

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 6 septembre 2019 à Poitiers
par Madame Fanny Blavet

**Etude descriptive d'une population d'oncologie pédiatrique traitée par
Daptomycine dans un contexte de sepsis à cocci Gram positif au CHU
de Poitiers**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres : - Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA
 - Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS
 - Madame le Docteur Mélanie CATROUX

Directeur de thèse : Madame le Docteur Chrystelle DUPRAZ

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 6 septembre 2019 à Poitiers
par **Madame Fanny Blavet**

**Etude descriptive d'une population d'oncologie pédiatrique traitée par
Daptomycine dans un contexte de sepsis à cocci Gram positif au CHU
de Poitiers**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres :
- Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA
- Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS
- Madame le Docteur Mélanie CATROUX

Directeur de thèse : Madame le Docteur Chrystelle DUPRAZ

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (retraite 09/2019)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUOIA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (retraite 09/2019)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORJOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (retraite 09/2019)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (en mission 1 an)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (en mission 1 an)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (pas avant janvier 2019)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements.

A Madame le Docteur Chrystelle Dupraz,

Tout d'abord je te remercie de m'avoir accompagné dans mes tous premiers pas, de m'avoir formé et rassuré pour toutes ces premières fois en tant qu'interne. Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse qui je l'espère, inaugure un grand projet, et merci de ta disponibilité pour les relectures qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

A Monsieur le Professeur Millot,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Messieurs les Professeurs Christophe Burucoa, Antoine Dupuis et Madame le Docteur Mélanie Catroux,

En tant que membres du jury de ma soutenance de thèse, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez également assurés de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Karine Beuzit,

Je te remercie d'avoir pris le temps de m'informer des dernières prescriptions de Daptomycine et ainsi d'avoir pu me permettre d'avoir un recueil de données optimal. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Anthony Michaud,

Je te remercie d'avoir pris le temps de relire ce travail et de me permettre ainsi d'être plus exacte dans mes propos. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagné et fait grandir au cours de ces 8 semestres. Chacun d'entre vous m'a apporté et m'a permis de m'épanouir au sein de cette magnifique spécialité qu'est la pédiatrie. Merci aux équipes de la PMI des Deux sèvres et du CAMSP pour m'avoir fait découvrir un autre monde, « hors les murs » de l'hôpital.

Une pensée particulière pour les services d'oncologie pédiatrique, où j'étais encore un « bébé » docteur, de réanimation néonatale et pédiatrique, pour votre confiance et nos « paillettes », et pour les services de pédiatrie de Saintes, qui m'ont fait me sentir « comme à la maison », merci de m'accueillir pour ces prochaines années.

Enfin, merci à mes supers co internes, chefs et à tout le service d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatrique du CHU d'Angers de m'avoir accueilli et tant appris pour ce dernier semestre.

A ma famille,

Ma « petite » sœur, Ju, merci de m'avoir supporté toutes ces premières années dans notre chez nous à Amiens, mes sauts d'humeur, mes poussées de stress. Et merci d'avoir été la si loin en distance par la suite, mais si proche en même temps. Nos week end à Poitiers, puis La Rochelle et enfin Angers auront été une vraie bouffée d'air frais !

Maman, merci de m'avoir accompagné pendant ces si longues années, et d'avoir pu me rassurer en toutes circonstances (je ne compte plus les heures passées au téléphone, et nos débriefs post gardes). Je pense au fond que mon envie de devenir pédiatre n'est pas sans rapport avec tous les loulous qui ont grandi à la maison du fait de ton métier !

Merci à vous deux de m'avoir accompagné dans mes projets, merci pour tout !

Mamie et Tata, merci pour vos encouragements, d'avoir cru en moi bien plus que je ne pouvais le faire moi-même.

Je serais de retour chez nous d'ici quelques courtes années.

A Papa, j'espère que tu serais fier de moi.

A mes grands-pères et grands-mères, et à ceux qui ne sont plus avec nous mais auxquels je pense bien souvent.

A mes amis,

Amies d'enfance, Momo et Dory. Cela fait tant d'années maintenant, quelle chance de vous avoir toujours à mes côtés ! Nos conversations étranges à toutes heures du jour et de la nuit, et nos soirées auront été de vrais « moments de vie » au cours de ces longues années.

Amie d'adolescence, Nono, merci de m'avoir encouragé dans les moments difficiles, même de loin. Même si l'on ne se voit pas souvent, chacun des moments passés ensemble nous fait rattraper le temps. Nos voyages auront été ma bouffée d'oxygène, vivement les suivants !!

Mes amiénois, Caro et Jérèm, mes plus belles rencontres de ces années passées à Amiens. Merci de votre soutien, pour nos weekend end improvisés à la découverte de nouvelles villes / nouveau pays. On n'a pas encore tout rayé sur la liste, je compte sur vous !

A Sarah, tu m'avais prévenu que cela serait difficile ! Et bien maintenant c'est fait, merci de tes encouragements !!

A mes rencontres au cours de cet internat,

Hélène, un premier semestre ensemble, et une belle amitié par la suite ! Un grand merci aussi pour avoir pu m'accueillir si souvent au cours de ces derniers mois, pour nos soirées « papotages » et ce voyage que nous avons enfin réussi à faire !!

Noémie, à notre collocation qui aura été une grande aventure, je suis si contente d'avoir eu cette occasion de partager ces 6 mois avec toi ! Et puis nos weekend end en bord de mer, ton petit loulou... j'attends nos futurs week end avec impatience !!

Audrey, ma belle découverte de Saintes ! Merci pour ce semestre et pour les mois qui ont suivi, aussi beaucoup de « papotages » à venir !!

Un grand merci à mes loulous de la « Team réa », Victor (tu as la palme pour m'avoir supporté autant de semestres !!), Mathilde et Juliette. Ce semestre n'aurait sûrement pas été le même sans vous !

Et merci à tous mes co internes, j'ai eu la chance d'avoir à chaque fois de super équipes !

Abréviations.

CMI : concentration minimal inhibitrice

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CPK : créatinine phospho kinase

GDS : gaz du sang

HAD : hospitalisation à domicile

PAC : porth à cath®

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RNCE : Registre National des Cancers de l'enfant

RNHE : Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant

RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'enfant

Plan.

Composition du Jury	1
Composition du Jury	3
1.1 Particularités des cancers pédiatriques.	14
1.1.1 Epidémiologie.	14
1.1.2 Conséquences à court terme.	19
1.1.3 Conséquences à long terme.	20
1.3 Microbiologie.	22
1.4 Prise en charge thérapeutique des bactériémies.	23
1.4.1 L'antibiothérapie « Gold standard »	23
1.4.2 De nouvelles perspectives thérapeutiques : la Daptomycine.....	24
2 Matériels et Méthodes.	26
2.1 Objectifs.	26
2.2 Type d'étude.....	26
2.3 Matériels.....	27
2.4 Population.	29
2.5 Méthodes.	30
3 Résultats.....	31
3.1 Population.	31
3.2 Caractéristiques de la population étudiée.	34
4 Discussion.	45
4.1 Objectif principal.....	45
4.2 Objectifs secondaires.....	50
5 Conclusion.	53
Annexes.	54
Bibliographie	59
Résumé	66
Abstract.....	67
Résumé	71

1. Introduction

1.1 Particularités des cancers pédiatriques.

1.1.1 Epidémiologie.

L'épidémiologie des cancers pédiatriques diffère de celle des cancers de l'adulte. En effet, les tumeurs les plus fréquentes chez l'adulte ne sont pas les mêmes chez l'enfant.

Toutes les données sur les cas de cancers de l'enfant en France sont répertoriées grâce à deux registres pédiatriques nationaux : Le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et le Registre National de Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) (depuis respectivement 1990 et 2000). Ces deux équipes sont fédérées au sein du Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) afin de répondre à leur mission commune de surveillance des cancers de l'enfant et de l'adolescent en France. Depuis 2011, ces registres prennent en compte les cas de cancers chez des enfants âgés de 0 à 17 ans, en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer. Les données épidémiologiques les plus récentes, disponibles via l'Institut National du Cancer, sont celles de 2014.

Figure 1: Répartition des cancers selon le type histologique et la localisation chez les enfants de 0 à 14 ans en France Métropolitaine (1) :

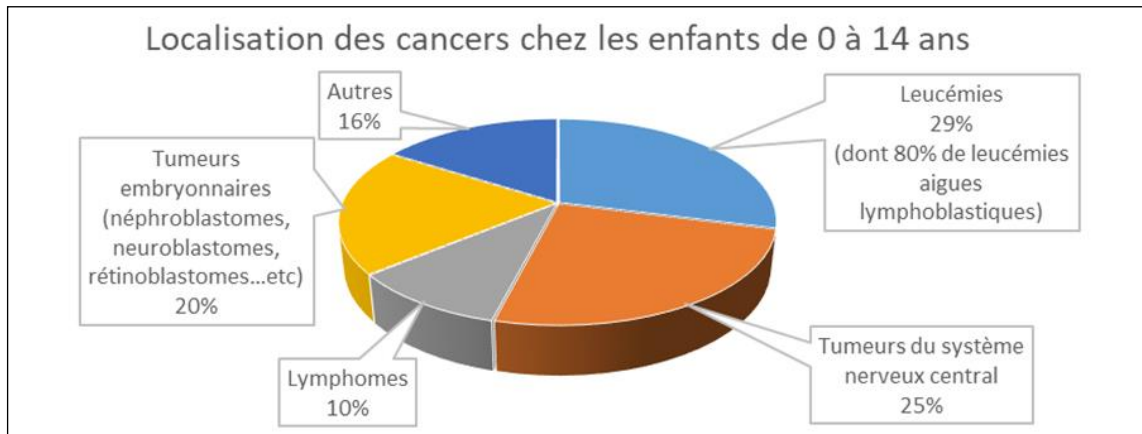
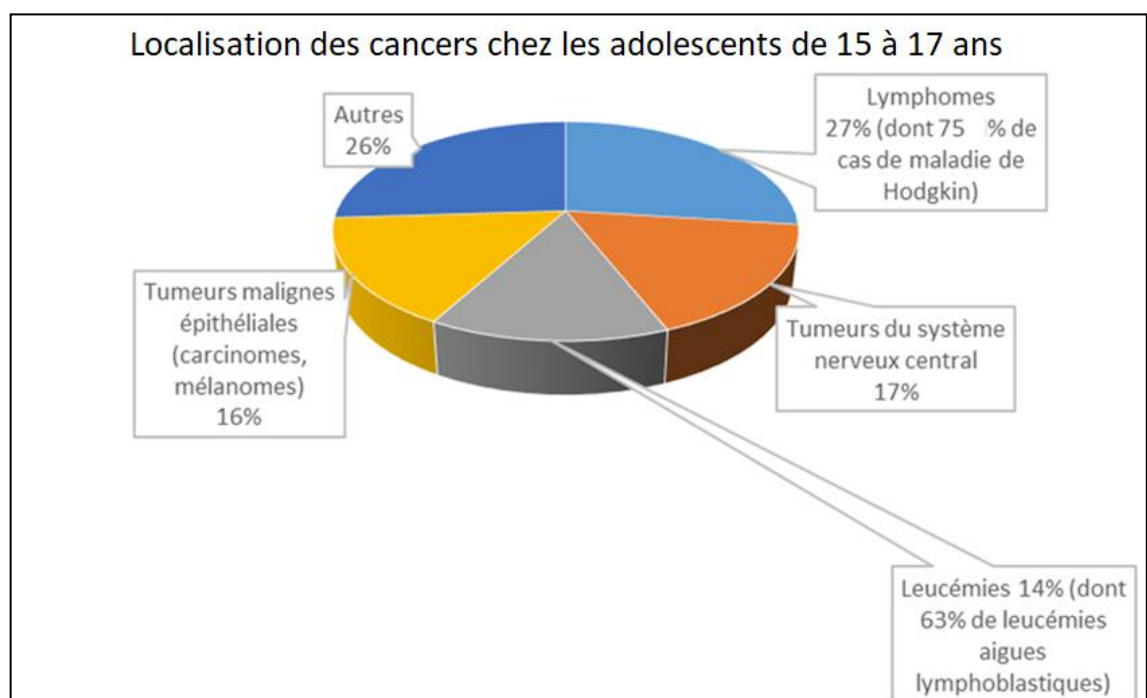


