

ANNEE 2022

N°

**Réalisation hospitalière ou ambulatoire de la phase d'induction du traitement
des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : complications, survie,
analyse médico-économique.**

THESE

Présentée

A l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 21/10/2022

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par BREBIS Alexiane

Née le 15/09/1994, à Saint-Etienne

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**Réalisation hospitalière ou ambulatoire de la phase d'induction du traitement
des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : complications, survie,
analyse médico-économique.**

THESE

Présentée

A l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 21/10/2022

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par BREBIS Alexiane

Née le 15/09/1994, à Saint-Etienne

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} Septembre 2022

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie- réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie- virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
			(Retraite au 1 ^{er} Novembre 2022)
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité)			
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
(Disponibilité pour convenances personnelles)			
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur HUET Frédéric

Membres : Professeur BASTIE Jean-Noël

Docteur BRIANDET Claire

Docteur DESPLANTES Claire

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur HUET Frédéric,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Merci pour vos enseignements en Pédiatrie ainsi que pour votre disponibilité et votre écoute durant ces quatre années d'internat. Veuillez trouver en ces mots l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BASTIE Jean-Noël,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre pédagogie, apprendre à vos côtés a été un réel plaisir. Votre patience et votre disponibilité ont été d'une grande aide lors de mon passage dans le monde des adultes. Veuillez trouver en ces mots l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Dr BRIANDET Claire,

C'est un immense honneur de te compter parmi mes juges. Merci pour ta patience, ta gentillesse et ton écoute lors de mes premiers pas d'interne au sein du service d'hématologie-pédiatrique. L'empathie dont tu fais preuve envers les patients et leurs familles resteront une source d'inspiration pour moi...

A Madame le Dr DESPLANTES Claire,

Tu me fais l'honneur d'être ma Directrice de thèse, je te remercie de m'avoir confié ce travail. Merci pour ta disponibilité et ton investissement durant l'élaboration de cette thèse malgré les kilomètres qui nous séparaient. Merci pour ta bonne humeur et tous les enseignements que tu m'as apportés lors de mon passage en hématologie-pédiatrique.

A Madame le Dr MARIET Anne-Sophie, Mme VOURC'H Michèle et à Mme HOLES Mégane,

Merci pour votre investissement et votre aide à l'élaboration de ce travail. Le monde médico-économique me paraît désormais moins obscur et ceci grâce à vous.

Au Dr NEUMANN Florent,

Merci pour ta pédagogie et les connaissances que tu m'as transmises lors de mon passage en Hématologie. Merci aussi pour ton dynamisme, ton sens de l'humour et les mercredis Foodies que tu as instaurés et qui sont devenus tradition durant le semestre !

A tous les médecins de Pédiatrie du CHU de Dijon ayant contribué à ma formation,

Dr De Monléon, Dr Desvignes, Dr Chouchane, Dr Bert, Dr Godoy, Dr Maudinas, Dr Perez-Martin, Dr Bensignor, Dr Martin, Dr Chantegret, Dr Lietzler-Renault, Dr Colomb, Dr Ternoy.

Mais aussi aux CCA et Assistantes qui nous ont toujours encadré avec bienveillance, Dr Cherif-Alami Sophia, Dr Ricolfi Lucile, Dr Fauconnier-Fatus Clémence, Dr Barnier Isabelle, Dr Gaudillère Charlotte, Dr Nallet-Amate Mégan.

A la meilleure co-interne, Camille,

Merci pour ta bonne humeur et ton accueil dans le monde de la pédiatrie dijonnaise ! Un semestre aura suffi à nous lier d'amitié, sûrement facilité par notre bureau/placard ! Je suis fière de t'avoir fait voyager avec mes « j'ai pas l'goût » stéphanois des lundis matins !

A mes collègues et compagnons de stage,

Antoine et Camille N ; Floraine, Valérian, Arnaud et Fanélie ; JB, Laura, Julien et Benjamin ; Virginie, Mélissa et Margot ; Marion ; Cynthia, Morgane, Alexis, Mourad, Ameline, Louise, Axelle et Juliette, merci pour ces semestres passés à vos côtés dans la joie et l'entraide.

A mes co-internes d'Hématologie Adulte, Beubeu, merci pour ton accent québécois et ta bonne humeur en toutes circonstances ! **Romain,** le plus réanimateur des hématologues !

