

Antimicrobial stewardship in paediatric oncology : Impact on optimizing gentamicin use in febrile neutropenia.

Antibiothérapie en oncologie pédiatrique : Impact sur l'optimisation de l'utilisation de la Gentamicine dans la neutropénie fébrile.

**(Pediatr. Blood Cancer 2018; 65(2))
Jbebli.E, Rhayem.S, Fedhila.F**

Service de Médecine Infantile A-Unité d'Oncologie Pédiatrique-Hôpital d'Enfants
Béchir Hamza de Tunis

La neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente chez les enfants sous chimiothérapie. Les infections bactériennes avérées et les sepsis surviennent fréquemment chez ces patients et s'accompagnent de bactériémies dans environ 1/3 des cas. Différentes recommandations pour la prise en charge antimicrobienne de la NF sont proposées dans différents hôpitaux dans le but d'améliorer le pronostic des malades, tout en limitant les usages abusifs des antibiotiques ainsi que les conséquences qui en découlent. La Gentamicine est un antibiotique de type aminoside prescrit dans les neutropénies fébriles à germes Gram négatif pouvant être responsable de néphro ou ototoxicité en cas de prescription prolongée. Les auteurs se proposent dans cet article d'évaluer l'impact de l'introduction de nouvelles recommandations dans le traitement de la NF sur la rationalisation de l'utilisation de la Gentamicine chez les enfants en oncologie pédiatrique.

Des recommandations actualisées sur l'utilisation de la Gentamicine en pédiatrie dans la NF ont été élaborées dans un hôpital universitaire pédiatrique, à Brisbane, en Australie. En effet, le Réseau d'hémato-oncologie pédiatrique du Queensland (QPHON) au sein du centre d'Oncologie Pédiatrique du Queensland a été créé en 2006 pour optimiser les soins de support chez les enfants recevant une chimiothérapie. Avant octobre 2012, les Guidelines du QPHON recommandaient l'instauration d'un traitement antibiotique empirique associant Pipéracilline / Tazobactam et Gentamicine. Ceux-ci ont été révisés et mis à jour en octobre 2012, optant pour une monothérapie empirique par Pipéracilline / Tazobactam sur la base des données publiées. La Gentamicine ne doit être associée que si l'état du patient est grave ou s'il ya une forte présomption clinique pour une infection à germes Gram négatif. Elle doit être arrêtée dans les 48 heures si les cultures sont négatives et / ou s'il n'y a aucune indication clinique pour une poursuite du traitement. Un monitoring pharmacologique de la Gentamicinémie est recommandé si la Gentamicine est prescrite au-delà de 48 heures.

Entre Janvier 2012 et Décembre 2013, des données sur l'utilisation de la Gentamicine avant et après le changement des Guidelines ont été recueillies rétrospectivement chez des enfants cancéreux hospitalisés pour NF. L'utilisation de la Gentamicine, la durée du traitement et la surveillance pharmacologique ont été comparées pour évaluer l'impact sur la pratique quotidienne.

Pour ce faire, ont été inclus dans cette étude les enfants âgés de moins de 18 ans et traités de Janvier 2012 à Décembre 2013. Les dossiers médicaux des patients ont été examinés sur une 1ère période de neuf mois (de Janvier 2012 à Septembre 2012) et sur une 2ème période de 15 mois (Octobre 2012 à Décembre 2013) après la modification des Guidelines. Les cultures étaient considérées positives uniquement en cas de mise en évidence d'une infection bactérienne avérée (exemple : hémocultures, cultures des urines ou du site d'une biopsie).

Les données ont été recueillies à travers les deux périodes à partir des dossiers médicaux de 227 enfants, ce qui représente 453 admissions distinctes avec NF. Les données de codage hospitalier ont révélé 196 admissions avec NF dans les 9 mois précédant la modification des Guidelines et 257 admissions dans les 15 mois suivants. La Gentamicine a été administrée respectivement chez 155 (79,1%) et 54 admissions (20,9%) avant et après le changement des Guidelines ($p < 0,001$), témoignant d'une diminution significative de l'utilisation de la Gentamicine chez les patients porteurs de NF après la modification des Guidelines. Les infections microbiologiquement avérées comprenaient 10,2% d'infections à germes Gram négatif, 6,6% d'infections à germes

Gram positif et 1,5% d'infections fongiques ou virales. Les prélèvements comprenaient des hémocultures dans 78,5% des cas, des cultures d'urine dans 13% des cas et celles d'autres sites dans 8,5% des cas. Respectivement huit des 196 admissions (4%) et 13 des 257 admissions (5%) avant et après la modification des Guidelines présentaient une bactériémie, dont six (3%) et trois (1,2%) étaient respectivement secondaires à des bactéries Gram négatif.

D'autre part, suite à la modification des Guidelines, les auteurs n'ont pas noté de changement dans les proportions d'admissions pour lesquelles une bactérie Gram négatif ou Gram positif a été isolée ($p > 0,05$), et dans les proportions d'admissions pour lesquelles la gentamicine a été administrée et les cultures ont été pratiquées (97% contre 100%). Cependant, le pourcentage d'admissions pour lesquelles la Gentamicine a été administrée et dans lesquelles une bactérie Gram négatif a été isolée, a significativement augmenté après la modification des Guidelines (12,9% contre 42,6%, $p < 0,001$). A l'opposé, la proportion d'admissions pour lesquelles la Gentamicine a été administrée et les cultures étaient négatives a significativement diminué après la modification des Guidelines (76,1% contre 38,9%, $p < 0,001$).

D'autre part, le nombre d'admissions associées à l'utilisation de la Gentamicine au-delà de 48 heures et sans dosage pharmacologique a diminué de 44 à 0 % ($p < 0,001$). La prescription de la Gentamicine chez les patients ne présentant aucun signe orientant vers une infection à germe Gram négatif a représenté 135 admissions avant et 31 admissions après la modification des Guidelines. La Gentamicine a été maintenue au-delà de 48 heures malgré l'absence d'un germe Gram négatif confirmé dans respectivement 85,5% et 46,2% des admissions avant et après la modification des Guidelines, attestant ainsi d'une diminution significative de la proportion d'admissions dans lesquelles la Gentamicine a été prescrite au-delà de 48 heures malgré l'absence d'une infection confirmée à germe Gram négatif ($p < 0,001$).

Les auteurs soulignent donc dans cet article l'efficacité d'une monothérapie par Lactamine dans les neutropénies fébriles comme antibiothérapie empirique. Ils recommandent aussi de prescrire la Gentamicine seulement en cas de sévérité clinique du tableau et/ou en cas de mise en évidence de cultures à Gram positif. Ceci permettra ainsi de réduire la toxicité de la Gentamicine et de diminuer l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques à long terme.