Figure 2 : Répartition des cancers selon le type histologique et la localisation chez les adolescents de 15 à 17 ans en France Métropolitaine (1) :



L'Institut National du Cancer a relevé l'incidence des cancers pédiatriques selon leur localisation entre 2010 et 2014, regroupé dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Incidence des cancers pédiatriques (0-14 ans) en France métropolitaine, par tranche d'âge et répartition en fréquence (2010-2014) (2)

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	514	28,9 %	35,7	71,5	38,3	29,4	44,0
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	184	10,3 %	1,1	7,5	13,8	27,1	15,7
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	442	24,9 %	38,9	46,0	37,2	31,8	37,9
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	142	8,0 %	72,8	21,7	3,4	1,5	12,1
V. Rétinoblastomes	48	2,7 %	25,8	8,2	0,5	0,0	4,0
VI. Tumeurs rénales	98	5,5 %	18,1	18,0	5,7	1,3	8,3
VII. Tumeurs hépatiques	20	1,1 %	6,8	3,0	0,5	0,7	1,6
VIII. Tumeurs malignes osseuses	82	4,6 %	0,5	1,5	5,5	14,4	7,1
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	112	6,3 %	16,6	12,0	8,0	7,8	9,5
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	60	3,4 %	15,8	3,7	2,4	7,0	5,1
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	64	3,6 %	2,1	2,1	3,0	11,4	5,5
XII. Autres tumeurs malignes	4	0,2 %	2,1	0,6	0,2	0,1	0,4
Total 2010-2014 hors Histiocytose à cellules de Langerhans	1770	99,6 %	236,3	195,8	118,3	132,5	151,3
Histiocytose à cellules de Langerhans	8	0,4 %	3,7	1,3	0,1	0,0	0,6
Total 2010-2014	1 778	100 %	240,0	197,1	118,4	132,5	151,9

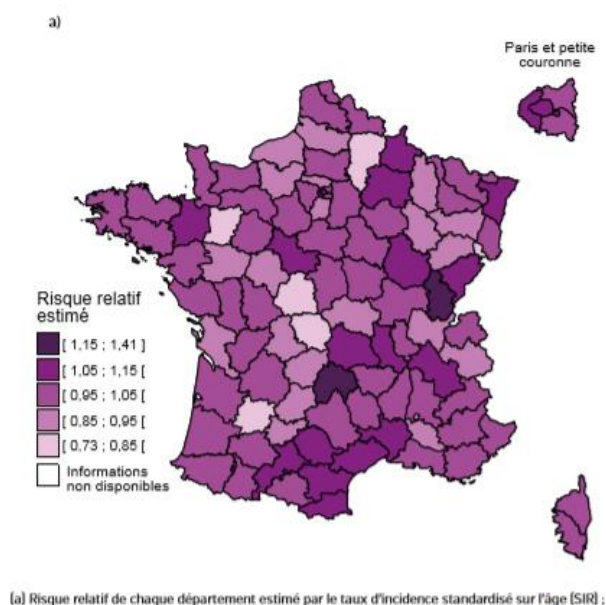
ICCC: International classification of childhood cancer.

Sources: Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2010-2014

D'après le RNCE, l'incidence des cancers reste stable depuis 2000. Il serait dénombré 1700 nouveaux cas de cancers en moyenne par an chez les enfants de moins 15 ans, contre 450 chez les adolescents entre 15 et 17 ans (3).

En ce qui concerne la répartition géographique des cas de cancers en France métropolitaine, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de l'incidence des cancers de l'enfant à l'échelle départementale. On retrouve une moyenne de 270 cas par département environ (Figure 1) (2)

Figure 3 : Risque relatif de cancer de l'enfant dans les départements métropolitains français entre 2000 et 2014 (2)



Par ailleurs, il a été noté une augmentation significative de la survie à 5 ans pour l'ensemble des cancers de l'enfant sur la période de 2000 à 2014 (81% vs 83%) et la survie globale a été estimée à 92% à 1 an et à 82% à 5 ans (tous types de cancers et âges confondus) (tableau 2 et 3)

Tableau 2 : Taux de survie à 5 ans des enfants (0-14 ans) atteints d'un cancer par tranche d'âge (2000-2014, France métropolitaine) (2).

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Survie à 5 ans (%)				
	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	58,9 [53,9-63,6]	89,2 [88,0-90,2]	88,4 [86,9-89,7]	79,6 [77,5-81,6]	85,1 [84,3-86,0]
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	91,7 [53,9-98,8]	92,2 [88,7-94,7]	94,1 [92,3-95,5]	94,1 [92,8-95,2]	93,9 [92,9-94,7]
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	61,8 [56,9-66,2]	70,8 [68,7-72,8]	71,2 [69,1-73,1]	80,7 [78,7-82,5]	73,0 [71,9-74,1]
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	90,1 [87,8-92,0]	66,6 [63,4-69,5]	62,3 [55,2-68,6]	66,5 [53,8-76,5]	75,2 [73,2-77,0]
V. Rétinoblastomes	99,4 [97,5-99,8]	98,9 [97,0-99,6]	100	100	99,1 [98,1-99,6]
VI. Tumeurs rénales	88,4 [83,2-92,1]	94,1 [92,3-95,5]	92,9 [89,2-95,3]	86,7 [75,1-93,1]	92,7 [91,2-94,0]
VII. Tumeurs hépatiques	87,9 [77,2-93,7]	86,4 [79,0-91,3]	71,8 [49,4-85,6]	58,9 [40,2-73,6]	81,4 [76,0-85,8]
VIII. Tumeurs malignes osseuses	80,0 [20,4-96,9]	71,6 [59,0-80,9]	74,7 [69,6-79,0]	72,7 [69,2-75,9]	73,2 [70,5-75,7]
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	70,1 [62,6-76,4]	73,9 [69,7-77,6]	73,4 [68,9-77,4]	68,1 [63,6-72,2]	71,6 [69,3-73,8]
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	90,9 [86,4-94,0]	95,8 [91,8-97,9]	96,1 [91,0-98,4]	92,8 [89,7-95,0]	93,5 [91,7-94,9]
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	96,6 [77,9-99,5]	85,6 [75,5-91,8]	92,9 [87,8-95,9]	93,3 [90,8-95,2]	92,6 [90,6-94,2]
XII. Autres tumeurs malignes	90,0 [47,3-98,5]	78,6 [58,4-89,8]	87,5 [38,7-98,1]	56,3 [20,9-80,9]	77,9 [64,3-86,8]
Total	80,6 [79,0-82,1]	82,4 [81,6-83,2]	81,6 [80,6-82,5]	83,0 [82,1-83,9]	82,2 [81,7-82,6]

ICCC : International classification of childhood cancer.

Sources : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, Date de point au 14/01/2016

Tableau 3 : Taux de survie à 5 ans des enfants (0-14 ans) atteints d'un cancer par période (2000-2014, France métropolitaine) (2).

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Survie à 5 ans (%)	
	2000-2006	2007-2014
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	84,0 [82,7-85,2]	86,4 [85,2-87,5]
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	93,0 [91,5-94,2]	94,8 [93,5-95,9]
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	71,5 [69,8-73,1]	74,5 [72,9-76,0]
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	73,3 [70,4-75,9]	77,2 [74,4-79,7]
V. Rétinoblastomes	98,6 [96,6-99,4]	99,7 [98,2-100]
VI. Tumeurs rénales	92,3 [90,0-94,1]	93,0 [90,9-94,7]
VII. Tumeurs hépatiques	82,6 [74,4-88,4]	80,0 [71,9-86,0]
VIII. Tumeurs malignes osseuses	74,8 [71,0-78,2]	71,6 [67,4-75,3]
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	71,1 [67,7-74,2]	72,4 [69,1-75,5]
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	92,4 [89,6-94,4]	94,7 [92,1-96,4]
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	92,3 [89,1-94,6]	92,7 [89,6-94,9]
XII. Autres tumeurs malignes	63,8 [40,4-80,0]	88,1 [71,4-95,4]
Total	81,3 [80,6-82,0]	83,1 [82,4-83,7]

ICCC : International classification of childhood cancer.

Sources : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant. Date de point au 14/01/2016

En ce qui concerne les adolescents, la survie globale sur la période de 2000 à 2014 a été estimée à 94.5% à 1 an et à 81.8% à 5 ans (1).

Actuellement, 47 centres assurent le diagnostic, le traitement et le suivi des cancers des enfants et adolescents (2).

1.1.2 Conséquences à court terme.

La prise en charge d'un cancer débute tout d'abord pour les enfants, comme chez l'adulte, par l'annonce diagnostic avec l'explication du Plan Personnalisé de Soin. En fonction de l'âge de l'enfant, l'annonce du diagnostic peut se faire dans un premier temps aux parents seuls, puis ensuite avec leur enfant, en employant des termes adaptés à son âge. Celle-ci comprend l'évocation du diagnostic, les traitements envisagés ainsi que les soins de support (nutrition et diététique, kinésithérapie, prise en charge psychologique, etc).

Ce diagnostic implique une prise en charge longue et difficile, avec de nombreuses hospitalisations (complètes ou de jour).

La prise en charge thérapeutique (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, thérapies ciblées) est susceptible d'entraîner de nombreux effets secondaires plus ou moins graves, immédiats (nausées, vomissements, constipation, cystite hémorragique, encéphalopathie, mucite, etc) ou retardés (alopécie, toxicité cardiaque, rénale, hépatique, pulmonaire, auditive, neuropathies périphériques, troubles de la fertilité, etc).

Les enfants sont éloignés de leur environnement familial, ils sont également déscolarisés dans un premier temps, l'objectif étant de maintenir si possible une scolarisation adaptée en milieu hospitalier ou au domicile via l'Assistance Pédagogique à Domicile.

Tous ces facteurs sont sources de questionnements et d'angoisses pour l'enfant comme pour ses proches, et ont un impact psychique. Pour cela il est indispensable de pouvoir leur proposer, dès le début de la prise en charge, un soutien psychologique.

C'est dans ce contexte que le plan cancer 2014-2019 (3^e plan cancer) a défini des objectifs afin d'améliorer la prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancers (4).

1.1.3 Conséquences à long terme.

Au-delà de la prise en charge initiale, se pose également la question des conséquences à long terme de la maladie et des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Tout d'abord, il existe une toxicité cardiaque liée aux chimiothérapies (notamment les anthracyclines), entraînant une insuffisance cardiaque par cardiomyopathie restrictive, facteur de morbidité important. Le suivi cardiologique est donc nécessaire avant la réalisation de la chimiothérapie mais également après le traitement.

On note aussi une toxicité auditive liée aux chimiothérapies (cisplatine) nécessitant un suivi ORL avec audiogramme avant la chimiothérapie et dans le cadre du suivi après le traitement.

D'autres traitements (notamment la radiothérapie) peuvent avoir un retentissement sur les sécrétions hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou les gonades, pouvant ainsi entraîner, par exemple, un retard de croissance ou un retard pubertaire. Pour cette raison, il est indispensable de surveiller régulièrement la croissance staturo pondérale ainsi que l'apparition des signes pubertaires chez les enfants en âge de développer leur puberté. Par ailleurs, les thérapeutiques peuvent être à l'origine d'une altération qualitative ou quantitative de la gamétogénèse ou du fonctionnement des ovaires ou des testicules, entraînant alors des troubles de la fertilité.

