentait des critères d'immunodépression suffisants pour justifier des mesures de prévention.

Dans notre étude, au diagnostic, 55% des enfants ont une neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$.

Ceci illustre la fragilité des enfants leucémiques qui sont très immunodéprimés du fait de leur pathologie et avant même le début du traitement aplasiant

Sur l'ensemble de l'étude, nous pouvons confirmer le caractère fragile de notre population du fait de la profondeur et de la durée de la neutropénie induite par la

chimiothérapie d'induction intensive et prolongée. En effet, 99% des patients ont présenté une neutropénie inférieure à 500/mm³ et pour 80% d'entre eux, elle a été inférieure à 100/mm³.

La durée de chacune d'entre elles est respectivement de 31 jours et 12,5 jours.

Ces données justifient l'instauration d'une prophylaxie anti-infectieuse. Dans les années 70, plusieurs études ont cherché à savoir si des mesures préventives vis-à-vis du risque infectieux pouvaient permettre de diminuer la première cause de morbidité et de mortalité du traitement des leucémies aiguës. Des mesures très strictes d'isolement en chambre à flux laminaire associées à une alimentation stérile et une décontamination digestive totale permettent une diminution de l'incidence des infections sévères et de la mortalité d'origine infectieuse (36,37,38). Des mesures d'isolement en chambre « stérile » seules permettent inconstamment de diminuer l'incidence des infections, la décontamination digestive totale à elle seule ne permet pas de diminuer cette incidence, mais l'association des deux apporte un bénéfice au patient (39,40,41,42,43,44). Les études menées sur les effets de la décontamination digestive partielle montrent un effet bénéfique de celle-ci qu'il y ait ou non des mesures associées (nourriture ou isolement) (45,46,47,48).

Une étude prospective randomisée menée dans le service entre 1983 et 1994 constituée de 4 protocoles successifs a étudié les différents modes de décontamination digestive et leur impact sur les infections à point de départ digestif (33). La première étude (1983-1985) évalue l'impact de l'absence de prévention digestive (pas de nourriture stérile, pas de décontamination) ; la deuxième étude évalue l'association DDT et régime stérile avec ou sans antibiotiques IV ; la troisième étude compare de façon randomisée l'antibiothérapie préventive IV à per os ; la quatrième étude compare la DDT associée au régime stérile avec et sans antibioprophylaxie IV avec un arrêt de celle-ci à J8 pour l'aminoside et à J15 pour le glycopeptide destinés à prévenir les septicémies à cocci à Gram +. Une des conclusions de cette série d'études est que depuis l'utilisation d'une décontamination digestive totale, aucune translocation n'est survenue ni aucun décès lié à une infection.

La durée comme la profondeur de la neutropénie sont plus prolongées dans les LAM que dans les LAL. Ceci peut renforcer l'idée d'un allègement de la prophylaxie et des mesures d'isolement et d'alimentation pour les LAL plutôt que pour les LAM. Des

études non randomisées sur l'efficacité de la DDP menées chez des patients bénéficiant d'une transplantation médullaire (44,49,50,51,52) ont rapporté une diminution des translocation à BGN mais soulèvent la nécessité de mener des études randomisées.

Notre étude se propose d'étudier les effets sur la flore digestive des deux modes de décontamination par voie orale (DDP et DDT) et de comparer les conséquences de chacune sur la prévention des infections.

La coproflore sous décontamination digestive

Les buts de l'étude de la coproflore de nos 145 patients sont :

- De vérifier si les effets recherchés par chacun des deux modes de décontamination sont acquis
- D'apprécier la flore résiduelle
- De confronter les résultats à l'observance du traitement oral
- De rechercher l'apparition de germes résistants
- D'apprécier les effets de l'association de l'antibiothérapie orale et IV
- De noter l'effet des sorties à domicile sur la coproflore chez les patients sous DDP

La DDT a pour objectif de supprimer la flore digestive endogène et s'associe à des mesures de limitation de l'apport de germes exogènes grâce à une alimentation stérile et un isolement dit « stérile ».

Sur la population des 126 enfants sous DDT (2 enfants sont exclus par l'absence de données sur leurs coprocultures), 99% ont été décontaminés si l'on ne prend en compte que la flore bactérienne. Un seul patient présente des bactéries dans les selles (BGN et cocci à Gram +), il s'agissait d'un enfant considéré comme peu compliant au traitement oral.

Sur les 11 patients qui n'ont été que sous DDT (apyrétiqes et non infectés tout au long du traitement d'induction) 100% ont été décontaminés. Sur les 117 patients sous DDT et antibiothérapie IV, 99% ont été décontaminés.

Sur l'ensemble des patients sous DDP le taux de « décontamination » vis-à-vis des BGN est de 82% ; il est de 100% sous DDP seule et de 80% sous DDP et antibiothérapie parentérale. Les cas d'échecs sont soit liés à une mauvaise observance soit à une résistance.

Dans la série de 4 études prospectives unicentriques réalisées dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy, menées entre 1983 et 1994 (33), les taux de décontamination bactérienne étaient de : 0% sans aucune mesure préventive (1983-1985), 20 à 30% sous DDT seule (1986-1988) ou antibiothérapie IV seule (1989-1991) associées à une alimentation stérile, 80% à 90% sous DDT si on ajoute secondairement une antibiothérapie IV à la DDT (1986-1991) et 100% si la DDT et l'antibiothérapie IV étaient débutés d'emblée (1992-1994).

Etudes	Nb Patients	Décontamination
83-85	41	0%
86-88	42	30% / 84%(+ATB IV)
89-91	42	20% / 90%(+ATB IV)
92-94	57	100%
95-05 (DDT)	128	99%
04-05 (DDP)	17	82%

Tableau 5 : récapitulatif de l'évolution de la flore fécale chez les patients traités pour une hémopathie aiguë dans le service d'onco-hématologie de Nancy avec différents protocoles de prise en charge entre 1983 et 2005

La flore résiduelle sous DDT comme sous DDT et antibiotiques IV n'est constituée que de levures et en grande majorité de *Candida sp*, plus rarement de *Saccharomyces*. L'amphotéricine B administrée par voie orale n'a qu'une activité fongistatique. L'ajout de fluconazole (Triflucan®) par voie IV ne permet pas toujours

d'éliminer les levures des selles pour les patients de notre étude. L'efficacité des antifongiques pris par voie orale a surtout été rencontrée pour les azolés en diminuant la mortalité et la morbidité des infections fongiques systémiques (53,54), et ce sont les antifongiques par voie parentérale qui permettent les meilleurs résultats avec notamment le fluconazole (55,56).