Steeve, le pilier de l'hôpital de jour, merci pour ton esprit fédérateur ! **Manu,** le plus marseillais de tous les dijonnais ! **Léo,** je ne dirai qu'un mot « Oulan-Bator ! »

A l'équipe médicale et paramédicale Châlonnaise, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et tout ce que vous m'avez enseigné lors de mon premier stage en pédiatrie générale. Et plus particulièrement, merci aux délicieuses cornes de gazelle de Yasmina qui réconfortent au milieu d'une garde.

A l'équipe médicale et paramédicale Bisontine, merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe, merci pour votre enseignement, travailler et apprendre auprès de vous a été un réel plaisir.

A mes amis...

A Mathilde,

A toutes ces années poney et tous ces week-ends de concours faits de victoires ou de chutes se clôturant très souvent par des McDo! Je resterai à jamais nostalgique de toutes ces années... Je suis heureuse que notre amitié soit restée intacte depuis tout ce temps...

A Raph,

Nos balades-potins avec nos papis poneys me manquent... Merci Banana pour toutes ces années de complicité qui je l'espère perdureront...

A Pauline,

Ma Paupau, merci pour cette amitié sincère qui nous a permis de vivre les joies et les déceptions qui ont rythmées nos années médecine ! Merci pour toutes ces soirées bisontines, sans oublier la bouteille de Lambrusco que l'on n'aura jamais eu...

A Claire, Léonie, Clémence, Victor, Quentin, Maxime, Geoffray, Loïc,

Merci pour toutes ces années d'externat passées à vos côtés, mêlées de révisions et de soirées plus mémorables les unes que les autres ... Même si la vie fait que l'on s'est éloigné, tous ces souvenirs demeureront intacts...

A Tonton Jean-Pierre,

Mon maraîcher et pizzaiolo préféré, mais aussi celui de la famille ! Merci pour ta présence en ce jour si particulier...

A ma famille...

A Papi Pompon et Papi Plouf ainsi qu'à Mémé Julie et Mémé Marinette,

Physiquement absents aujourd'hui mais présents dans nos cœurs, j'espère que vous êtes fiers du chemin que chacun a emprunté...

A Mimo,

Merci d'être mon complice depuis maintenant 16 ans. Je pense que tu as une part de responsabilité si j'en suis là aujourd'hui. Tu m'as enseigné, à ta manière, la persévérance...

A ma belle famille, Fouz, la Famille Perret, Ensaad et Bengali,

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille comme un membre à part entière... Vous comptez tous énormément à mes yeux...

A Mamie Pompon,

Merci d'être la grand-mère que tu es, merci pour l'attention que tu portes aux personnes qui te sont chères... Ta bienveillance, ton soutien et ton amour de grand-mère, ainsi que tes petits plats durant ma première année de médecine ont été les ingrédients essentiels à sa réussite... Je t'en serai à jamais reconnaissante... Je t'aime.

A Jean-Pierre Gueugnon,

Merci pour ta présence auprès de Mamie Pompon, mais aussi pour ta disponibilité en toutes circonstances, comme changer une roue de toute urgence un dimanche matin !

A Mamie Plouf,

Tu es peut être loin de mes yeux, mais tu es près de mon cœur... A tous ces moments partagés, les concours de dessins, les ordonnances des poupées, les innombrables heures passées dans la piscine en compagnie des « crocos », ou encore l'histoire de l'éléphant bleu qui changeait chaque soir... Tu es la grand-mère la plus surprenante qui existe, merci pour tout... Je t'aime.

A mon frère et ma sœur, même si lorsque vous avez débarqué je souhaitais vous ramener à la maternité...

Maxime, à toutes nos disputes allant du pédali-pédalo aux lancés de yaourt à la Grecque, car c'est ce que font des frères et sœurs qui s'aiment ! Mais surtout, merci pour ta bonne humeur permanente et la légèreté que tu apportes. Je suis tellement fière du jeune homme que tu deviens...

Aurane, à tous ces moments partagés ensemble que je ne peux citer et à tous ceux à venir... Merci de toujours être présente, merci pour ton oreille attentive, tes conseils en tout genre et ton rire de petite Reine qui résonne dans ma tête et réchauffe mon cœur ! Je suis si fière de toi, ma petite sœur rayonnante au caractère de dragon parfois...

Je vous aime...