Malgré leur âge, il reste indispensable d'aborder dès le début de la prise en charge la question de la préservation de la fertilité.

Le retentissement psychologique est également non négligeable, et il faut pouvoir accompagner l'enfant et ses proches dans les suites de la prise en charge. Les enfants peuvent être confrontés aux questionnements de leurs camarades de classe, de leur entourage. L'aspect esthétique des traitements est aussi une conséquence non négligeable, notamment chez les enfants ayant dû subir une chirurgie d'amputation dans la cadre d'une tumeur osseuse, ou encore les cicatrices de chirurgie ou de l'accès veineux central.

Enfin, ces thérapeutiques exposent aussi à un risque de cancers secondaires.

Une étude américaine et canadienne a étudié les effets à long terme des cancers pédiatriques (5). Une étude française est actuellement en cours (6) afin d'étudier de manière rétrospective, les conséquences à long terme du cancer et de ses traitements, tant sur le plan de l'état de santé que du plan social.

1.2 Définitions.

L'immunodépression se définit comme un déficit du système immunitaire, qui peut être de plusieurs origines. Il peut être primitif (ou inné) ou bien secondaire (ou acquis). Les étiologies des déficits immunitaires secondaires sont : infectieuses, liées à une hémopathie ou bien encore iatrogènes (corticothérapie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur). Les patients traités pour une tumeur solide ou une hémopathie sont à risque, du fait de leur pathologie et de leur traitement d'être en aplasie.

L'aplasie correspond à une insuffisance médullaire, réalisant alors une pancytopenie (anémie, leucopénie, thrombopénie). Ces patients sont exposés à un risque infectieux majeur et notamment bactérien (7).

1.3 Microbiologie.

Chez les patients atteints de cancer, particulièrement chez ceux en aplasie, la possibilité d'infection bactérienne à Gram positif est vaste avec des germes opportunistes (de la peau, du tube digestif), mais surtout de germes pathogènes (tel que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) ou de germes habituellement commensaux, tel que *Staphylococcus epidermidis*. Il est donc primordial, via une antibiothérapie adaptée, de pouvoir couvrir initialement la majeure partie de ces germes.

Les principaux germes retrouvés lors des épisodes de bactériémies chez les patients atteints de cancer sont les bactéries à Gram positif avec, selon les études, un pourcentage de 49.1% à 76% lors des épisodes infectieux. On retrouve notamment des *Staphylococcus aureus*, des *Staphylococcus* à coagulase négative, des *Enterococcus sp.* (8). La proportion de bactéries à Gram négatif est moindre, mais reste importante avec selon les études, un pourcentage compris entre 14% à 43.5%. On retrouve principalement des infections à *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* ou encore des *Pseudomonas sp* (9–12).

Il existe plusieurs facteurs de risque de bactériémies chez les patients traités en oncologie. En premier lieu, l'immunodépression liée à la pathologie par exemple dans les hémopathies avec envahissement médullaire, mais également iatrogène, du fait des chimiothérapies, entraînant une neutropénie, facteurs de risque majeur d'infection. Les

accès veineux centraux et périphériques sont aussi une porte d'entrée cutanée bactérienne, avec un risque d'inoculation de germes commensaux pouvant devenir pathogènes dans le contexte d'immunodépression (13). C'est d'ailleurs pour cette raison que tout acte amenant à un risque d'effraction cutanée ou muqueuse est fortement déconseillé (par exemple la mesure de la glycémie capillaire avec auto piqueur). Selon une étude de *Thurman et al.* menée aux Etats Unis et publiée en 2017, le taux de mortalité d'infections liées aux soins dans cette population était de 6.98% (14).

1.4 Prise en charge thérapeutique des bactériémies.

L'émergence de résistance des Cocci Gram positif aux antibiotiques, en particulier les glycopeptides, et l'augmentation de leur incidence entraine la nécessité d'une réflexion sur la prise en charge thérapeutique : le choix de l'antibiotique, voire la nécessité de développer de nouvelles classes d'antibiotiques (15).

L'action des antibiotiques peut être soit bactéricide (entraînant la mort du germe) ou bactériostatique (affectant la croissance du germe) (16)(15). L'action bactéricide est privilégiée notamment dans les contextes d'aplasie fébrile, de méningite ou d'endocardite (17).

1.4.1 L'antibiothérapie « Gold standard »

Actuellement le traitement probabiliste de première intention des infections à *Staphylococcus sp.* repose sur l'utilisation d'un glycopeptide tel que la Vancomycine (18,19). Ce traitement couvre également une éventuelle résistance à la méticilline Or

cet antibiotique présente deux inconvénients principaux. Premièrement, on observe une augmentation de la CMI des *Staphylococcus sp.* aux glycopeptides avec une augmentation des échecs de traitement et du taux de morbi-mortalité (20). Il existe une relation entre la CMI et l'activité bactéricide de la Vancomycine (21) et ainsi qu'entre une CMI élevée et le risque d'échec du traitement (22–25). De plus, l'utilisation préférentielle de la Vancomycine est susceptible de favoriser la sélection de germes et entraîner des résistances (26).

Deuxièmement, son administration en continue nécessite une voie veineuse sûre ainsi qu'un contrôle régulier du taux sérique (vancocinémie) - afin d'adapter la posologie et éviter les échecs de traitement (27) - imposant aux enfants des gestes invasifs répétés.

1.4.2 De nouvelles perspectives thérapeutiques : la Daptomycine.

La Daptomycine est un antibiotique de la classe des lipopeptides présentant une activité bactéricide rapide contre les bactéries à Gram positif et agit sur toutes les phases de croissance de la bactérie (4). Cet antibiotique possède une AMM en pédiatrie pour l'enfant de 1 à 17 ans présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous. L'utilisation actuelle de la Daptomycine en pédiatrie se base sur des recommandations d'experts et son efficacité n'a pas été démontrée en pédiatrie dans le traitement des sepsis à *Staphylococcus sp.* Quelques études ont pu évaluer l'efficacité et la tolérance de façon rétrospective et démontrent la nécessité de réaliser des études prospectives visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la Daptomycine en pédiatrie afin d'étendre ses indications (28–30), notamment dans le traitement des sepsis à *Staphylococcus sp.* (31–

33). Des études évaluant la pharmacocinétique de la Daptomycine en pédiatrie ont pu démontrer des différences de clairance en fonction de l'âge (34) et également évaluer la tolérance en fonction de la posologie (35,36) ainsi qu'en comparaison à la Vancomycine (gold standard) dans le cadre de bactériémie à *Staphylococcus aureus* (37).

Chez l'adulte, la Daptomycine possède l'AMM dans le cadre des infections compliquées de la peau et des tissus mous, de l'endocardite infectieuse du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* et en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elle est associée à une endocardite du cœur droit ou à une infection cutanée de la peau et des tissus mous (38). Plusieurs études ont montré des résultats encourageants chez l'adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* avec neutropénie associée (39,40) mais aussi dans l'éradication d'autres germes résistants tels que les *Enterococcus sp.* résistants à la Vancomycine (41).

Le mode d'administration de la Daptomycine, avec une injection intraveineuse par jour et sans évaluation biologique des taux sériques, permet de diminuer le risque de reperfusion, le risque de diffusion du produit et ses complications (nécrose cutanée) et ainsi limiter les facteurs de stress d'un geste invasif et douloureux chez des enfants déjà éprouvés par les traitements et les hospitalisations multiples.

2 Matériels et Méthodes.

2.1 Objectifs.

L'objectif principal de l'étude est d'identifier une population cible en décrivant la population des patients d'oncologie pédiatrique ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Daptomycine dans le cadre d'une bactériémie à *Staphylococcus sp.* Le but est d'identifier les caractéristiques des patients traités par Daptomycine plutôt que par Vancomycine (gold standard) ou en relais de la Vancomycine en cas d'échec thérapeutique.

Les objectifs secondaires de ce travail sont présentés ci-dessous :

La description des effets secondaires en vue d'évaluer la tolérance clinique et biologique de la Daptomycine (élévation des CPK, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse, etc).

L'évaluation de la qualité de vie des patients par la description du type d'hospitalisation (en structure hospitalière ou en HAD), et du nombre de gestes invasifs (pose de voie veineuse périphérique).

2.2 Type d'étude.

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective et monocentrique (CHU de Poitiers) chez des enfants en cours de traitement pour une hémopathie maligne ou une tumeur solide, et traité par Daptomycine dans un contexte de sepsis à cocci Gram positif de type staphylocoque.

2.3 Matériels.

Le recueil des données a été effectué via les dossiers médicaux des patients, papiers et informatiques (via le logiciel Télémaque pour le dossier médical, et CyberLab MIPS pour les résultats biologiques). Une déclaration a été effectuée auprès de la CNIL le 17/01/19 et l'inscription au registre des traitements CNIL/RGPD du CHU de Poitiers a été effective 10/4/2019 (numéro d'inscription au registre : CHU86-R2019-04-03) (Annexe 1).

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Patients âgés de moins de 18 ans.
- En cours de traitement pour une hémopathie maligne ou une tumeur solide.
- Avec un flacon d'hémoculture positif à un cocci Gram positif en amas évoquant un *Staphylococcus sp.* associé à des signes cliniques de sepsis ou avec deux flacons d'hémocultures positifs à la même espèce de *Staphylococcus sp.* et présentant le même antibiogramme (avec ou sans sepsis associé).
- Ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Daptomycine (en 1^e ou 2^e ligne, et/ou en association avec un autre antibiotique).

Le recueil des données a été effectué pour des patients ayant présenté les critères d'inclusion pour la période de novembre 2015 à avril 2019.

Les données suivantes ont été recueillies pour tous les patients :

- Date de naissance, âge.
- Sexe.
- Données morphologiques : poids, taille, IMC.
- Type de pathologie : hémopathie maligne ou tumeur solide.
- Protocole thérapeutique, stade actuel de traitement, dernière chimiothérapie et type, greffé ou non.
- Date de début des signes cliniques, présence de fièvre ou non, avant ou après le début de l'aplasie, nombre de jours de fièvre après l'introduction de la Daptomycine, signes de sepsis ou non, fréquence cardiaque, pression artérielle, présence de marbrures ou non et localisation, présence d'extrémités froides et/ou cyanosées, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, présence d'une oligo anurie ou non, d'une toux, de selles liquides, d'une mucite, d'une anite, de lésion(s) cutanée(s), d'un syndrome méningé, d'une inflammation locale du PAC.
- Présence ou non d'effets indésirables suite à l'administration d'une antibiothérapie et description de ces effets indésirables.
- Données biologiques : NFS, bilan inflammatoire (CRP et nombre de jour avant la négativation depuis le début de l'épisode et depuis l'introduction de la Daptomycine, PCT), signes biologiques de sepsis (créatinémie, bilirubinémie), CPK.
- L'anémie était prise en compte pour un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, soit en dessous du seuil transfusionnel, au début ou au cours de l'événement.
- La thrombopénie était prise en compte pour un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l.

- Le taux de CRP pris en compte était le taux maximal au cours de l'événement.
- Dosages pharmacologiques : vanconcinémie.
- Examens complémentaires : réalisation ou non et résultats : virologie des selles, coprocultures, prélèvement local, radiographie de thorax, échographie abdominale, prélèvements locaux et nasopharyngés.
- Description des hémocultures : germes, localisation sur voie veineuse centrale ou périphérique, antibiogramme (CMI de la Daptomycine et Vancomycine) et durée de négativation des hémocultures totale et après introduction de la Daptomycine.
- Type d'antibiothérapie, durée.
- Nombre de jours d'hospitalisation et HAD ou non.
- Ablation de la voie veineuse centrale (PAC) ou non.

2.4 Population.

Nous avons recueillis les données de 14 patients ayant été traités par Daptomycine entre novembre 2015 et avril 2019 dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers.