La coproflores rencontrée dans les selles des patients sous DDP comprend essentiellement du *Staphylococcus* à coagulase négative et de l'*Enterococcus*. Les cocci à Gram + cités ci-dessus n'appartiennent pas au spectre de la gentamicine, ce sont les germes attendus sous ce régime de prophylaxie. Ces germes n'ont par ailleurs pas présenté de résistance aux antibiotiques IV utilisés dans notre protocole en cas de fièvre (teicoplanine ou vancomycine). Le *Staphylococcus* à coagulase négative a persisté dans les selles des patients qui étaient traités par teicoplanine mais a disparu dans la coproculture de ceux qui étaient sous vancomycine. Le streptocoque se retrouve dans les selles quel que soit le glycopeptide utilisé.

L'objectif de la DDP est de supprimer les BGN et les levures. Dans la population des patients sous DDP de notre étude, 2 patients présentent des BGN (1 *Escherichia coli* et 1 *Citrobacter freundii* non résistants à la gentamicine) et 1 d'entre eux présente également des levures (*Candida albicans*) mais celui-ci est en arrêt alimentaire avec aspiration digestive par sonde naso-gastrique et l'autre enfant a moins de 2 ans et une compliance au traitement difficilement obtenue. Dans le groupe de la DDT, 1 patient non compliant a présenté des BGN et des cocci à Gram + dans les tests de décontamination digestive.

De nombreuses références dans la littérature montrent l'efficacité de la DDP, que ce soit avec les fluoroquinolones (31,57,58), le cotrimoxazole (59,60,61), la colistine plus ou moins associée à la framycétine (62), les aminosides (63,64), l'acide nalidixique (46). La plupart de ces études sont réalisées chez les adultes. Mais 2 études montrent que l'intérêt de cette prévention existe uniquement lorsque l'observance est maximale. Une étude pédiatrique parue en 1983 (65) cherchait à évaluer l'efficacité d'une DDP par cotrimoxazole et érythromycine contre placebo. Les résultats montrent que quel que soit le mode de prévention, l'incidence des infections est plus faible dans le groupe dont la compliance au traitement est

excellente (aucune dose non prise de placebo comme de DDP). Pour le groupe des patients dont la compliance est bonne (maximum 1 prise par jour de DDP de perdue) ou mauvaise, il n'y a pas de bénéfice de prévention des infections de la DDP. En effet l'absence de 2 prises sur les 3 ou 4 par jour suffit à en faire perdre toute l'efficacité. Une autre étude réalisée chez les adultes (66), avec une décontamination digestive totale par gentamicine et vancomycine et nystatine, a montré que chez des patients décontaminés, l'arrêt temporaire conduit à une réapparition de germes antérieurement présents dans les selles. Les auteurs concluent que la décontamination doit être poursuivie toute la durée de la phase à risque pour le patient.

Dans notre étude, la DDP est effectuée avec la prise orale de la gentamicine sous la forme injectable qui n'est pas conditionnée pour ce mode d'administration et en particulier pour une population pédiatrique, les patients ont évoqué un goût acide peu attrayant.

Dans le groupe de la DDT on ne note aucun germe résistant dans les selles. Dans le groupe de la DDP, un germe résistant à la gentamicine a été trouvé : un *Stenotrophomonas maltophilia* qui a été supprimé par l'ajout d'une prophylaxie par colistine. Or différentes études ont pu mettre en évidence l'émergence de germes résistants sous DDP comme des *E.coli* et des *Klebsiella pneumoniae* résistants au cotrimoxazole (67,68) qui de surcroît accumulent des résistances notamment aux carboxypénicillines. Une autre étude (28) explorant les selles de patients transplantés de moelle, de rein et de pancréas a montré l'émergence de *E.coli* résistants au cotrimoxazole mais après une prophylaxie prolongée (de plusieurs semaines à plusieurs mois). Une étude réalisée sur des adultes traités pour une hémopathie maligne et prenant une DDP par norfloxacine révèle un cas de bactériémie à *E.coli* résistant à la norfloxacine, 10 jours après l'introduction de celle-ci (31). Dans une autre étude, sur 15 patients traités prophylactiquement par de la ciprofloxacine dans le cadre d'un traitement d'induction d'une leucémie aiguë, 9 ont présenté des BGN résistants à l'antibiotique pris par voie orale (69). Aucun de ces germe n'a été à l'origine d'une translocation. Ces études montrent l'intérêt du suivi au moins hebdomadaire des prélèvements de selles associé pour les germes potentiellement pathogènes à la réalisation d'un antibiogramme systématique.

Dans le groupe de la DDT, 99% des patients sous DDT et antibiothérapie parentérale sont décontaminés. De même dans le groupe de la DDP, 2 patients se décontaminent totalement sous DDP et antibiothérapie IV.

Les 4 études prospectives unicentriques consécutives réalisées dans le service entre 1983 et 1994 (33) ont montré que l'institution précoce d'un traitement par ceftazidime et netilmycine permettait d'obtenir un taux de décontamination de 100% et que l'adjonction de l'antibiothérapie IV à la DDT par voie orale permettait d'obtenir un taux de décontamination des selles de 80%. L'antibiothérapie IV intervient donc sur la flore digestive. Certains auteurs parlent d'une « potentialisation » de l'antibioprophylaxie orale par l'antibiothérapie IV (70,33,34).

Les patients du groupe de la DDP qui ont pu sortir du service entre deux séquences de chimiothérapie n'ont pas modifié leur flore digestive. Les consignes données par notre équipe comprenaient le respect du « régime » aplasie, la poursuite de la DDP et le minimum de contacts avec des personnes extérieures (contre-indication absolue de contact avec une personne infectée même par un virus anodin pour un immunocompétent).