A Manon et Evan,

C'est un plaisir d'agrandir notre famille pour vous... Merci d'être là pour partager tous ces moments ensemble... Je suis fière de vous avoir comme belle-sœur et beau-frère...

A mes parents,

C'est sans nul doute votre soutien et votre Amour inconditionnel qui m'ont permis d'en arriver ici aujourd'hui.

Maman, ta douceur, ton calme, ta patience, ton écoute, sont des qualités qui m'ont sûrement ouvert la voie de la pédiatrie. Papa, ton goût pour le travail et les connaissances en tout genre, ainsi que ta rigueur, ont sûrement fait de moi une personne déterminée...

C'est grâce à vous et à votre Amour que cette famille est unie et dotée de la plus grande bienveillance, merci pour toutes les valeurs que vous nous avez inculquées ...

Mais aussi, merci d'avoir rendu et de rendre l'ensemble de nos rêves possibles...

C'est à vous que je dédie ce diplôme... Je vous aime...

A Karim,

Parce que j'irai n'importe où, où tu iras... Parce que personne n'est capable de supporter la labilité de mon humeur comme tu le fais, pour ça tu devrais avoir une statue à ton nom !

Mais surtout, merci pour ton Amour sincère, merci pour ton soutien infailible, merci d'être celui qui me donne confiance, merci d'être là, merci d'être TOI... Je t'aime...

Table des matières

ABREVIATIONS	15
RESUME	18
INTRODUCTION	19
MATERIEL ET METHODE	20
Population	20
Groupes de traitement	20
Groupes de risque	21
Caractéristiques et schéma d'administration des chimiothérapies	21
Complications	22
Critères de jugement cliniques	23
Analyse médico-économique	23
Analyses statistiques	24
RESULTATS	24
Caractéristiques de la population	24
Répartition de la population au sein des groupes de risque	25
Durée d'hospitalisation	25
Complications	25
Support transfusionnel	26
Données de survie	26
Coûts de prise en charge	26
DISCUSSION	27
Résultats principaux	27
Toxicités liées aux traitements	27
Risque infectieux	28
Prise en charge ambulatoire : aspects économiques et psycho-sociaux	29
Implications cliniques	30
Limites	30
CONCLUSION	31
BIBLIOGRAPHIE	33
ANNEXE	46

Table des tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques de la population au diagnostic	38
Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population au diagnostic.....	39
Tableau 3. Durées d’hospitalisation durant la phase d’induction (jours).....	41
Tableau 4. Complications survenues au cours de la phase d’induction.....	42
Tableau 5. Coûts et recettes moyens par patient selon la stratégie adoptée, en euros.....	44
Figure 1. Répartition des patients au sein des différents groupes de risque en fonction de leur protocole de traitement.....	40
Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier illustrant la Survie globale (A) et la survie sans évènements (B) à 3 ans selon le groupe de traitement hospitalier ou ambulatoire.....	43

Abréviations

AF : Aplasie Fébrile

CAALL – F01: Childhood and Adolescent Acute Lymphoblastic Leukemia – France – 01

CGR : Concentré de Globules Rouges

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CPA : Concentré de Plaquettes d'Aphérèse

DIM : Département d'Information Médicale

FRALLE 2000: French Acute Lymphoblastic Leukemia 2000

GB : Globules Blancs

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HJ : Hospitalisation de Jour

HC : Hospitalisation Conventiionnelle

HR : High Risk

IM : Intramusculaire

IT : Intrathécale

IV : Intraveineux (se)

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

MR : Médium Risk

MTX : Méthotrexate

NCI : National Cancer Institute

PAC : Port – à – Cath

PL : Ponction Lominaire

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PO : Per Os

SI : Soins Intensifs

SNC : Système Nerveux Central

SR : Standard Risk

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VVC : Voie Veineuse Centrale

Réalisation hospitalière ou ambulatoire de la phase d'induction du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : complications, survie, analyse médico-économique.