Certains patients ont présenté plusieurs épisodes de bactériémie à *Staphylococcus sp.* sur cette période.

2.5 Méthodes.

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des patients et les données recueillies.

Les variables quantitatives ont été décrites par leurs moyennes et leurs valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages.

Les données ont été saisies sur un tableur Excel, permettant le calcul des moyennes, effectifs et pourcentages.

3 Résultats

3.1 Population.

Le recueil de données nous a permis d'identifier 14 patients d'oncologie pédiatrique au CHU de Poitiers ayant reçu une antibiothérapie par Daptomycine, dont un patient ayant été traité à 2 reprises par Daptomycine (soit 15 événements). Cependant, 2 événements n'ont pas été inclus pour les raisons suivantes :

- Absence de bactériémie et antibiothérapie par Daptomycine mise en place dans un contexte d'infection des parties molles.
- Une seule hémoculture positive sans signes cliniques de sepsis, hormis la fièvre (voir Figure 4).

L'âge moyen au moment de l'épisode était de 8.9 ans (2-16 ans), avec une répartition entre enfants traités pour une hémopathie maligne et une tumeur solide respectivement à 8 soit 61.5% et 5 soit 38.5%. 1 patient, du fait de son stade de traitement, ne bénéficiait que d'une chimiothérapie per os seule et 4 patients en association à une chimiothérapie intraveineuse du fait d'un traitement intensif (voir Tableau 4).

Aucun patient de cette population n'avait bénéficié d'une auto ni d'une allogreffe.

Figure 4 : Flow chart.

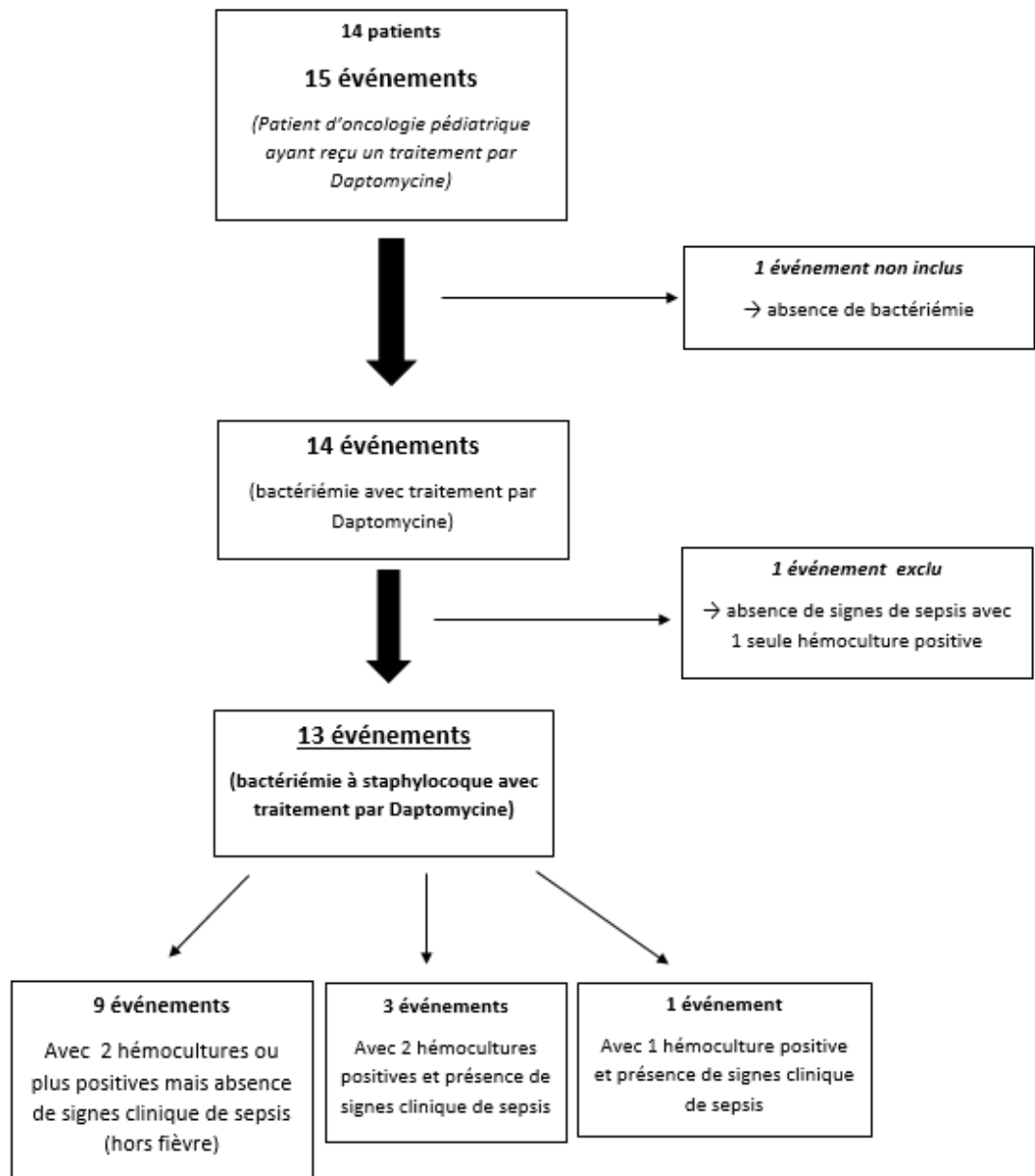


Tableau 4 : Population étudiée.

Age (moyenne, écarts)	8.5 ans (2 – 16 ans)
Sexe (nombre, pourcentage) N=13	
- Fille	4 (30.8%)
- Garçon	9 (69.2%)
Poids (moyenne, écarts)	31.6 kg (11.4 – 72.5 kg)
Pathologie (nombre, pourcentage) N=13	
- Hémopathie maligne	8 (61.5%)
- Tumeur solide	5 (38.5%)
Stade de traitement (nombre, pourcentage) N=13	
- Traitement intensif	12 (92.3%)
- Traitement d'entretien	1 (7.7%)

3.2 Caractéristiques de la population étudiée.

Une hyperthermie était retrouvée pour l'ensemble des événements recueillis. L'épisode (apparition de fièvre) débutait en moyenne 23.6 jours (2-112 jours) pour les patients avec hémopathies malignes vs 9.5 jours (2-25 jours) pour les patients avec tumeur solide après la dernière cure de chimiothérapie.

Parmi les signes de sepsis, il était retrouvé la présence de tachycardie pour 2 événements/13 (15.4%), une hypotension artérielle pour 1 événement/13 (7.7%), des signes d'hypoperfusion périphérique (marbrures, extrémités froides) pour 3 événements/13 (23.1%). Il y avait cependant de nombreuses données manquantes : pour 6 patients sur 13 (46%) en ce qui concerne la présence de tachycardie et de troubles neurologiques, pour 5 patients sur 13 (38.5%) pour l'existence d'une hypotension artérielle et pour 10 patients sur 13 (76.9%) pour les troubles respiratoires.

Concernant les signes cliniques, la présence d'une toux, d'une mucite ou d'une lésion cutanée était retrouvée pour 4 événements/13 (30.8%), alors qu'il était retrouvé la présence de selles liquides lors de 2 épisodes/13 (15.4%), d'une inflammation au pourtour de la voie centrale chez 3 patients/13 (23.1%) et une anite pour 1 événement/13 (7.7%). Il n'y avait pas de syndrome méningé pour l'ensemble de la population (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Caractéristiques clinique de la population étudiée.

	Hémopathie maligne	Tumeur solide	Total
Présence de fièvre (n, %)			
- oui	8 (61.5%)	5 (38.5%)	13 (100%)
- non	0	0	0
Nombre de jours entre la dernière chimiothérapie et le début de l'épisode (moyenne, écarts type)	23.6 j (2 – 112)	9.5 j (2 – 25)	17.5 j (2 - 112)
Présence de signes de sepsis (hors fièvre) (n, %) N=13	N=8	N=5	
Tachycardie			
- Oui	1 / 8 (12.5%)	1 / 5 (20%)	2/13 (15.4%)
- Non	4/8 (50%)	1 / 5 (20%)	5/13 (38.6%)
- NC	3 / 8 (37.5%)	3 / 5 (60%)	6/13 (46%)
Hypotension artérielle			
- Oui	1 / 8 (12.5%)	0 / 5	1/13 (7.7%)
- Non	5 / 8 (62.5%)	2 / 5 (40%)	7/13 (53.8%)
- NC	2 / 8 (25%)	3 / 5 (60%)	5/13 (38.5%)
Marbrures et/ou extrémités froides			
- Oui	3 / 8 (37.5%)	0	3/13 (23.1%)
- Non	5 / 8 (62.5%)	4 / 5 (80%)	9/13 (69.2%)
- NC	0	1 / 5 (20%)	1/13 (7.7%)
Troubles respiratoires			
- Oui	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
- Non	1 / 8 (12.5%)	1 / 5 (20%)	2/13 (15.4%)
- NC	6 / 8 (75%)	4 / 5 (80%)	10/13 (76.9%)

• Troubles neurologiques			
- Oui	0	0	0
- Non	5 / 8 (62.5%)	2 / 5 (40%)	7/13 (53.8%)
- NC	3 / 8 (37.5%)	3 / 5 (60%)	6/13 (46.2%)
• Oligo anurie			
- Oui	0	0	0
- Non	8 / 8 (100%)	4 / 5 (80%)	12/13 (92.3%)
- NC	0	1 / 5 (20%)	1/13 (7.7%)
Présence de signes cliniques (n, %)			
- Toux	4 / 8 (50%)	0	4/13 (30.8%)
- Selles liquides	2 / 8 (25%)	0	2/13 (15.4%)
- Mucite	3 / 8 (37.5%)	1 / 5 (20%)	4/13 (30.8%)
- Anite	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
- Lésion cutanée	2 / 8 (25%)	2 / 5 (40%)	4/13 (30.8%)
- Inflammation au pourtour de la voie centrale	1 / 8 (12.5%)	2 / 5 (40%)	3/13 (23.1%)
- Syndrome méningé	0	0	0

n : nombre ; % : pourcentage ; NC : non connu

La présence d'une neutropénie lors de l'épisode était retrouvée pour 10 événements/13 (76.9%), dont 7/8 (87.5%) chez des patients avec hémopathie maligne et 3/5 (60%) patients avec une tumeur solide.

Une anémie était présente pour 12 événements/13 soit 92.3%.

Une thrombopénie était présente pour 12 épisodes/13, soit 92.3%.

Le taux de CRP était compris entre 0 et 25 mg/l pour 1 événement/13 (7.7%), entre 26 et 50 mg/l pour 2 épisodes/13 (15.4%), entre 51 et 75g/l chez 3 patients/13 (23.1%), entre 101 et 150 mg/l pour 2 événements/13 (15.4%), entre 151 et 200 mg/l chez 1 patient/13 (7.7%) et supérieur à 200 mg/l pour 3 événements/13 (23.1%).

La PCT était augmentée lors de 7 épisodes/13 soit 53.8%.

Les hémocultures étaient positives en central pour 12 événements/13 (92.3%) contre 8/13 (61.5%) pour les hémocultures périphériques. Pour la totalité des événements, une moyenne de 14 hémocultures avaient été prélevées par épisode (écart type 8 à 28). Le pourcentage moyen d'hémocultures positives était de 36 %, avec un écart type important entre 7 et 60%.

Les germes isolés étaient les suivants : un *Staphylococcus epidermidis* (7 événements/13, soit 53.8%), un *Staphylococcus hominis* pour 5 événements/13 (38.5%) et un *Staphylococcus haemolyticus* chez 1 patient/13 (7.7%). Aucun *Staphylococcus aureus* n'a été isolé (Tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques biologiques et examens complémentaires de la population étudiée.