LES INFECTIONS

Nous avons étudié les fièvres rencontrées au cours du traitement d'induction en relevant le moment et le contexte de survenue, la documentation clinique et biologique, et le lien éventuel avec les germes trouvés dans les selles

Les fièvres au diagnostic concernent 74% des patients. Ces fièvres sont corrélées à une neutropénie dans 77% des cas.

Ceci est en accord avec le fait que la susceptibilité aux infections est majeure chez le patient leucémique du fait non seulement de la neutropénie, mais également d'une perturbation des fonctions immunitaires des leucocytes (phagocytose, sécrétion d'immunoglobulines, sécrétion de facteurs pro-inflammatoires...).

La grande majorité de ces fièvres n'est pas documentée (86%). Les enfants étaient souvent sous antibiothérapie en ambulatoire avant l'entrée dans le service et aucun prélèvement à la recherche du germe responsable n'a été effectué antérieurement.

L'incidence des fièvres secondaires (soit le 1^{er} épisode soit le 2^{ème} après un retour à l'apyrexie) est de 50% ; elle est plus élevée dans le groupe des patients uniquement sous décontamination digestive orale (66%) que dans le groupe des patients sous décontamination digestive orale et antibiothérapie IV (50%). D'autres études ont déjà évoqué ce fait : l'association antibiothérapie orale + IV est supérieure à chacune des deux pratiquée seule (33,34). Ceci est vérifié pour le groupe de la DDT avec une incidence des fièvres secondaires de 67% sous DDT seule et de 46% sous DDT + antibiotiques IV. Dans le groupe de la DDP, l'incidence est de 60% sous DDP et 25% sous DDP + antibiotiques IV. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison du faible échantillon de patients dans le groupe de la DDP.

L'incidence des fièvres secondaires est similaire dans le groupe de la DDP et dans celui de la DDT.

Dans le groupe de la DDT, les septicémies représentent 9% des fièvres secondaires ; les germes en cause sont 2 BGN et 4 cocci à Gram +. Aucune de ces septicémies ne correspond à une translocation de germe d'origine digestive par échec de la DDT.

Pour un patient de ce groupe, on note une septicémie à BGN (*Alcaligenes xylosoxydans*) qui survient à la fin de la phase d'induction alors qu'il n'est plus sous DDT ni sous antibiothérapie IV depuis 3 jours. Le patient était décontaminé avant l'arrêt des antibiotiques, mais les limites de ce test sont 10^3 UFC/ml. Il peut s'agir de l'acquisition d'un germe exogène à la reprise d'un régime normal ou de la sélection d'un germe pathogène par les antibiotiques. L'idée avait été avancée par Bodey (36) que même si un germe disparaissait des coprocultures, il restait « niché » dans des cryptes et réapparaissait après l'arrêt de la décontamination digestive.

Ceci souligne cependant la remarquable efficacité de la décontamination et les risques infectieux lors de sa suspension chez des patients immunodéprimés .

La deuxième septicémie à BGN correspond à un *Haemophilus influenzae* qui est un germe du tractus respiratoire qui n'est pas du ressort de la décontamination digestive mais de l'isolement respiratoire.

Au total, on ne note aucune translocation de BGN dans le groupe de la DDT.

Par ailleurs dans ce même groupe sous DDT, 4 septicémies à cocci à Gram + sont identifiées dont 3 *Staphylococcus sp* et *Streptococcus*. Depuis les années 80, on assiste à une prédominance des cocci à Gram + dans les septicémies en contexte de neutropénie. La mise en place des mesures de prévention vis-à-vis des BGN a permis d'inverser la tendance (les BGN étaient auparavant les principaux germes impliqués) ; les cathéters systématiques constituent une porte d'entrée pour les germes cutanés qui sont majoritairement représentés par les *Staphylococcus sp* et les autres cocci à Gram + sont principalement issus de la sphère respiratoire pour laquelle les moyens de préventions sont l'isolement, l'air filtré dans les chambres et les antibiotiques parentéraux.

Sous DDT, 55% des patients restent colonisés à levures mais aucune septicémie à levure n'est survenue.

Dans le groupe de la DDP, les septicémies constituent 17% des épisodes fébriles secondaires, on ne constate aucune septicémie à BGN.

Une septicémie à cocci à Gram + (*Streptococcus sp*) a été mise en évidence. Ce germe existait dans les selles de la patiente au diagnostic mais avait secondairement disparu des tests de décontamination. Elle est survenue chez une patiente qui n'était pas sous antibiothérapie parentérale initiale en l'absence de fièvre au diagnostic.

L'origine digestive de ce germe n'est pas prouvée. La DDP vise les BGN qui représentent les germes qui sont responsable d'une grande mortalité et morbidité chez des patients présentant une neutropénie. En cela, elle semble efficace. Mais celle-ci n'a aucun effet sur les cocci à Gram + qui deviennent prévalents (71,69). Or les cocci à Gram + persistant dans les selles sont représentés par les espèces *Enterococcus* et *Staphylococcus*. Aucune septicémie liée à ces deux types de germes n'a été constatée dans les patients de l'étude. Ceci peut conforter l'idée de restreindre le spectre de la décontamination aux germes susceptibles de transloquer qui sont principalement représentés par les BGN.

Au total, dans le groupe de la DDP on ne note aucune translocation de BGN.

Un patient sous DDP présente une septicémie à levures. Il présentait une colonisation digestive à *Candida albicans*. Il s'agit d'une probable translocation au travers de la paroi digestive. Ce patient avait en même temps dans ses selles des BGN qui n'ont pas été à l'origine d'une septicémie. Il ne prenait plus la DDP en raison d'un arrêt alimentaire imposé par des complications de la chimiothérapie. L'intérêt de la prophylaxie anti-fongique par voie orale est discuté. Dans notre étude on ne note qu'une septicémie à levures identifiée et celle-ci survient dans un contexte d'arrêt de la décontamination. Mais il est à noter que dans le groupe de la DDT, 55% des patients présentent des levures dans leur selles alors que l'observance de l'amphotéricine B orale est correcte.