Alexiane BREBIS¹, Claire DESPLANTES¹, Jean-Noël BASTIE², Anne-Sophie MARIET³, Michèle VOURC'H³,
Mégane HOLES⁴, Florent NEUMANN¹, Claire BRIANDET¹, Frédéric HUET¹

Correspondance :

1. Service de Pédiatrie, CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France
2. Service d'Hématologie, CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France
3. Département d'information médicale (DIM), CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France
4. Contrôle de gestion – Pôle Pédiatrie, CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

Résumé

Introduction : La leucémie aiguë représente le cancer le plus fréquent chez l'enfant, la forme lymphoblastique étant la plus diagnostiquée dans la population pédiatrique. Deux modes de gestion de la phase d'induction existent, l'un hospitalier exclusif, l'autre ambulatoire. Nous avons cherché à évaluer la sécurité de ces deux stratégies en comparant le taux de complications associé aux deux types de prise en charge. Une analyse médico-économique des deux stratégies a également été réalisée.

Méthodes : Les patients âgés de 1 à 18 ans pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon dans le cadre d'un diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique entre le 1^{er} Janvier 2011 et le 31 Décembre 2021 ont été inclus rétrospectivement.

Résultats : 69 patients ont été inclus, 62,3 % étaient des garçons. La moyenne d'âge au diagnostic était de $7,0 \pm 4,7$ ans. Parmi ces patients, 48 ont bénéficié d'une phase d'induction réalisée entièrement en secteur d'hospitalisation conventionnelle (groupe hospitalier) et 21 ont bénéficié d'une phase d'induction avec retour à domicile (groupe ambulatoire). Les patients du groupe hospitalier ont présenté significativement plus de complications infectieuses par rapport aux patients du groupe ambulatoire (33 (68,8%) vs 9 (42.9%), $p=0.042$). Aucune différence significative en termes de complication thromboembolique, métabolique ou digestive n'est apparue entre les deux stratégies. De même, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la survie globale et la survie sans événements à 3 ans. Enfin, la stratégie de prise en charge hospitalière était associée à un coût final moyen de prise en charge environ huit fois plus élevé que la stratégie de type ambulatoire (16 978 € vs 1 757 €).

Conclusion : Une stratégie de prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques ne semble pas être associée à un sur risque de complications, mais à une diminution du taux de complications infectieuses. Le coût final moyen par patient associé à une prise en charge ambulatoire de la phase d'induction apparaît inférieur à une stratégie d'induction entièrement hospitalière.

Introduction

Bien que les cancers pédiatriques soient rares, leur incidence est en augmentation depuis 1975 (1). La leucémie aiguë (LA) est le cancer le plus fréquent chez l'enfant dans les sociétés développées (2). En 2020, l'incidence des LA pédiatriques était de 3,1 cas pour 100 000 enfants âgés de 0 à 18 ans (3). Ainsi, les LA représenteraient 29% des cancers survenant chez les moins de 15 ans et 14% des cancers survenant chez les adolescents entre 15 et 18 ans (4).

La LA lymphoblastique (LAL) est la forme de LA la plus fréquemment diagnostiquée durant l'enfance (80% des LA chez les moins de 15 ans), les LA myéloblastiques (LAM) restant rares dans cette population (4). Au cours des dernières décennies, le pronostic des LAL pédiatriques s'est considérablement amélioré, atteignant aujourd'hui un taux de survie à 5 ans de 90 % (5).

Le traitement des LAL est basé sur l'administration de poly-chimiothérapies cytotoxiques réparties sur une période de traitement de 2 ans comprenant : une phase d'induction (visant à induire une rémission complète), une phase de consolidation/intensification et une phase d'entretien (6). Les différentes phases du traitement sont variables et dépendantes du groupe de risque auquel appartient la LAL (7). Parmi ces différentes phases, la phase d'induction est connue pour être responsable du plus grand nombre de complications (infectieuses, thromboemboliques, métaboliques, digestives ...)(8).

Actuellement, il n'existe aucun consensus concernant la durée du séjour hospitalier durant cette phase (9). La prise en charge peut ainsi être réalisée de manière hospitalière exclusive ou de manière ambulatoire comprenant des visites régulières en hospitalisation de jour (HJ).

Peu de données existent comparant la sécurité de ces deux modes de gestion de la phase d'induction. La différence d'impact médico-économique de ces deux stratégies est également inconnue.

Cette étude vise à comparer le taux de complications et le coût hospitalier d'une stratégie d'induction exclusivement hospitalière avec une stratégie d'induction ambulatoire chez des enfants pris en charge pour une LAL.