	Hémopathie maligne	Tumeur solide	Total
Neutropénie au début ou au cours de l'épisode (n, %)			
- oui	7 / 8 (87.5%)	3 / 5 (60%)	10/13 (76.9%)
- non	1 / 8 (12.5%)	1 / 5 (20%)	3/13 (23.1%)
- NC	0	0	0
Anémie (n, %)			
- oui	7 / 8 (87.5%)	5/5 (100%)	12/13 (92.3%)
- non	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
Thrombopénie (n, %)			
- oui	8 / 8 (100%)	4 / 5 (80%)	12/13 (92.3%)
- non	0	1 / 5 (20%)	1/13 (7.7%)
CRP (en mg/l) (n, %)			
- Entre 0 et 25	0	1 / 5 (20%)	1/13 (7.7%)
- Entre 26 et 50	1 / 8 (12.5%)	1 / 5 (20%)	2/13 (15.4%)
- Entre 51 et 75	3 / 8 (37.5%)	0	3/13 (23.1%)
- Entre 76 et 100	0	0	0
- Entre 101 et 150	0	2 / 5 (40%)	2/13 (15.4%)
- Entre 151 et 200	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
- Supérieure à 200	3 / 8 (37.5%)	0	3/13 (23.1%)
Augmentation de la PCT (n, %)			
- oui	5 / 8 (62.5%)	2/5 (40%)	7/13 (53.8%)
- non	1 / 8 (12.5%)	1/5 (20%)	2/13 (15.4%)
- NC	2 / 8 (25%)	2/5 (40%)	4/13 (30.8%)
Hémocultures positives (n, %)			
- centrale	7 / 8 (87.5%)	5/5 (100%)	12/13 (92.3%)
- périphérique	5 / 8 (62.5%)	3/5 (60%)	8/13 (61.5%)
- centrale et périphérique	5 / 8 (62.5%)	3/5 (60%)	8/13 (61.5%)

Germes (n, %)			
- <i>Staphylococcus hominis</i>	3 / 8 (37.5%)	2/5 (40%)	5/13 (38.5%)
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 / 8 (50%)	3/5 (60%)	7/13 (53.8%)
- <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
Examens complémentaires (n, %)			
• Radiographie thorax			
- Normale	3 / 8 (37.5%)	4/5 (80%)	7/13 (53.8%)
- Anormale	4/8 (50%)	0	4/13 (30.8%)
- NR	1 / 8 (12.5%)	1 / 5 (20%)	2/13 (15.4%)
• Coproculture			
- Positive	0	0	0
- Négative	5 / 8 (62.5%)	1 / 5 (20%)	6/13 (46.2%)
- NR	3 / 8 (37.5%)	4/5 (80%)	7/13 (53.8%)
• Virologie des selles			
- Positive	0	0	0
- négative	3/ 8 (37.5%)	1/5 (20%)	4/13 (30.8%)
- NR	5 / 8 (62.5%)	4/5 (80%)	9/13 (69.2%)
• Prélèvement naso pharyngé			
- Positif	4 / 8 (50%)	0	4/13 (30.8%)
- Négatif	1 / 8 (12.5%)	0	1/13 (7.7%)
- NR	3 / 8 (37.5%)	5/5 (100%)	8/13 (61.5%)
• Prélèvement local			
- Positif	2 / 8 (25%)	0	2/13 (15.4%)
- Négatif	0	0	0
- Non réalisé	6 / 8 (75%)	5/5 (100%)	11/13 (84.6%)

n : nombre ; % : pourcentage ; NR : non réalisé

Plusieurs antibiotiques ont été prescrits pour chaque épisode, devant la persistance de la bactériémie. Pour 2 événements/13 (15.4%), 2 antibiotiques ont été prescrits au cours de l'épisode, pour 3 autres événements/13 (23.1%) 3 antibiotiques ont été prescrits et pour 8 événements/13 (61.6%) plus de 3 antibiotiques ont été prescrits.

Au cours des épisodes, les antibiotiques prescrits étaient les suivants : Vancomycine et Daptomycine pour les 13 événements, Piperacilline/Tazobactam pour 10 épisodes, Amikacine pour 7 événements, Ceftazidime chez 3 patients et Amoxicilline/Acide clavulanique et Tienam pour 2 épisodes. Les antibiotiques suivants ont été prescrits pour 1 seul événement : Roxythromycine, Céfixime, Cotrimoxazole, Gentamicine.

Parmi les 10 patients neutropéniques au cours de l'épisode, 9 ont bénéficié d'une antibiothérapie par Piperacilline/Tazobactam. 2 patients non neutropéniques ont été traités par Piperacilline/Tazobactam.

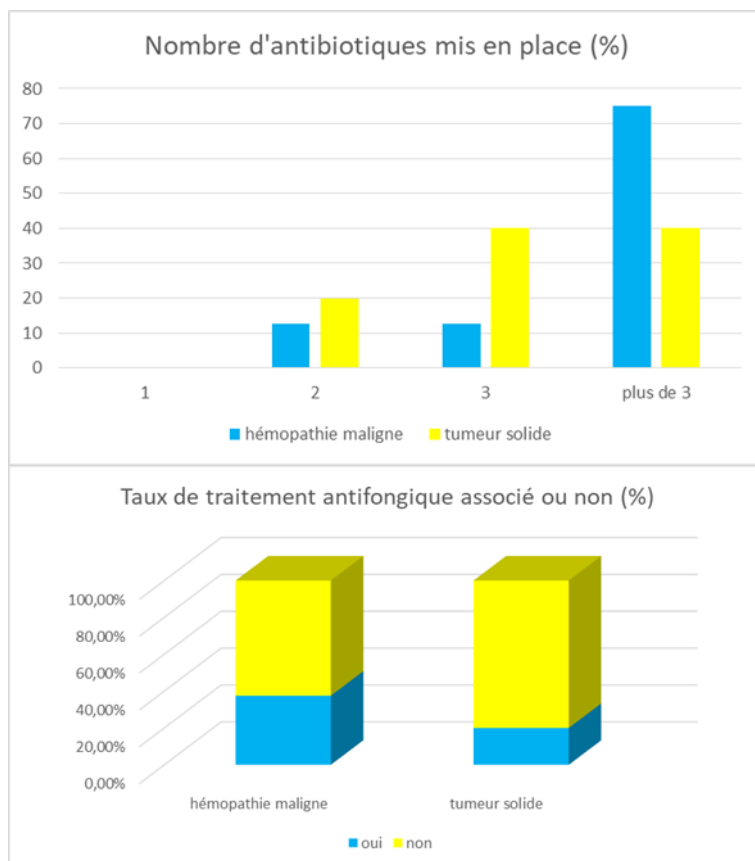
Un traitement antifongique était associé pour 4 événements/13 (30.8%), dans un contexte de persistance de la fièvre.

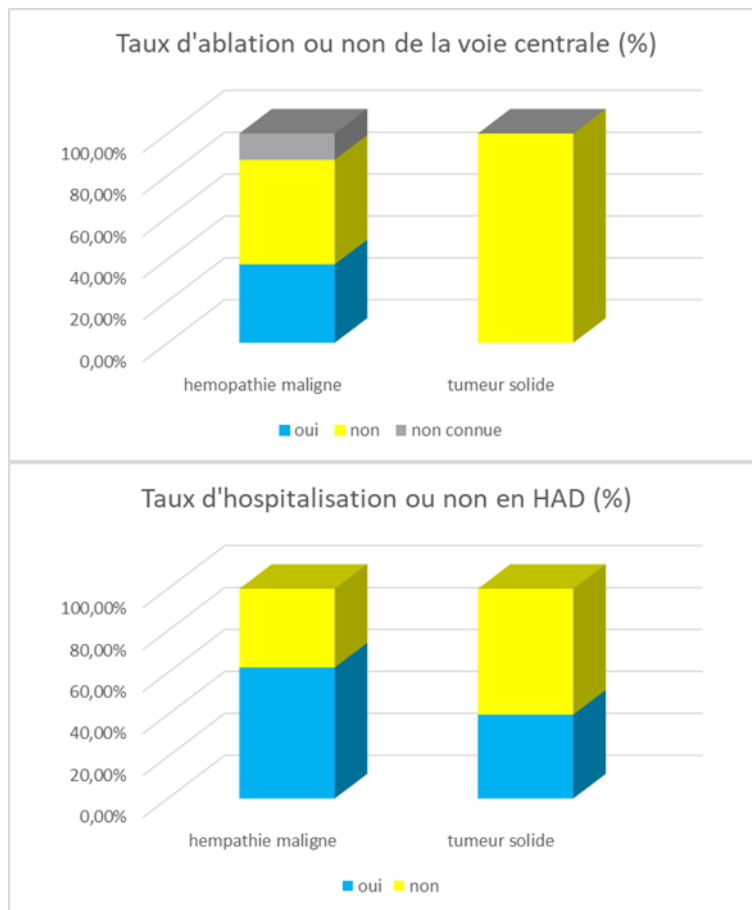
La durée d'hospitalisation en secteur conventionnel était de 21.3 jours (6 à 35 jours) pour les événements traités pour une hémopathie maligne et de 23.4 jours (2 à 55 jours) pour ceux traités pour une tumeur solide. Une hospitalisation à domicile avait pu être mise en place pour 7 événements au total (53.8%).

Le germe était considéré comme résistant à la Vancomycine dès lors que la CMI était strictement supérieure à 2 mg/l. Les *Staphylococcus sp.* retrouvés étaient résistants chez 8 patients sur 13, soit 61.5% (respectivement pour les patients avec hémopathie malignes et les tumeurs solides : 4 patients sur 8 (50%) et 4 patients sur 5 (80%)). Le germe était considéré comme sensible à la Daptomycine si la CMI était inférieure ou

égale à 1 mg/l. Les *Staphylococcus sp.* retrouvés étaient sensibles dans l'ensemble de notre population (13, 100%) (Figure 5).

Figure 5 : Données thérapeutiques de la population étudiée.





% : pourcentage

Parmi les 13 événements, tous avaient bénéficié initialement d'une antibiothérapie par Vancomycine. L'antibiothérapie par Daptomycine avait été mise en place devant un échec de l'antibiothérapie initiale ou bien en cas de résistance à la Vancomycine et sur avis des infectiologues.

Pour 6 sur 13 événements, l'apyrexie avait été obtenue avant l'introduction de la Daptomycine et pour un événement l'apyrexie n'a pas été obtenue.

La durée de traitement moyenne par Daptomycine était de 11.5 jours (6 à 31 jours) avec 2 patients pour lesquels cette donnée était inconnue.

La première hémoculture négative était retrouvée en moyenne au bout de 5 jours après l'introduction de la Daptomycine, pour une moyenne de 6.8 jours depuis le début de l'événement.

Une augmentation des CPK a été relevée pour 1 événement (7.7%). Une insuffisance rénale est survenue au cours de l'épisode pour 5 événements (38.5%), dont pour l'un d'eux après l'introduction de la Daptomycine et dans un contexte de défaillance multiviscérale (*Tableau 8*).

Tableau 8 : Données clinico biologiques en lien avec le traitement par Daptomycine.

	Au total	Après introduction Daptomycine
Nombre de jours de fièvre (moyenne, écarts type)	5.8 j (1 – 16)	/
Nombre de jours avant négativation des hémocultures (moyenne, écarts type)	6.8j (1 – 19)	5 j (1 – 6)
Nombre de jours d'hospitalisation conventionnelle (moyenne, écart type)	22.1 j (2 – 55)	6.4 j (1 – 13)
Durée de traitement par daptomycine (moyenne, écart type)	/	11.5 j (6 – 31)
Augmentation des CPK (n, %)		
- oui	1/13 (7.7%)	/
- non	6/13 (46.2%)	
- NC	6/13 (46.2%)	
Insuffisance rénale aiguë (n, %)		
- Oui	5/13 (38.5%)	/
- Non	8/13 (61.5%)	
- NC	0	

n : nombre ; % : pourcentage ; NC : non connu

Un patient est décédé au décours de l'événement.