Au total, on ne rencontre aucune translocation de BGN et aucune mortalité d'origine infectieuse dans les 2 protocoles de décontamination pratiqués entre 1995 et 2005. Le taux d'infections secondaires dans la DDP est supérieur chez les patients qui sont restés hospitalisés durant toute l'induction par rapport à celui des patients qui ont pu bénéficier de sorties à domicile. Ceci correspond d'ailleurs à un taux supérieur de fièvres secondaires chez les patients sous DDP et antibiotiques IV par rapport aux patients sous DDP seule. La diminution des mesures prophylactiques notamment respiratoires représentée par le retour à domicile sans air filtré et sans masque protecteur ne semble pas augmenter l'incidence des infections secondaires. Le milieu hospitalier semble être plus propice à la transmission de germes pathogènes.

La rétrospective de l'ensemble des études réalisées dans le CHU de Nancy depuis 1983 (33) permet de constater que sans aucune mesure de précaution environnementale (aucun isolement et une alimentation normale) et sans décontamination digestive, les enfants ont présenté 4 translocations bactériennes à l'origine de 3 décès (étude menée entre 1983 et 1985). Dès que la décontamination digestive totale par voie orale et/ou parentérale a été introduite (1985-2005), plus aucune translocation n'a été constatée et aucun décès d'origine infectieuse n'a été à déplorer.

En ce qui concerne la DDP, aucune translocation de BGN n'a été constatée. Par ailleurs une septicémie à champignon est rencontrée pouvant correspondre à une translocation.

Le taux des septicémies dans les épisodes fébriles secondaires semble plus important dans le groupe de la DDP, mais l'échantillon est trop petit pour conclure de façon définitive.

Etudes	Nb Patients	PNN<500	Fièvre	Décontamination	septicémies	translocations	décès
83-85	41	28	9	0%	44% ; BGN : 5 ; CG+ : 12	4	3
86-88	42	24	6	30 -> 84%	36% ; BGN : 1 ; CG+ : 13	0	0
89-91	42	25	8	20 -> 90%	24% ; BGN : 2 ; CG+ : 8	0	0
92-94	57	29	5	100%	15% ; BGN : 0 ; CG+ : 7	0	0
95-05 (DDT)	128	31	3*	99%	9% ; BGN : 2 ; CG+ : 4	0	0
04-05 (DDP)	17	30	3*	82%	17% ; BGN : 0 ; CG+ : 1 levures : 1	1	0

Tableau 4 : 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 2005 dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy.

LE COUT DE LA PRISE EN CHARGE

L'évaluation indirecte du coût de la prise en charge des enfants traités pour une LA en phase d'induction montre que :

- La durée d'hospitalisation des patients traités pour une LAL entre janvier 1995 et mai 2004 est supérieure à celle des patients traités entre mai 2004 et mai 2005. Or le changement de protocole d'isolement, d'alimentation et de décontamination digestive qui a été effectué entre ces 2 périodes avait pour but de diminuer le nombre de jours passés à l'hôpital grâce à des mesures applicables à domicile.
- La durée de la décontamination digestive par voie orale est également plus faible dans le groupe de la DDP. Nous avons considéré la durée totale de la DDP même si lors des sorties le traitement est à la charge du patient. La DDP s'arrête plus précocement que la DDT puisqu'elle est interrompue lors de la récupération de 250 PNN/mm³ versus 500 PNN/mm³ pour la DDT.
- La durée des antibiothérapies IV évaluée en nombre de jours de certaines catégories d'antibiotiques (correspondant aux recommandations en vigueur

dans le service) est identique dans les deux modes de décontamination.

L'incidence des fièvres initiales et secondaires est comparable entre les 2 groupes.

Le prix de la gentamicine est environ de 0,32 euros/kg/j et le prix de la déconta N°5 est de 0,432 euros/kg/j en sirop et de 0,19 euros/kg/j en gélules. Les 41 jours de DDT (durée médiane de la prise de décontamination digestive) sont moins chers que les 34 jours de DDP si l'on considère la prise de gélules. La DDP en elle-même ne constitue pas réellement une économie par rapport à le DDT.

Mais, grâce à une diminution de la durée de l'hospitalisation, le coût relatif de la prise en charge d'un traitement d'induction semble être inférieur.

CONCLUSION

Ce travail a été réalisé dans le but de vérifier si la modification du type de décontamination digestive (la décontamination digestive partielle (DDP) au lieu de la décontamination digestive totale (DDT)) a eu une influence sur la survenue d'infections d'origine digestive chez les enfants au cours du traitement d'induction d'une leucémie aiguë. La décontamination digestive totale utilisée de 1995 à 2005 est constituée d'une association de 3 antibiotiques et d'un antifongique pris par voie orale chez des patients en isolement « stérile » permanent et sous régime d'alimentation stérile pour toute la phase d'induction. La décontamination digestive partielle a été instaurée pour les patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique à partir de mai 2004 et est constituée de l'association d'un antibiotique sélectif qui vise à supprimer les bacilles à Gram négatif et qui s'associe à des mesures d'isolement protecteur, d'alimentation pauvre en germes et à des sorties à domicile en cours de traitement.

Sur les 10 années de pratique de la DDT, on ne trouve pas de translocation de germe d'origine digestive, contrairement à ce qui était observé auparavant dans une population identique mais qui ne bénéficiait d'aucune mesure préventive. La mortalité était alors non négligeable (75%) au cours de ces épisodes infectieux. Ceci confirme l'intérêt de la décontamination digestive dans la prophylaxie anti-infectieuse des patients traités pour une leucémie aiguë en phase d'induction avec un taux de décontamination des selles de 99% sur le plan bactérien.

L'analyse des données de la DDP réalisée sur 1 an permet de constater qu'aucune translocation à bacille à Gram négatif n'est survenue. L'objectif initial de ce mode de décontamination est donc respecté. Les retours à domicile n'ont pas modifié la flore digestive des patients. Un des problèmes rencontrés avec la DDP comme avec la DDT est la difficulté d'observance de la prise orale de ces médicaments.