Matériel et Méthode

Population

Tous les patients âgés de 1 à 18 ans pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon pour un diagnostic de LAL entre le 1^{er} Janvier 2011 et le 31 Décembre 2021 ont été inclus rétrospectivement. Les nourrissons de moins de 1 an avec un diagnostic de LAL et les enfants et adolescents de moins de 18 ans avec un diagnostic de LAL bi-phénotypique ont été exclus du fait de l'inclusion dans un protocole thérapeutique différent de ceux étudiés (protocole INTERFANT et EORTC).

Le diagnostic de LAL était confirmé par la présence de plus de 20% de cellules blastiques à l'analyse cytologique médullaire, avec à l'examen cytochimique une coloration revenant négative pour la myéloperoxydase. Un immunophénotypage des cellules médullaires en cytométrie de flux était également réalisé afin de déterminer le sous-type (B ou T) de la LAL. Un caryotype médullaire à la recherche d'anomalies cytogénétiques, ainsi qu'une analyse en biologie moléculaire à la recherche de transcrite de fusion aidant à déterminer le groupe de risque de la LAL étaient systématiquement réalisés (7,10–12). L'ensemble des données a été recueilli rétrospectivement à partir du dossier patient informatisé. Une lettre d'information/non-opposition à l'étude a été envoyée à chaque patient (parents/tuteurs).

Groupes de traitement

Le groupe hospitalier était constitué des patients ayant eu un diagnostic de LAL posé entre les années 2011 et 2016. Ces patients ont bénéficié d'un traitement d'induction basé sur le protocole French Acute Lymphoblastic Leukemia 2000 (FRALLE 2000). La phase d'induction était réalisée exclusivement de manière hospitalière (admission en hospitalisation conventionnelle (HC) de la date du diagnostic de LAL jusqu'à la fin de la phase d'induction). Celle-ci avait lieu sous un flux afin de prévenir les complications infectieuses.

Le groupe ambulatoire était constitué des patients diagnostiqués d'une LAL à partir du 1^{er} janvier 2017. Ces patients ont bénéficié d'un traitement d'induction basé sur le protocole Childhood and Adolescent Acute Lymphoblastic Leukemia –France – 01(CAALL – F01) (clinicaltrials.gov. Identifier: NCT02716233). Dans ce groupe autorisant la prise en charge ambulatoire, les patients débutaient la phase d'induction en HC, puis rentraient à domicile plus ou moins rapidement en fonction de leur situation clinico-biologique (aucune date précise concernant le retour à domicile n'était établie). Les patients poursuivaient ensuite l'induction en ambulatoire avec des visites

régulières (bi ou tri-hebdomadaires selon les échéances du traitement et sa tolérance) en HJ. Les enfants pouvaient être réadmis en HC en cas de complication nécessitant une hospitalisation. Parmi ces patients devant bénéficier d'une prise en charge ambulatoire, les enfants n'ayant pas pu bénéficier d'un retour à domicile avant J29 ont été exclus de l'analyse.

Groupes de risque

Les groupes de risque des LAL (basés sur le risque d'échec du traitement) étaient déterminés selon les critères pronostics établis par le consensus du National Cancer Institute (NCI) (7). La classification initiale du risque était basée sur l'immunophénotypage B, l'âge du patient et le taux de globules blancs (GB) circulant au moment du diagnostic (7). Le groupe « NCI-Standard Risk » (NCI-SR) comprenait les patients atteints d'une LAL de type B âgés de 1 à 10 ans avec un nombre de GB < à 50 G/L. Le groupe « NCI-High Risk » (NCI-HR) incluait tous les patients atteints d'une LAL ne répondant pas aux critères du groupe SR (7).

Par ailleurs, en plus des critères pronostics NCI, la stratification du risque pour les patients traités selon le protocole thérapeutique FRALLE 2000 prenait également en compte les résultats de l'analyse cytogénétique (absence de t(4 ;11) ou t(9 ;22), absence ou non d'hypodiploïdie, absence ou non de transcrite de fusion BCR-ABL ou MLL-AF4 ou de réarrangement MLL), ainsi que la présence ou non d'une atteinte du système nerveux central (SNC) (13–17).

La stratification du risque pour les patients suivants le protocole thérapeutique CAALL – F01 était basée sur les critères pronostics précédents (NCI, anomalie cytogénétique, atteinte du SNC), en association avec l'existence ou non d'une atteinte testiculaire (18), d'autres anomalies cytogénétiques (i AMP21)(19), et du niveau de réponse à la Prednisone à J8 (bonne réponse si le nombre de blastes circulants dans le sang périphérique était < à 1000/mm³). En fonction de la réponse à la Prednisone, un changement de bras de traitement pouvait être réalisé à partir de la phase de consolidation. Enfin, contrairement au protocole FRALLE, une stratification du risque de rechute était réalisée pour les LAL de la lignée T.