4 Discussion.

4.1 Objectif principal.

Le projet initial dans le cadre de cette thèse était de réaliser une étude prospective en population d'oncologie pédiatrique comparant une antibiothérapie par Daptomycine vs Vancomycine dans un contexte de bactériémie à *Staphylococcus sp.* Un PHRC avait été déposé dans ce sens en avril 2017, mais celui-ci a été refusé (noté « éligible avec remarques ») devant un nombre limité d'étude observationnelle descriptive en population pédiatrique et sur le plan méthodologique, l'hypothèse du nombre de sujets nécessaires semblait faible.

Nous avons donc souhaité réaliser une étude observationnelle en population pédiatrique, afin d'obtenir des premières données, en vue de la réalisation d'une étude prospective dans un second temps.

L'objectif principal de notre étude était de décrire la population des patients d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Daptomycine dans le cadre d'un sepsis à *Staphylococcus sp.*, en relais ou à la place d'une antibiothérapie par Vancomycine (antibiothérapie utilisée de façon préférentielle dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers dans cette indication).

La Daptomycine n'ayant pas l'AMM dans cette indication, sa prescription est soumise à l'avis des infectiologues au CHU de Poitiers.

Les critères d'inclusion de notre étude nous ont permis de recueillir un petit échantillon de 13 événements. Nous avons pu décrire l'ensemble de la population ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Daptomycine. Celle-ci avait n'avait pas été initiée en première intention pour la totalité de nos patients. Dans l'étude rétrospective de *Rolston*

et al. utilisant le registre rétrospectif « *Cubicin Outcome Registry and Experience (CORE)* », il notait également que la plupart des patients avaient été traités en première intention avec Vancomycine pour 83% d'entre eux, ou Céfépime pour 17%, ou bien Linezolide pour 16%). Cette étude évaluait l'efficacité de la Daptomycine chez des patients d'oncologie avec neutropénie présentant une bactériémie à Gram positif et retrouvait un taux de guérison de 90% avec sur les 84 patients analysés, 5 patients ayant eu un effet indésirable lié à la Daptomycine (soit 6%) (42). Dans notre étude, la Vancomycine avait été mise en place dans 100% des cas, mais aucun patient n'a bénéficié d'une antibiothérapie par Céfépime ni Linezolide.

Chaftari et al. ont également étudié l'efficacité et la tolérance de la Daptomycine dans le traitement des infections sur cathéter à bactérie Gram positif dans une population d'oncologie. Il a été retrouvé un taux de résolution des symptômes ainsi qu'une négativation des hémocultures plus importante avec une antibiothérapie par Daptomycine par rapport à la Vancomycine (respectivement 76% vs 53% et 78% vs 34%) (43). L'ablation ou le changement du cathéter avait été réalisé respectivement dans 63% et dans 26% des cas pour le groupe Daptomycine vs 68% et 15% pour le groupe Vancomycine, sans différence significative quant à la durée de l'ablation ou du changement du cathéter depuis le début de la bactériémie (4 jours vs 3 jours). Dans notre étude descriptive, l'ablation de la voie centrale a été réalisée dans 23.1% des cas.

Une autre étude de *Shaw et al.* a prouvé la non infériorité de la Daptomycine *versus* Vancomycine pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous avec *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en population adulte (44). La Daptomycine possède une AMM en France dans cette indication en population adulte et pédiatrique.

Une étude de *Moise et al.* a comparé de façon rétrospective l'efficacité de la Vancomycine *versus* Daptomycine dans une population adulte présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et CMI à la vancomycine >1 mg/l. Il était retrouvé un taux d'échec thérapeutique significativement plus faible avec un traitement par Dapotomycine *versus* Vancomycine (11 % vs 24%) (45). Notre étude étant descriptive, nous n'avons pas de données comparatives. Dans notre étude, nous avons considéré qu'une résistance à la Vancomycine était présente pour une CMI > 2 mg/l, ce qui était le cas pour 61.5% de nos patients. Une étude de *Soriano et al.* de 2008 étudiant l'influence de la CMI de la Vancomycine dans le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus* méticilline résistant retrouvait une CMI de 2 mg/l pour 22.2% de sa population, et une CMI de 1.5 mg/l pour 51.4% (24).

Kalimuddin et al. remarquaient qu'une CMI de la Vancomycine élevée (supérieure ou égale à 1.5 mg/l) était associée à une augmentation de la mortalité et une bactériémie prolongée. Ils ont donc mis en place un protocole d'étude de phase IIB afin de comparer l'efficacité de la Daptomycine *versus* Vancomycine dans le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline avec une CMI de la Vancomycine élevée en population adulte (46).

Des études ont évalué l'efficacité de la Daptomycine en pédiatrie dans un contexte de bactériémie à Gram positif. L'étude de *Tedeschi et al.* analysant l'efficacité de la Daptomycine dans une population pédiatrique en réanimation (12 patients) a montré une négativation des hémocultures pour l'ensemble des patients, avec une durée de traitement moyenne de 14 +/- 5 jours sans effets indésirables relatés (47). Dans notre étude, la durée moyenne de traitement par Daptomycine était de 11.5 jours, avec également une négativation des hémocultures pour l'ensemble de la population étudiée.

Larru et al. ont quant à eux décrit sur une période de 9 ans, la population pédiatrique aux Etats Unis ayant été traitée par Daptomycine. Un tiers des patients traités étaient des patients d'oncologie. La durée moyenne du traitement par Daptomycine était de 5 jours. La durée moyenne d'hospitalisation était de 19 jours (48). Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation était de 22.1 jours. La durée d'hospitalisation prolongée dans notre étude peut être expliquée par le fait que 3 patients sur 13 étaient en début de traitement intensif dans le cadre de la prise en charge de leur cancer, 1 patient a présenté une complication post chirurgicale dans la cadre de sa tumeur avec une ascite persistante et 1 patient a présenté un sepsis sévère avec défaillance multi viscérale et hospitalisation en réanimation, au décours duquel il est décédé.

Büyükcem et al. ont décrit le cas d'un enfant en cours de traitement pour une leucémie myéloïde aiguë présentant une bactériémie à *Enterococcus sp.* résistant à la Vancomycine. Devant la persistance d'hémocultures positives malgré plusieurs lignes d'antibiothérapie, la Daptomycine (CMI à 2 mg/l) avait été débutée au J22 de l'épisode, ce qui avait permis une négativation des hémocultures à J32, avec une bonne tolérance clinico biologique (49).

Billups et al. ont décrit le cas d'un enfant traité pour une ostéomyélite bilatérale à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline avec échec de plusieurs antibiotiques (Vancomycine, Rifampicine, Gentamicine et Ceftaroline). Après l'introduction de la Daptomycine (hors AMM) avait été observée rapidement une apyrexie, une diminution des douleurs et du syndrome inflammatoire biologique (50). En ce qui concerne notre étude, l'apyrexie avait été obtenue avant l'introduction de la Daptomycine pour 6 patients sur 13. Un seul patient est resté hypertherme avec une absence de négativation de la CRP, celui-ci est décédé au décours de l'épisode.

Cependant, de nombreuses données, notamment cliniques étaient manquantes du fait du caractère rétrospectif de cette étude. Par ailleurs, nous avons recueilli comme donnée le nombre de jours avant négativation des hémocultures. Cependant cette donnée reste difficilement interprétable car les hémocultures n'étaient pas réalisées de façon quotidienne. Il est donc possible que la durée de la bactériémie soit surestimée. De plus, la totalité de notre population avait bénéficié d'une antibiothérapie par Vancomycine et parfois d'autres antibiotiques préalablement à l'introduction de la Daptomycine. Il est impossible d'évaluer l'efficacité de tel ou tel antibiotique, d'où l'intérêt de réaliser une étude prospective et comparative.

Pour la plupart des études, en cas d'infection à bactérie Gram positif, le germe identifié était un *Saphylococcus aureus* (44–46,50–52). Ce qui n'est pas le cas dans notre étude, où aucun patient n'a présenté d'hémoculture positive à *Staphylococcus aureus*. Nous avons retrouvé une majorité de *Staphylococcus epidermidis* avec un taux de 53.8% des cas, un *Staphylococcus hominis* dans 38.5% des épisodes et un *Staphylococcus haemolitycus* dans 7.7% des cas.

L'Infectious Disases Society of America a recommandé l'utilisation de la Daptomycine en pédiatrie pour le traitement des bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, des endocardites infectieuses, des ostéomyélites aiguës et des arthrites septiques (53). En France, la Daptomycine possède uniquement une AMM en pédiatrie pour l'enfant de 1 à 17 ans présentant une infection compliquée de la peau et des tissus mous.

4.2 Objectifs secondaires.

Dans notre étude, un seul patient sur 13 a présenté une augmentation des CPK imputable à la Daptomycine, effet indésirable potentiel. Mais pour 46.2% des événements, il n'était pas retrouvé de données concernant le taux de CPK. Nous ne pouvons donc être exhaustifs en ce qui concerne la survenue d'événements indésirables dans notre population. *Tai et al.* ont mis en évidence dans leur étude réalisée en population adulte présentant une insuffisance rénale une augmentation significative d'élévation des CPK pour des doses élevées de Daptomycine (> 9 mg/kg/j), indiquant l'importance de la surveillance de ce paramètre (54). Par ailleurs il n'a été décrit aucun cas de rhabdomyolyse dans notre échantillon.

Dans notre étude, nous avons relevé 5 patients sur 13 ayant présenté une insuffisance rénale soit 38.5%. Dans 4 cas sur 5 (soit 80%), l'insuffisance rénale était présente avant l'introduction de la Daptomycine. En revanche, tous les patients avaient été traités par Vancomycine et nous avons remarqué que l'insuffisance rénale avait régressé après son arrêt dans 80% des cas. Pour l'un d'entre eux, l'insuffisance rénale était associée à un tableau de défaillance multiviscérale et le patient est décédé. La Vancomycine semble donc plus à risque de causer une insuffisance rénale aiguë, avec une efficacité moindre que la Daptomycine.

L'étude de *Moise et al.* retrouvait un taux d'insuffisance rénale significativement supérieur dans la population traitée par Vancomycine (23% vs 9%)(45).

Par ailleurs, chez l'adulte, en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) il est recommandé d'administrer la Daptomycine toutes les 48h. Il n'existe aucune recommandation concernant la population pédiatrique. *Morris et al.* ont rapporté le cas d'un enfant avec une insuffisance rénale ayant été traité avec succès par

Daptomycine avec une injection toutes les 48h dans un contexte de bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (55). Il en était de même dans le cas clinique de *Prabhudesai et al.* qui rapportaient l'efficacité de la Daptomycine chez une enfant ayant présenté une endocardite à *Staphylococcus aureus* avec insuffisance rénale secondaire. Les hémocultures s'étaient négativées 14 jours après l'introduction de la Daptomycine avec une diminution de la taille des végétations à l'échocardiographie (51). Dans notre étude, la Daptomycine avait été administrée toutes les 48h pour un patient sur les 5 présentant une insuffisance rénale aiguë. Pour les 4 autres patients, cette donnée n'était pas connue.

Une autre étude de *Weston et al.* a comparé l'efficacité de la Daptomycine *versus* la Vancomycine chez des patients avec insuffisance rénale présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Il n'était pas retrouvé de différence significative en terme d'efficacité (52).

Dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers, le protocole de soins en cas d'aplasie fébrile prévoit l'introduction en première intention d'une antibiothérapie par Pipéracilline/Tazobactam, associée à la Vancomycine en cas de suspicion d'infection cutanéomuqueuse ou pulmonaire. Une étude de *T. Quach et al.* de 2018 a comparé deux associations d'antibiotiques – Vancomycine et Pipéracilline/Tazobactam vs Vancomycine et Céfépime – et la survenue d'une insuffisance rénale. La combinaison Vancomycine et Pipéracilline/Tazobactam a été associée à un taux d'insuffisance rénale augmenté par rapport à l'association Vancomycine et Céfépime avec un risque relatif à 7.0 (IC 95%, 1.35-35.99 ; P=0.022) (56). Il semble donc indispensable d'étudier de nouvelles associations d'antibiotiques afin d'améliorer la tolérance.

Nous avons pu identifier 7 patients sur 13 (53.8%) ayant bénéficié d'un relais en HAD, ce que nous considérons comme bénéfique en terme de qualité de vie, mais sans retour de la part des patients. Nous n'avions pas de données en ce qui concerne la diminution ou non du nombre de gestes invasifs.

La Daptomycine semble intéressante de par son administration avec une injection unique quotidienne, et donc d'une possible diminution des gestes invasifs et d'un retour au domicile plus précoce, limitant l'impact familial de l'événement infectieux. Il serait intéressant, lors de futures études, de mettre en place un questionnaire de qualité de vie permettant de comparer différentes modalités de traitement. *Gonzales-Ruiz et al.* ont effectué une revue de la littérature sur l'utilisation de la Daptomycine dans le traitement des infections à bactérie Gram positif. Ils ont pu notamment remarquer son intérêt du fait de sa facilité d'administration permettant un traitement en hospitalisation à domicile et diminuer le taux d'infections liés au soins et les coûts d'hospitalisation (57).

Par ailleurs, des études américaines sont actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la Daptomycine en population pédiatrique d'infection à bactérie Gram positif et d'infection de la peau et des tissus mous (58–60).

5 Conclusion.

Notre étude étant descriptive, elle ne nous permet pas d'évaluer l'efficacité de la Daptomycine. Mais nous avons pu observer une négativation des hémocultures pour l'ensemble de notre population traitée par cette molécule, avec une amélioration clinique pour 12 patients sur 13. En ce qui concerne la tolérance, peu d'effets indésirables ont pu être imputés à la Daptomycine, mais il est survenu une insuffisance rénale aiguë dans 38.5% des cas, probablement liée à la Vancomycine. Des études sont encore en cours pour évaluer son efficacité et sa tolérance, notamment en population pédiatrique pour son indication dans les bactériémies à *Staphylococcus sp.*

Nous souhaiterions réaliser une étude en population d'oncologie pédiatrique comparant de façon prospective l'efficacité et la tolérance de la Daptomycine vis-à-vis des standards d'antibiothérapie. Il est également nécessaire d'évaluer son impact sur la qualité de vie des patients.

Annexes.

Annexe 1 : Déclaration CNIL

CHU de Poitiers – DSI - Dossier de déclaration CNIL



Dossier de collecte d'informations en vue du dépôt d'une déclaration d'un traitement de données personnelles

Auteur : Jean-Jacques Sallaberry

Service CHU demandeur : Oncologie pédiatrique, CHU Poitiers	Le : 23/01/2019
Nom du demandeur : BLAVET Fanny	Traitement entrant dans le cadre de la méthodologie de référence MR-001 O/N : N

Historique des modifications :

30/08/2011	Création du dossier
07/02/2017	Version nouvelle
25/05/2018	Version RGPD
20/11/2018	Version logo DPO

Informations générales sur le traitement

Nom du logiciel ou du Traitement	Etude observationnelle descriptive d'une population de patient d'oncologie pédiatrique traité par Daptomycine pour un sepsis à staphylocoque.
Date de mise en œuvre :	01/02/2019
Traitement Ponctuel ou Permanent :	Traitement Ponctuel pendant la période du 01/02/2019 au 30/09/2019
Finalité principale :	Identifier les caractéristiques des patients d'oncologie pédiatrique ayant reçu une antibiothérapie par Daptomycine dans le cadre d'un sepsis à staphylocoque (utilisation hors AMM).

Détail des finalités du traitement	- Collecte de données afin d'identifier une population cible de patient pour lesquels il pourrait être intéressant d'utiliser la Daptomycine. - Etude précurseur en vue d'une étude prospective de non infériorité comparant une antibiothérapie par Daptomycine vs Vancomycine. - Bénéfice attendus de la Daptomycine dans l'indication d'un sepsis à staphylocoque en pédiatrie, élargissement de l'AMM ?
Conditions d'Avis favorable CPP/CCTIRS/CERES (Dir de la recherche)	Pas d'avis favorable demandé (travail rétrospectif)
Service chargé de la mise en œuvre	Service d'Oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers
Fonction de la personne ou du service auprès duquel s'exerce le droit d'accès	Pr Milot, Chef de service d'Oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers Dr Dupraz, PH pédiatre au sein du service d'Oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers Fanny Blavet (interne de pédiatrie, CHU de Poitiers)
Catégories de personnes concernées par le traitement et nombre approximatif	Patients hospitalisés en oncologie pédiatrique et ayant reçu une antibiothérapie par Daptomycine. 20 à 25 patients
Moyen par lequel les personnes sont informées de leurs droits fixés par la Loi Informatique et Libertés	Les personnes sont informées par une explication de vive voix à leur arrivée, et par la remise de différents documents : livret d'accueil, règlement intérieur, note d'information, etc...
Moyen par lequel le consentement des personnes sur la mémorisation d'informations à caractère personnel les concernant est recueilli	Le consentement est recueilli le biais d'un document papier, et les consentements en rapport avec l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques sont remis aux patients par l'équipe médicale puis stockés dans le dossier médical de l'enfant. L'ARC lié au service d'oncologie pédiatrique fait également un relevé de ces consentements.
Etude d'Impact Nécessaire	N
Le Traitement fait il l'objet d'une sous-traitance ?	NON

Données à caractère personnel traitées

Ranger dans une des catégories proposées par la CNIL les données composant votre traitement :

Catégories de données traitées	Détails des données traitées
A : Données d'identification (nom, prénoms, sexe, initiales, n°s d'ordre, date et lieu de naissance...)	- Nom, prénom, date de naissance, âge - Sexe
B : NIR, N° de Sécurité Sociale ou consultation du RNIPP	
C : Situation familiale	
D : Situation militaire	
E : Formation – Diplômes - Distinctions	
F : Adresse, caractéristiques du logement	
G : Vie professionnelle	
H : Situation économique et financière	
I : Moyens de déplacement des personnes	
J : Utilisation des médias et moyens de communication	
K : Données à caractère personnel faisant apparaître les origines raciales ou ethniques, les opinions politiques, philosophiques, religieuses ou les appartenances syndicales des personnes	
L : Données biométriques	Poids, taille, IMC
M : Santé, données génétiques, vie sexuelle	Pathologie, protocole thérapeutique, stade de traitement Informations sur dernière chimiothérapie reçue, sur le traitement habituel, allogreffe ou non Description des signes cliniques Données paracliniques (biologies, microbiologie, imageries) Prise en charge thérapeutique
N : Habitudes de vie et comportement	

O : Informations en rapport avec la police	▪
P : Informations relatives aux infractions, condamnations ou mesures de sûreté	▪
	▪

	Catégories de destinataires	Données concernées
Catégories de destinataires et nombre approximatif	Directrice de thèse : Dr Dupraz	Toutes données
	Membres du jury de thèse (4)	
Durée de conservation	1 an	
Les données sont-elles transmises en dehors de la CEE ?	NON	
Type de protection d'accès (Login/pwd, carte CPS, etc...)	Mot de passe	
Commentaires		
Mise à jour (date et objet):		

Note sur la durée de conservation des données à caractère personnel :

Il est rappelé au responsable du traitement que le respect des durées de conservation des données à caractère personnel est de sa responsabilité.

Aspects techniques



Nom du serveur sur lequel est implanté le logiciel ou le traitement	Système d'exploitation	Nom de la base de données	Localisation du Serveur	Commentaires
Les fichiers dans le cadre de mon travail seront stockés sur l'ordinateur référencé CH2532	Windows 7	Fichiers word : CRF + nom patient Fichier Excel : Anonymisation thèse Fichier Excel : Recueil de données thèse pedi (I:), dans un dossier qui se nomme Fanny Blavet	Ordinateur CHU de Poitiers, service d'oncologie pédiatrique 9 ^e étage aile C, bureau des internes	

Autres

Le traitement a-t-il pour objet l'interconnexion de fichiers dont les finalités principales sont différentes ?	N
Le traitement a-t-il pour objet l'interconnexion de fichiers dont les finalités correspondent à des intérêts publics différents ?	N
Les données peuvent-elles être cédées, louées, échangées à des fins commerciales ?	N

Note :

Ce document établi en concertation entre le délégué à la protection des données du CHU de Poitiers (correspondant informatique et libertés) et le responsable du traitement lui est remis en même temps que le traitement fait l'objet de la déclaration appropriée à la CNIL.

Bibliographie

1. Cancérologie pédiatrique. Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents, [<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents>] (cité 19 févr 2019).
2. INCA. Les cancers en France, [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/], (cité 8 mai 2019).
3. RNCE. [<http://rnce.vjf.inserm.fr/index.php/fr/>], (cité 19 févr 2019).
4. Plan cancer 2014-2019, de quoi s'agit-il ? Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs, [<https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il>], (cité 29 juin 2019).
5. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol.* avr 2002;38(4):229-39.
6. French Childhood Cancer Survivor Study - ClinicalTrials.gov. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620372>], (cité 16 mai 2019).
7. Bodey GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med.* 28 juill 1986;81(1A):11-26.
8. Rolston KVI, Kapadia M, Tarrand J, Coyle E, Prince RA. Spectrum of gram-positive bacteraemia and in vitro activities of daptomycin, linezolid and vancomycin against organisms isolated from cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* juin 2013;41(6):516-20.
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* mai 2003;36(9):1103-10.
10. Mvalo T, Eley B, Bamford C, Stanley C, Chagomerana M, Hendricks M, et al. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *Int J Infect Dis.* déc 2018;77:40-7.
11. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *De Socio GV, éditeur. PLOS ONE.* 28 juin 2018;13(6):e0199531.
12. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* avr 2014;68(4):321-31.

13. Simon A, Furtwängler R, Graf N, Laws HJ, Voigt S, Piening B, et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control* 11Doc11 [Internet]. 12 mai 2016 [cité 24 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.egms.de/en/journals/dgkh/2016-11/dgkh000271.shtml>
14. Thurman CB, Abbott M, Liu J, Larson E. Risk for Health Care–Associated Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients With Various Malignancies. *J Pediatr Oncol Nurs.* mai 2017;34(3):196-202.
15. Forestier E, Rémy V, Mohseni-Zadeh M, Lesens O, Jauhlac B, Christmann D, et al. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. *Rev Médecine Interne.* nov 2007;28(11):746-55.
16. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis.* avr 2005;5(4):209-18.
17. Cunha BA. Principles of Antibiotic Formulary Selection for P&T Committees. *Pharm Ther.* 2003;28:396-9.
18. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
20. Shime N, Saito N, Bokui M, Sakane N, Kamimura M, Shinohara T, et al. Clinical outcomes after initial treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1073-81.
21. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* juin 2004;42(6):2398-402.
22. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2011;52(8):975-81.
23. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 sept 2008;52(9):3315-20.
24. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2008;46(2):193-200.

25. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 23 oct 2006;166(19):2138-44.
26. Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* mai 2014;7(3):327-40.
27. Yoo RN, Kim SH, Lee J. Impact of Initial Vancomycin Trough Concentration on Clinical and Microbiological Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):22.
28. Durand C, Brueckner A, Sampadian C, Willett KC, Belliveau P. Daptomycin use in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 15 juill 2014;71(14):1177-82.
29. Garazzino S, Castagnola E, Di Gangi M, Ortolano R, Krzysztofiak A, Nocerino A, et al. Daptomycin for Children in Clinical Practice Experience: *Pediatr Infect Dis J.* juin 2016;35(6):639-41.
30. Principi N, Caironi M, Venturini F, Pani L, Esposito S. Daptomycin in paediatrics: current knowledge and the need for future research. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2015;70(3):643-8.
31. Ardura MI, Mejías A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Sánchez PJ. Daptomycin Therapy for Invasive Gram-Positive Bacterial Infections in Children: *Pediatr Infect Dis J.* déc 2007;26(12):1128-32.
32. Syriopoulou V, Dailiana Z, Dmitriy N, Utili R, Pathan R, Hamed K. Clinical Experience with Daptomycin for the Treatment of Gram-positive Infections in Children and Adolescents: *Pediatr Infect Dis J.* mai 2016;35(5):511-6.
33. Hogan HL, Raad I, Rolston KVI. Daptomycin therapy for gram-positive infections in cancer patients. *J Clin Oncol.* juin 2005;23(16_suppl):8193-8193.
34. Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Hornik CP, Benjamin DK, Smith PB. Pharmacokinetics and Tolerability of Single-Dose Daptomycin in Young Infants: *Pediatr Infect Dis J.* sept 2012;31(9):935-7.
35. Abdel-Rahman SM, Chandorkar G, Akins RL, Bradley JS, Jacobs RF, Donovan J, et al. Single-dose Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin 8 to 10 mg/kg in Children Aged 2 to 6 Years With Suspected or Proved Gram-positive Infections: *Pediatr Infect Dis J.* août 2011;30(8):714-6.
36. Study of Single Dose Daptomycin in Pediatric Patients With Gram-positive Infection for Which They Are Receiving Standard Antibiotics - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00136292>

37. Safety & Efficacy of Daptomycin Versus Standard of Care (SOC) in 1 - 17 Year Olds With Staphylococcus Aureus Bacteremia (MK-3009-005) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728376>], (cité 25 nov 2018).
38. VIDAL - CUBICIN 350 mg pdre p sol inj ou perf - Indications, [<https://www.vidal.fr/Medicament/cubicin-73437-indications.htm>], (cité 23 janv 2019).
39. Keil F, Daikos GL, Skoutelis A, Dominguez JIB, Pathan R, Hamed K. Daptomycin for Gram-positive Infections in Patients with Neutropenia: Clinical Experience from a European Outcomes Registry. *Adv Ther.* août 2015;32(8):715-26.
40. Bubalo JS, Kullar R, Maziarz RT. A pilot study of the efficacy and safety of empiric daptomycin therapy in oncology patients with fever and severe neutropenia. *Ther Adv Infect Dis.* déc 2013;1(6):183-90.
41. Poutsiaika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect.* juin 2007;54(6):567-71.
42. Rolston KVI, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* avr 2010;8(4):249-56, 90.
43. Chaftari A-M, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* août 2010;36(2):182-6.
44. Shaw GJ, Meunier JM, Korfhagen J, Wayne B, Hart K, Lindsell CJ, et al. Randomized Controlled Noninferiority Trial Comparing Daptomycin to Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections in an Observation Unit. *J Emerg Med.* déc 2015;49(6):928-36.
45. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther.* 1 janv 2016;38(1):16-30.
46. Kalimuddin S, Phillips R, Gandhi M, de Souza N, Low JG, Archuleta S, et al. Vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations: study protocol for a phase IIB randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):233.
47. Tedeschi S, Tumietto F, Conti M, Giannella M, Viale P, S. Orsola Antimicrobial Stewardship Team. Use of Daptomycin in Critically Ill Children With Bloodstream Infections and Complicated Skin and Soft-tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2016;35(2):180-2.

48. Larru B, Cowden CL, Zaoutis TE, Gerber JS. Daptomycin Use in United States Children's Hospitals. *J Pediatr Infect Dis Soc.* mars 2015;4(1):60-2.
49. Büyükcım A, Karadağ Öncel E, Özsürekcı Y, Cengiz AB, Kuşkonmaz B, Sancak B. Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: successful treatment with daptomycin. *Arch Argent Pediatr.* 1 déc 2016;114(6):e432-5.
50. Billups KL, Stultz JS. Successful Daptomycin Use in a Pediatric Patient With Acute, Bilateral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* oct 2015;20(5):397-402.
51. Prabhudesai S, Kanjani A, Nambi PS, Gnanasambandam S, Ramachandran B. Successful Use of High-dose Daptomycin in a Child With Staphylococcus aureus Endocarditis. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2016;35(5):517-8.
52. Weston A, Golan Y, Holcroft C, Snyderman DR. The efficacy of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection in patients with impaired renal function. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2014;58(11):1533-9.
53. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2011;52(3):e18-55.
54. Tai C-H, Shao C-H, Chen C-Y, Lin S-W, Wu CC. Safety of high-dose daptomycin in patients with severe renal impairment. *Ther Clin Risk Manag.* mars 2018;Volume 14:493-9.
55. Morris S, Gould K, Ferguson LP. The Use of Daptomycin to Treat Methicillin-Resistant Staphylococcus Epidermidis Bacteremia in a Critically Ill Child with Renal Failure. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* août 2017;22(4):300-3.
56. Quach HT, Esbenshade AJ, Zhao Z, Banerjee R. Incidence of acute kidney injury among pediatric hematology/oncology patients receiving vancomycin in combination with piperacillin/tazobactam or cefepime. *Pediatr Blood Cancer.* juill 2019;66(7):e27750.
57. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47-58.
58. Pharmacokinetics (PK) and Safety Evaluation of Daptomycin in Children Ages 3-24 Months With Proven or Suspected Gram-positive Infections or Peri-Operative Subjects Receiving Prophylactic Antibiotics - Full Text View - ClinicalTrials.gov, [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01019395>], (cité 31 juill 2019).
59. PK and Safety Evaluation of Daptomycin in Children Ages 2-6 With Proven or Suspected Gram-positive Infections - Full Text View - ClinicalTrials.gov, [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00679835>], (cité 31 juill 2019).

60. Safety and Efficacy Study of Daptomycin in Pediatric Participants (1 to 17 Years-old) With Skin and Skin Structure Infections - Study Results - ClinicalTrials.gov, [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00711802>], (cité 31 juill 2019).

Résumé

Les patients traités en oncologie pédiatrique sont plus à risque de bactériémies du fait d'une immunodépression. Les bactéries Gram positifs représentent les principaux germes responsables des infections chez les patients d'oncologie. Le traitement probabiliste de première intention de ces infections repose sur les glycopeptides, tel que la Vancomycine. L'émergence de résistance aux antibiotiques amène à réfléchir à de nouvelles perspectives thérapeutiques, tel que la Daptomycine, de la classe des lipopeptides mais qui n'a pas l'AMM dans les sepsis à bactéries Gram positif en pédiatrie.

L'objectif principal de notre étude était de décrire la population des patients d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers ayant été traités par Daptomycine dans le cadre d'une bactériémie à staphylocoque.

13 épisodes ont été analysés. 8 patients étaient traités en oncologie pour une hémopathie maligne, et 5 pour une tumeur solide. 92.3% des patients étaient en cours de traitement intensif. La fièvre était présente chez 100% des patients avec 76.9% des patients neutropéniques. Les germes retrouvés étaient des *Staphylocoques epidermidis* (53.8%), *hominis* (38.5%) et *haemolyticus* (7.7%). 100% des patients avaient reçu une antibiothérapie par Vancomycine initialement avec une sensibilité diminuée dans 61.5% des cas. La durée moyenne de traitement par Daptomycine était de 11.5 jours. Les CPK étaient augmentés pour 1 événement et nous avons relevé une insuffisance rénale chez 5 patients dont un seul après l'introduction de la Daptomycine.

Nous avons pu constater une négativation des hémocultures pour 12 patients sur 13, avec peu d'effets indésirables imputables à la Daptomycine. Son utilisation semble intéressante du fait de sa facilité d'administration et de la possibilité d'un relais en hospitalisation à domicile. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres études afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le cadre des bactériémies à Gram positifs en oncologie pédiatrique.

Mots clés : Daptomycine – Bactéries Gram positif – Pédiatrie - Oncologie

Abstract

Patients treated in pediatric oncology are at higher risk of bacteremia due to immunosuppression. Gram-positive bacteria are the major causative agents of infections in oncology patients. The first-line probabilistic treatment of these infections relies on glycopeptides, such as Vancomycin. The emergence of antibiotic resistance suggests new therapeutic perspectives, such as Daptomycin, of the lipopeptide class, but which does not have Drug Marketing Approval in pediatric Gram positive sepsis.

The main objective of our study was to describe the pediatric oncology patient population of Poitiers University Hospital, which has been treated with Daptomycin in the context of staphylococcal bacteremia.

13 episodes were analyzed. 8 patients were treated in oncology for hematological malignancy, and 5 for solid tumor. 92.3% of patients were undergoing intensive treatment. Fever was present in 100% of patients with 76.9% of neutropenic patients. The organisms found were *Staphylococci epidermidis* (53.8%), *hominis* (38.5%) and *haemolyticus* (7.7%). 100% of patients received Vancomycin antibiotherapy initially with a decreased sensitivity in 61.5% of cases. The average duration of treatment with Daptomycin was 11.5 days. The CPKs were increased for 1 event and we found renal failure in 5 patients, only one after the introduction of Daptomycin.

We found a negative blood culture for 12 out of 13 patients, with few adverse effects attributable to Daptmoycin. Its use seems interesting because of its ease of administration and the possibility of relay in hospitalization home. Further studies are needed to evaluate its efficacy and safety in Gram-positive bacteremia in pediatric oncology.

Key words: Daptomycin - Gram-positive Bacteria - Pediatrics - Oncology



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Les patients traités en oncologie pédiatrique sont plus à risque de bactériémies du fait d'une immunodépression. Les bactéries Gram positifs représentent les principaux germes responsables des infections chez les patients d'oncologie. Le traitement probabiliste de première intention de ces infections repose sur les glycopeptides, tel que la Vancomycine. L'émergence de résistance aux antibiotiques amène à réfléchir à de nouvelles perspectives thérapeutiques, tel que la Daptomycine, de la classe des lipopeptides mais qui n'a pas l'AMM dans les sepsis à bactéries Gram positif en pédiatrie.

L'objectif principal de notre étude est de décrire la population des patients d'oncologie pédiatrique du CHU de Poitiers ayant été traités par Daptomycine dans le cadre d'une bactériémie à staphylocoque.

13 épisodes ont été analysés. 8 patients étaient traités en oncologie pour une hémopathie maligne, et 5 pour une tumeur solide. 92.3% des patients étaient en cours de traitement intensif. La fièvre était présente chez 100% des patients avec 76.9% des patients neutropéniques. Les germes retrouvés étaient des *Staphylocoques epidermidis* (53.8%), *hominis* (38.5%) et *haemolyticus* (7.7%). 100% des patients avaient reçu une antibiothérapie par Vancomycine initialement avec une sensibilité diminuée dans 61.5% des cas. La durée moyenne de traitement par Daptomycine était de 11.5 jours. Les CPK étaient augmentés pour 1 événement et nous avons relevé une insuffisance rénale chez 5 patients dont un seul après l'introduction de la Daptomycine.

Nous avons pu constater une négativation des hémocultures pour 12 patients sur 13, avec peu d'effets indésirables imputables à la Daptomycine. Son utilisation semble intéressante du fait de sa facilité d'administration et de la possibilité d'un relais en hospitalisation à domicile. Il est donc nécessaire de réaliser d'autres études afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance dans le cadre des bactériémies à Gram positifs en oncologie pédiatrique.

Mots clés : Daptomycine – Bactéries Gram positif – Pédiatrie - Oncologie