Une septicémie à cocci à Gram + est survenue dans le groupe de la DDP confirmant un des principaux problèmes persistant sous DDP qui est la survenue de septicémies à cocci à Gram + dont l'origine est principalement extra-digestive, en particulier respiratoire et cutanée. La prévention dans ce contexte est l'isolement respiratoire, l'air filtré dans les chambres et l'asepsie lors des manipulations de cathéter. Les enfants bénéficiant de la DDP ont pu rentrer à domicile entre les phases de

chimiothérapie. Cependant cette rupture de l'isolement respiratoire avec la confrontation à un air non filtré et des personnes extérieures sans masque de protection (en nombre souvent limité et avec une sélection des sujets non infectés) n'a pas entraîné d'augmentation globale de la morbidité infectieuse.

Sur le plan économique, la prise en charge des patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique est moins coûteuse depuis la modification du type de décontamination digestive et de l'isolement du fait de sorties durant le traitement qui diminuent la durée d'hospitalisation, d'une bi-thérapie anti-infectieuse en guise de décontamination digestive au lieu des quatre médicaments de la DDT, de l'alimentation pauvre en germe par rapport à une alimentation stérile. Cependant, il n'a pas été prescrit moins d'antibiotiques parentéraux selon le mode de décontamination digestive.

Cette étude, qui met en évidence l'émergence d'un germe résistant à l'antibiotique utilisé dans la DDP, nous incite à recommander la prudence dans la prise en charge de ces patients qui nécessitent un suivi des tests de décontamination digestive réalisés de façon hebdomadaire afin d'adapter l'antibiothérapie parentérale, en cas de fièvre, à l'antibiogramme des germes présents dans les selles.



BIBLIOGRAPHIE



1. BURTY C., LACOUR F., SOMMELET D.
Epidémiologie des cancers de l'enfant.
Arch. Pédiatr., 2005, In Press.
2. LEBLANC T., BARUCHEL A., AUCLERC M.-F., SCHAISON G.
Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier-Paris), 1994, Pédiatrie, 4-080-D-10, Cancérologie, 60-4-060-A-10, 14p.
3. LEBLANC T., BARUCHEL A., GIRIER B., AUCLERC M.-F., SCHAISON G.
Leucémies aiguës myéloblastiques.
Encycl. Med. Chir. (Paris-France), 1995, Pédiatrie, 4-080-E-10, 9p.
4. BODEY G.P., BUCKLEY M., SATHE Y.S. et al.
Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia.
Ann. Intern. Med., 1966, 64:328-340.
5. PIZZO P.A.
Empyric therapy and prevention of infection in the immunocompromised host.
In: MANDELL G.L., DOUGLAS R.G. Jr, BENETT J.E., editors.
Principles and practice of infectious diseases.
Ed 2. New York, 1984. John Wiley & Sons. Pp 1680-1688.
6. CHASTAGNER P.
Journées lorraines de pédiatrie. 05 février 2005, Nancy.
Conduite à tenir dans les neutropénies fébriles de l'enfant. Communication orale.
7. BROWN A.E.
Neutropenia, fever, and infections.
The Am J. of Med., 1984. Vol 76: 421-428.
8. BODEY G.P., KENNETH B., Mc CREDIE M.D., MICKAEL J. KEATING M.D., FREIREICH M.D.
Treatment of acute leukemia in protected environment units.
Cancer, 1979, 44: 431-436.
9. BAUER T.M., OFNER E., JUST H.M., JUST H., DASCHNER F.D.
An epidemiological study assessing the relative importance of airborne and direct contact transmission of microorganisms in a medical intensive care unit.
J. Hosp. Inf., 1990, 15: 301-309.
10. SEMMELWEIS I.F.
The etiology, concept and prophylaxis of childbed fever.
Carter K.C., trans. Madison : University of Wisconsin Press, 1983.
11. GOLDMANN D., LARSON E.
Hand-washing and nosocomial infections.
N. Engl. J. Med., 1992; 327: 120-122.
12. LUCKEY T.D, FLOCH M.H.
Introduction to intestinal microecology.
Am. J. Clin. Nutr., 1972 ; 25 : 1291-95.
13. DRASAR B.S, HILL M.J.
Human intestinal flora.
Academic Press, London, 1974.
14. SAVAGE D.C.
Microbial ecology of the gastrointestinal tract.
Ann. Rev. Microbiol., 1977, 31 :107-33.

15. LEJEUNE C, BOUSSOUGANT Y, DE PAILLERETS F, GHNASSIA J.C, GALLET J.P, RAIBAUD P, DUCLUZEAU R.
Séquence d'installation de la flore intestinale du nouveau-né. Etude par analyse différentielle quantitative.
Rev. Pédiatr., 1981, 4 : 223-42.
16. SIMHON A, DOUGLAS J.R, DRASAR B.S, SOOTHILL J.F.
Effect of feeding on infant's fecal flora.
Arch. Dis. Child., 1982 ; 57 : 54-58.
17. MACKIE R.I, SGHIR A, GASKINS H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract.
Am. J. Clin. Nutr., 1999, 69 : 1035S-1045S.
18. DUCLUZEAU R, RAIBAUD P.
Ecologie microbienne du tube digestif. Actualités scientifiques de l'I.N.R.A.
Masson Ed, Paris, 1979.
19. DRASAR B.S.
Some factors associated with geographical variation in the intestinal microflora. In : the normal microbial flora of man. F.A. Skinner and J.G. Carr.
Academic press, London, 1974 : 187-95.
20. HAGIAGE M.
La flore intestinale, de l'équilibre au déséquilibre. Paris :
Ed Vigot, ; 1994.
21. WILSON K.H, BLITCHINGTON R.B. Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis.
Appl. Environ. Microbiol., 1996, 62 : 2273-2278.
22. SUAUA A.
Molecular tools to investigate intestinal bacterial communities.
J. Pédiatr. Gastroenterol. Nutr., 2003, 37 : 222-224.
23. TANCREDE C., AZIZI P., RAIBAUD P., DUCLUZEAU R.
Conséquences de la destruction des barrières écologiques de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbation entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes.
Med. Mal. Inf., 1977, 7: 145-149.
24. STORRING R.A., JAMESON B. Et al.
Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non lymphoblastic leukemia.
Lancet , 1977 : 837-840.
25. TANCREDE C.H., ANDREMONT A.O.
Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies.
J. Infect. Dis., 1985, 152: 99-103.
26. BERG R.D.
Translocation of endogenous bacteria from the intestinal tract.
In: HENTGES D.J. Human intestinal microflora in health and disease.
Academic Press. New York., 1983, 333-335.
27. RIBEN P.D., LOUIE T.J., LANK B.A., KORNACHUK E., GURWITH M.J., HARDING K.M., RONALD A.R.
Reduction in mortality from Gram-negative sepsis in neutropenic patients receiving Trimethoprim/sulfamethoxazole therapy.
Cancer., 1983, 51: 1587-1592.
28. WELLS C.L., PODZORSKI R.P., PETERSON P.K., RAMSAY N.K., SIMMONS R.L., RHAME F.S.