Les critères de stratification du risque selon les protocoles thérapeutiques FRALLE et CAALL sont résumés dans les *Annexes, Figures 1 et 2*.

Caractéristiques et schéma d'administration des chimiothérapies

Les chimiothérapies cytotoxiques employées lors de l'induction au cours des protocoles thérapeutiques FRALLE et CAALL comprenaient: 1) une pré-phase constituée d'une corticothérapie systémique de J1 à J7, associée à une injection de Méthotrexate (MTX) en intrathécale (IT) à J1. Cette pré-phase était identique au sein des deux protocoles quelque soit le groupe de risque de la LAL. 2) A

partir de J8 plusieurs combinaisons de drogues pouvaient être employées, comprenant: une corticothérapie systémique (Dexaméthasone ou Prednisolone), un poison du fuseau (Vincristine), une anthracycline (Daunorubicine), de la L-Asparaginase dans le protocole FRALLE 2000, de la PEG-Asparaginase dans le protocole CAALL-F01, un agent alkylant pour les groupes HR (Cyclophosphamide), le MTX seul en IT (groupes B-SR et T-SR) ou des ponctions lombaires (PL) triples injectées comprenant de l'Aracytine, du MTX et de l'Hydrocortisone (groupes B-MR, B-HR et T-HR). La durée théorique de la phase d'induction était identique au sein des deux protocoles (35 jours). Le détail des différents schémas d'induction en fonction des groupes de risque des protocoles thérapeutiques FRALLE et CAALL est résumé en *Annexe, Tableaux 1, 2, 3, 4*.

Complications

La période étudiée pour l'ensemble des patients s'étendait du premier jour de la phase d'induction au jour précédent le début de la phase de consolidation. L'ensemble des complications survenues durant cette période et correspondant à des grades de sévérité 3 ou 4 selon la version 5 des critères de toxicité et de complications du NCI ont été prises en compte(20).

Concernant les complications infectieuses, tous les épisodes infectieux cliniques, documentés biologiquement (hémocultures, ECBU, ECBC...) ou non, ont été répertoriés. Les bactériémies périphériques ont été distinguées des bactériémies sur voie veineuse centrale (VVC). Le diagnostic de bactériémie sur VVC était retenu si la différence entre le délai de positivité de l'hémoculture centrale et celle périphérique était supérieure ou égale à 2 heures, le prélèvement sur VVC devant se positiver en premier. Les aplasies fébriles (AF) étaient définies par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 0,5 G/L associé à un pic de température supérieure ou égale à 38,5°C, ou à une température comprise entre 38°C et 38,5°C à deux reprises et à une heure d'intervalle. Les AF étaient considérées comme non documentées si aucun germe n'était identifié.

Concernant les complications thromboemboliques, les thromboses veineuses cérébrales (TVC) et les thromboses veineuses profondes (TVP) documentées par un examen d'imagerie ont été recueillies.

Pour les complications métaboliques, les épisodes d'hyperglycémies étaient définis par une glycémie capillaire > à 200 mg/dL ou > à 180 mg/dL à deux reprises, nécessitant une insulinothérapie.

Les complications digestives comportaient les troubles du transit à type de constipation, les iléus paralytiques, les épisodes de pancréatite aiguë et d'hépatite aiguë et les hémorragies digestives.

Critères de jugement cliniques

Le critère de jugement principal était représenté par le taux de complication de grade 3/4 survenu durant la phase d'induction. La survie globale et la survie sans événements à 3 ans ont également été évaluées en critères secondaires.

Analyse médico-économique

Afin d'établir une comparaison médico-économique des deux stratégies de gestion de la phase d'induction, les données suivantes ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers informatisés : le nombre et la durée des séjours en HC, le nombre de séjour en HJ, le nombre et la durée des séjours en secteur de Soins Intensifs (SI)/Réanimation.