Incidence of trimethoprim/ sulfamethoxazole-resistant Enterobacteriaceae among transplant recipients.
J. Inf. Dis., 1984, 150, 5: 699-706.

29. KARP J.E., et al.
Oral norfloxacin for prevention of Gram-negative infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia.
Ann. Int. Med., 1987, 106:1-7.

30. DEL FAVERO A., MENICHETTI F.
The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic cancer patients.
Eur. J. Cancer., 1993, 29 A. Suppl 1 : S2-S6.

31. CARRATALA J., FERNANDEZ-SEVILLA A., FE TUBAU, DOMINGUEZ M.A., GUDIOL F.
Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis.
Antimicrob. Agent and chemotherapy, 1996, 40: 503-505.

32. GUIOT H.F.L., VAN DER BROCK P.J., VAN DER MEER J.W.M., VAN FURTH.
Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute non lymphoblastic leukemia : a double-blind . placebo controlled study.
J. Infect. Dis., 1983, 147 : 615-623.

33. CHASTAGNER P., SCHMITT C., BORDIGONI P., SOMMELET D..
Efficacy of parenteral versus prophylactique antibiotherapy during induction therapy of leukemic children. Results of a randomized trial.
Med. Pediatr. Oncol., 1992, 6, 376 (Abstract).

34. HARROUSSEAU J.L., MILPIED N., REYNAUD A.E., DERRIENNIC M., BOURHIS J.H., COURTIAU A.L.
Antibiothérapie systémique prophylactique par ceftriaxone seule chez les malades traités en environnement protégé.
Press. Med., 1987, 16:1737-1740.

35. PETTERSON F.S., BUKNER C.D., CLIFT R.A., NELSON N., COUNTS G.W., MEYERS J.D., THOMAS E.D.
The effect of laminar air flow isolation and prophylactic system antibiotics on the incidence of septicemia in patients undergoing marrow transplantation.
XXIst congress of the Society of Haematology (Sydney 1986). Abs. OP. TU. 303.

36. BODEY G.P., ROSENBAUM B.
Effect of prophylactic measures on the microbial flora of patients in protected environment units.
Medecine, 1974, 53,3: 209-227.

37. KURRLE E., BHADURI S., HEIMPEL H., HOELZER D., KRIEGER D., VANEK E. KUBANEK B.
The efficiency of strict reverse isolation and antimicrobial decontamination in remission induction therapy of acute leukemia.
Blut, 1980, 40: 187-195.

38. RODRIGUEZ V., BODEY G.P., FREIREICH E., Mc CREDIE K.B., and al.
Randomized trial of protected environment-prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia.
Medecine, 1974, 57, 3: 253-266.

39. LEVINE A.S., SIEGEL S.E., SCHREIBER A.D., HAUSER J., and al.
Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia.
N. Eng. J. Med., 1973, 288, 10: 477-483.

40. YATES J.W., HOLLAND J.F.
A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute leukemia patients.

Cancer, 1973, 32: 1490-1498.

41. ROSENBAUM M., VILMER E., FAUCHERE J.L.

Contrôle bactériologique des infections bactériennes chez 32 enfants atteints de leucémie aiguë en période d'aplasie et bénéficiant ou non d'une décontamination digestive.
Méd. Mal. Inf., 1985, 4 : 151-155.

42. NAUSSEF W.M., MAKI D.G.

A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia.
N. Eng. J. Med., 1981, 448-453.

43. LOHNER D., DEBUSSCHER L., PREVOST J.M., KLATERSKY J.

Comparative randomized study of protected environment plus oral antibiotics versus oral antibiotics alone in neutropenic patients.
Cancer Treatment Reports, 1979, 63, 3: 363-368.

44. DEKKER A.W., VERDONCK L.F., ROZENBERG-ARSKA M.

Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective environment.
Bone Marrow Transplantation, 1994, 14: 89-93.

45. STORRING R.A., JAMESON B., et al.

Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non lymphoblastic leukemia.
Lancet , 1977 , 837-840.

46. DE VRIES-HOSPERS H.G., SLEIJFER D.T., MULDER N.H., VAN DER WAAIJ D. and al.

Bacteriological aspects of selective decontamination of the digestive tract as a method of infection prevention in granulocytopenic patient.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981: 813-820.

47. GUIOT H.F.L., VAN FURTH R.

Partial antibiotic decontamination.
British Medical Journal, 1977, 1: 800-802.

48. GUALTIERI R.J., DONOWITZ G.R., KAISER D.L., HESS C.E., SANDE M.A.

Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies.
Am. J. Med., 1983, 74: 934-940.

49. KERSUN L.S., PROPERT K.J., LAUTENBACH E., BUNIN N., DEMICHELE A.

Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis.
Pediatric Blood Cancer, 2005, 45 : 162-169.

50. HEIMDAHL A., GAHRTON G., GROTH C.G., LUNDGREN G., and al.

Selective decontamination of alimentary tract microbial flora in patients treated with bone marrow transplantation.
Scand. J. Infec. Dis., 1984, 16 : 51-60.