Le point de vue retenu pour cette analyse a été celui de l'établissement de santé (CHU Dijon), consistant à détailler toutes les dépenses engagées par la structure hospitalière et les recettes T2A (tarification à l'activité) associées (21,22). Les charges médico-techniques et les recettes ont été fournies par le département d'information médicale (DIM) du CHU de Dijon. Les coûts de référence d'une hospitalisation en HC, en HJ et en SI/Réanimation ont été fournis par le service du contrôle de gestion du CHU de Dijon, issus du compte de résultat analytique de l'année 2018.

Les coûts directs (ressources consommées par patient en biens, en services et en temps) étaient représentés par les charges à caractère médical, le coût d'hébergement des patients et les charges médico-techniques. Le coût « hébergement patient » incluait les charges de personnel médical et non médical, les charges hôtelières, les amortissements et provisions ainsi que la logistique médicale et était calculé en fonction du nombre de journées passées dans chaque service. Les charges médico-techniques incluaient les actes en biologie, en anesthésie, en imagerie et exploration fonctionnelle, ainsi que le temps de bloc opératoire. Chaque acte était rapporté en unité d'œuvre (UO). Les UO concernant les examens d'imagerie, d'exploration fonctionnelle et d'anesthésie étaient comptabilisées en indice de coût relatif (ICR), tandis que l'UO du temps de bloc opératoire était comptabilisé en heures. Le coût calculé des charges médico-techniques des deux groupes, correspondait à la multiplication du nombre d'UO par le coût unitaire de chaque UO.

Les coûts indirects liés aux soins (services administratifs et services techniques) ont été calculés en multipliant le coût direct total par un taux standardisé de 30 %, taux le plus fréquemment utilisé dans les analyses médico-économiques (23,24).

L'ensemble des recettes (calculées à partir des tarifs de groupe homogène de séjours (GHS) et des suppléments reçus pour chaque patient en prenant comme référence les tarifs de l'année 2018) a été déduit du coût total de prise en charge.

Analyses statistiques

Les variables à distribution normale ont été exprimées sous forme de moyennes \pm écart-type et comparées à l'aide du test t de Student. Les variables à distribution non normale ont été exprimées sous forme de médiane et d'écarts interquartiles et comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombres et de pourcentages et ont été comparées à l'aide du test du Chi carré ou du test exact de Fisher si nécessaire.

La survie globale à 3 ans a été calculée de la date du diagnostic de la LAL à la date de décès ou des dernières nouvelles. La survie sans évènement à 3 ans a été calculée de la date du diagnostic à la date de survenue d'une rechute, d'un décès ou des dernières nouvelles. Le recueil des données de survie a été censuré en Février 2022. Les courbes d'estimation de survie globale et de survie sans évènement ont été générées à l'aide des estimations de Kaplan-Meier, et les comparaisons des taux d'évènements cumulés ont été effectuées à l'aide du test Log-Rank. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de la version 4.2.0 du logiciel R.

Résultats

Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} Janvier 2011 et le 31 Décembre 2021, 74 patients de 1 à 18 ans ont été diagnostiqués d'une LAL au CHU de Dijon Bourgogne. Un patient a été exclu du fait d'un diagnostic de LAL bi-phénotypique et 4 patients du groupe ambulatoire ont également été exclus du fait d'une durée d'hospitalisation initiale supérieure à 29 jours (2 pour un contexte social /familial défavorable et 2 ayant présenté dès le diagnostic des complications nécessitant une prise en charge hospitalière prolongée).

Parmi les 69 patients inclus dans l'étude, 43 (62,3%) étaient des garçons et l'âge moyen au diagnostic était de $7,0 \pm 4,7$ ans. Une LAL de type B a été diagnostiquée chez 88,4% des enfants, tandis que 11,6% des enfants présentaient une LAL de type T. Concernant la constitution des deux groupes, 48 (69,6%) enfants ont bénéficié d'une phase d'induction en HC exclusive (groupe hospitalier) et 21 (30,4%) ont bénéficié d'une phase d'induction ambulatoire (groupe ambulatoire). Aucune différence statistique concernant l'âge, le sexe, les formes hyperleucocytaires, l'atteinte du SNC ou les atteintes extra-médullaires n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Les caractéristiques de base des patients des deux groupes sont présentées dans les *Tableaux 1 et 2*.

Répartition de la population au sein des groupes de risque

Concernant le niveau de risque des LAL, 29 (60,4%) patients du groupe hospitalier présentaient une LAL B – SR, 13 (27,1%) une LAL B – HR et 6 (12,5%) une LAL T – HR.