51. MENICHETTI F., FELICINI R., BUCANEVE G., AVERSA F., and al.

Norfloxacin prophylaxis for neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation, 1989, 4 : 489-492.

52. GIULIANO M., PANTOSTI A., GENTILE G., VENDITTI M., ARCESE W., MARTINO P.

Effects on oral and intestinal microfloras of norfloxacin and pefloxacin for selective decontamination in bone marrow transplantation patients.
Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 1989, 33, 10 : 1709-1713.

53. GLASMACHER A., MOLITOR E., HAHN C., BOMBA K., et al.

Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukemia.
Leukemia, 1998, 12 : 1338-1343.

54. GLASMACHER A., HAHN C., MOLITOR E., SAUERBRUCH T., SCHMIDT-WOLF I.G., MARKLEIN G.
Fungal surveillance cultures during antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukemia.
Mycoses, 1999, 42 (5-6) : 395-402.
55. BOW E.J., LAVERDIERE M., LUSSIER N., ROSTEIN C., CHEANG M.S., IOANNOU S.
Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta-analysis of randomized-controlled clinical trials.
Cancer, 2002, 94 (12) :3230-3246.
56. YOUNG G.A., BOSLY A., GIBBS D.L., DURRANT S.
A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis with leukemia. Antifungal prophylaxis study group.
Eur. J. Cancer, 1999, 35 (8) : 1208-1213.
57. LELEUX A., SNOECK J., GERAIN P., VAN DER AUWERA P. DANEAU D., MEUNIER F.
Prévention par la péfloxacin des infections chez les malades cancéreux granulocytopéniques.
Presse Med., 1989, 18, 1 :21-24.
58. KARP J.E., et al.
Oral norfloxacin for prevention of Gram-negative infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia.
Ann. Int. Med, 1987, 106:1-7.
59. RIBEN P.D., LOUIE T.J., LANK B.A., KORNACHUK E., GURWITH M.J., HARDING K.M., RONALD A.R.
Reduction in mortality from Gram-negative sepsis in neutropenic patients receiving Trimethoprim/sulfamethoxazole therapy.
Cancer, 1983, 51: 1587-1592.
60. LANGE B., HALPERN S., GALE G., KRAMER S.
Trimethoprim-sulfamethoxazole and nystatin prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia.
Eur. Paediatr. Oncol.,1984, 1 : 231-238.
61. HARGADON M.T., YOUNG V.M., SCHIMPFF S.C., WADE J.C., MINAH G.E.
Selective suppression of alimentary tract microbial flora as prophylaxis during granulocytopenia. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 1981, 20, 5: 620-624.
62. STORRING R.A., Mc ELWAIN T.J., JAMESON B., WILTSHAW E.
Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukemia.
Lancet, 1977, 837-840.
63. VAN DER WAAIJ D., ABERSON J., THIJM H.A., WELLING G.W.
The screening of four aminoglycosides in the selective decontamination of the digestive tract in mice.
Infection 10, 1982, 1:35-40.
64. WADE J.C., SCHIMPFF S.C., HARGADON M.T., FORTNER C.L. and al.
A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infection in acute leukemia.
N. Eng. J. Med., 1981, 304,18: 1058-1062.
65. PIZZO P.A., ROBICHAUD K.J., EDWARDS B.K., SCHUMAKER C., KRAMER B.S., JOHNSON A.
Oral antibiotic prophylaxis in patients with cancer: a double-blind randomized placebo-controlled trial.
J. Pediatr., 1983, 102, 1: 125-133
66. BODEY G.P.
Oral antibiotic prophylaxis in protected environment units : effect of nonabsorbable and absorbable antibiotics on the fecal flora.

Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 1972, 1,4: 343-347.

67. MURRAY B.E., RENSIMER E.R., DUPONT H.L.

Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole.

N. Eng. J. Med., 1982, 306, 3,130:135.

68. WILSON J.M., GUINEY D.

Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia.

N. Eng.J. Med., 1982, 306,1:16-20.

69. ROZENBERG-ARSKA M., DEKKER A.W., 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, 152 : 104-107.

70. CHASTAGNER P., HARTMANN O., TANCREDE C., KALIFA C., PATTE C., FLAMANT F., LEMERLE J.

Role of parenteral antibiotherapy on the fecal flora : a study in children treated with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation.

Bone marrow Transplantation, 1989, 4: 393-398.

71. PATRICK C.C.

Use of fluoroquinolones as prophylactic agents with neutropenia.

Pediatr. Infect. Dis. J., 1997, 16 : 135-139.



ANNEXES

ANNEXE 1

stade	I	II	III	IV	V	VI
TdT	<i>oui</i>	oui	oui	oui	non	non
HLA-DR	oui	oui	oui	oui	oui	oui
CD 19	non	oui	oui	oui	oui	oui
CD 10	non	non	oui	oui	oui	oui/non
CD 20	non	non	non	oui	oui	oui
Ig ic	non	non	non	non	oui	non
Ig s	non	non	non	non	non	oui

Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastiques d'après Foon selon Nadler.

LAM 0	indifférenciée
LAM 1	myéloblastique sans différenciation
LAM 2	myéloblastique avec différenciation
LAM 3	promyélocytaire
LAM 4	myélomonocytaire
LAM 4 Eo	myélomonocytaire avec précurseurs éosinophiles médullaires anormaux
LAM 5A	monoblastique sans différenciation
LAM 5B	monoblastique avec différenciation
LAM 6	érythroblastique
LAM 7	mégacaryocytaire

Classification FAB des leucémies aiguës myéloblastiques

ANNEXE 2

TESTS DE DECONTAMINATION ou COPROCULTURE QUANTITATIVE

OBJET

Ce document explicite la mise en culture et l'interprétation des coprocultures quantitatives ou tests de décontamination. Cette analyse recherche les bactéries pathogènes spécifiques ou opportunistes éventuellement présentes dans le tube digestif de personnes immunodéprimées hospitalisées en secteur protégé, et ce afin d'éviter une infection généralisée à point de départ intestinal.

1. Méthodologie

1.1. Selles solides

- ❑ le pot stérile est taré sur la balance
- ❑ 1 g de la selle est pesé dans le pot stérile
- ❑ **1^{ère} dilution à 10^3**

- les 10 ml d'eau distillée contenues dans le tube en verre sont versés dans le pot stérile contenant 1 g de selles
- le pot est vortexé pour homogénéiser
- à partir de cet homogénéisât, on ensemence :
 - une Gélose au pourpre de Bromocrésol (BCP) : pour la détection et l'isolement des entérobactéries
 - une Gélose au Negram (GN) pour la détection et l'isolement des bactéries à Gram positif
 - Une gélose Sabouraud : pour la détection et l'isolement des champignons
 - Gélose au cetrimide : Pour l'isolement du *Pseudomonas aeruginosa*

□ 2^{ème} dilution à 10⁵

- on prélève une ose stérile de l'homogénéisât que l'on dilue dans le tube contenant 1 ml
- d'eau distillée
- à partir de cette nouvelle dilution, on ensemence :
 - une GN
 - Une gélose CPS (Milieu chromogène pour isoler, et identifier E. coli, Proteus et Entérocoques)

Toutes les boîtes sont incubées à l'étuve à 37°C et examinées après 24 et 48h

1.2. Selles liquides

- un canal de pastette de la selle est prélevé et dilué dans le tube de 10 ml d'eau distillée
- le tube est vortexé pour homogénéiser. La suite des opérations est identique à celle des selles solides.

*

2. LECTURE DES TESTS ET INTERPRETATION

Les identifications complètes et les antibiogrammes sont réalisés **une fois tous les mois**

2.1..Sur la CPS

Les colonies sont comptées ; du fait de la dilution, le nombre de bactéries est multiplié par 10⁵

Sur chaque type de colonies, une identification et un antibiogramme sont réalisés.

2.2 Sur la BCP

Les colonies sont comptées ; du fait de la dilution, le nombre de bactéries est multiplié par 10³

Sur chaque type de colonies, une identification et un antibiogramme sont réalisés, si elles sont différentes de celles isolées sur la CPS.

(Les germes isolés sur ce milieu sont essentiellement des BGN et des staphylocoques)

2.3. Sur les GN

Les colonies sont comptées ; du fait de la dilution, le nombre de bactéries est multiplié par 10^3 ou par 10^5

(Les germes isolés sur ce milieu sont essentiellement des streptocoques et des staphylocoques)

Sur chaque type de colonies, une identification et un antibiogramme sont réalisés, si elles sont différentes de celles isolées sur la BCP

2.4. Sur le Sabouraud

Les colonies sont comptées ; du fait de la dilution, le nombre de bactéries est multiplié par 10^3

Les boîtes pour lesquelles une pousse est observée sont envoyées en mycologie pour identification

2.5. Sur la gélose cétrimide

Les colonies sont comptées ; du fait de la dilution, le nombre de bactéries est multiplié par 10^3

Les colonies de BGN qui poussent peuvent être des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* ce qui permet une détection plus précoce que à partir des milieux non sélectifs : une identification et un antibiogramme sont réalisés à partir des colonies de BGN pour lesquelles l'oxydase est positive

.3 CONSERVATION

- ❑ les boîtes négatives sont éliminées après 48h d'incubation

- ❑ le prélèvement est conservé une semaine
- ❑ les milieux de Chapman, GN, GS, cétrimide, CPS, BCP positives sont conservées 72h
- ❑ les tubes pour la recherche de coagulase sont jetés après lecture
- ❑ les boîtes d'antibiogramme sont conservées une semaine (quand ceux-ci sont réalisés sur milieu gélose)
- ❑ les Kligler sont gardés environ un mois

LISTE DES ABREVIATIONS

DDT : décontamination digestive totale

DDP : décontamination digestive partielle

LA : leucémie aiguë

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

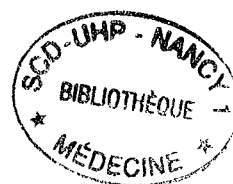
IV : intraveineux

BGN : bacille à Gram négatif

Cocci à Gram + : cocci à Gram positif

BCP : pourpre de bromocrésol

NG : gélose au Négram



VU

NANCY, le **9 septembre 2005**

Le Président de Thèse

NANCY, le **4 octobre 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. CHASTAGNER

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **11 octobre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Notre étude a pour but de mettre en évidence l'évolution de la flore fécale et des épisodes infectieux, notamment à point de départ digestif, dans une population d'enfants recevant la phase d'induction thérapeutique d'une leucémie aiguë dans le service d'onco-hématologie du CHU de Nancy de janvier 1995 à mai 2005. Elle a été motivée par le fait du changement des mesures de prévention vis-à-vis des infections réalisé depuis le mois de mai 2004, pour la population des leucémies aiguës lymphoblastiques : une décontamination digestive partielle par gentamicine et amphotéricine B orales, associée à un isolement protecteur et une alimentation pauvre en germes, a remplacé la décontamination digestive totale associée à un isolement et une alimentation « stériles ». Le but de ce changement était de restreindre le coût de la prise en charge de la séquence la plus onéreuse : le traitement d'induction. Le taux de décontamination sous DDT est de 99% et sous DDP de 82% (respectivement pour les germes bactériens et les bacilles à Gram négatif (BGN)). Dans les deux modes de prise en charge, la mortalité d'origine infectieuse est nulle et aucune translocation de BGN n'a été constatée. Une translocation de levures a été observée dans le groupe de la DDP. L'émergence d'un germe résistant à la gentamicine dans le groupe de la DDP nous incite à la plus grande prudence et entraîne la nécessité d'un suivi bactériologique hebdomadaire des selles pour surveiller l'efficacité de la prophylaxie et permettre une adaptation de celle-ci à l'antibiogramme des BGN identifiés.

TITRE EN ANGLAIS

Role of the type of digestive decontamination on the occurrence of febrile episodes during the induction treatment of acute leukaemias.
Retrospective study about 145 cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2005

MOTS CLEFS:

Décontamination digestive, Leucémies aiguës, enfants, infections.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