Dans le groupe ambulatoire, 16 (76,2%) patients présentaient une LAL B – SR, 3 (14,3%) une LAL B – MR, 1 (4,8%) une LAL T – SR et 1 (4,8%) une LAL T – HR.

La *Figure 1* illustre la distribution des patients selon les groupes de traitement et les différents niveaux de risque de LAL.

Durée d'hospitalisation

Dans le groupe hospitalier, la durée médiane d'hospitalisation initiale en HC était de 38 (34 – 44) jours contre 11 (8 – 13) jours dans le groupe ambulatoire ($p < 0,001$).

Au sein du groupe ambulatoire, 7 (33,3%) patients ont dû être réadmis en HC pour le traitement d'une complication (1 TVC, 2 bactériémies sur VVC, 1 AF non documentée, 1 pancréatite aigue, 1 colite infectieuse, 1 épisode d'iléus paralytique). Aucune de ces ré-hospitalisations n'a nécessité d'admission en secteur de SI/Réanimation. La durée médiane de séjour en HC lors des réadmissions était de 9 (4,5 – 12,5) jours. La durée totale de séjour en HC après prise en compte des réadmissions pour complication restait significativement plus courte chez les patients du groupe ambulatoire (13 (11-16) jours) que chez les patients du groupe hospitalier ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les séjours en SI/Réanimation.

L'ensemble des données concernant les durées d'hospitalisation est résumé dans le *Tableau 3*.

Complications

Les patients du groupe hospitalier ont présenté significativement plus d'infections par rapport aux patients du groupe ambulatoire (33 (68,8%) vs 9 (42,9%), $p = 0,042$). Parmi ces complications infectieuses, 8 (16,7%) enfants du groupe hospitalier ont présenté une bactériémie périphérique contre aucun patient dans le groupe ambulatoire ($p = 0,047$). Une infection documentée sur VVC (bactériémie ou fongémie) a été retrouvée chez 6 (12,5%) enfants du groupe hospitalier et 3 (14,3%) enfants du groupe ambulatoire ($p = 1,000$). Un épisode d'AF non documentée a été diagnostiqué chez 11 (22,9%) patients du groupe hospitalier, et chez 5 (23,8%) patients du groupe ambulatoire ($p = 1,000$). Les différents germes retrouvés au cours des épisodes infectieux sont présentés en *Annexe, Tableau 5*.

Concernant les complications métaboliques, un épisode d'hyperglycémie insulino-dépendante a été diagnostiqué chez 1 (4,8%) enfant du groupe ambulatoire, tandis qu'aucun cas n'a été rapporté chez les enfants du groupe hospitalier ($p= 0,304$).

Concernant les complications thromboemboliques, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (1 TVP dans le groupe hospitalier/ 1 TVC et 1 TVP dans le groupe ambulatoire, $p= 0,218$).

De même, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes au niveau de la survenue de complications digestives, de mucites ou de complications liées à la pose de VVC. L'ensemble des complications survenues au cours de la phase d'induction dans les deux groupes de prise en charge est résumé dans le *Tableau 4*.

Support transfusionnel

Durant la phase d'induction, le nombre médian de transfusions de concentré de globules rouges (CGR) reçu par les patients du groupe hospitalier et du groupe ambulatoire était respectivement de 3 (2 – 5) et 2 (1 – 2) ($p= 0,033$). De manière similaire, les patients du groupe hospitalier ont reçu un nombre significativement plus élevé de transfusions de concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) que les patients pris en charge en ambulatoire (5 (1 – 9) vs 1 (0 – 4), $p= 0,005$).

Données de survie

Parmi les enfants des deux groupes, aucun décès n'est survenu durant la phase d'induction. Aucune différence significative de survie globale à 3 ans n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement ($p= 0,620$). De même, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survie sans évènements à 3 ans ($p= 0,512$).

Les courbes de Kaplan-Meier de survie globale et de survie sans évènements à 3 ans en fonction du groupe de traitement sont présentées en *Figure 2*.

Coûts de prise en charge

Dans le groupe hospitalier, le coût moyen de prise en charge par patient de la phase d'induction des LAL était de 46 952 € contre 29 909 € pour les patients du groupe ambulatoire. La recette moyenne par patient basée sur l'année 2018 était équivalente dans les deux groupes, s'élevant à 29 974 € pour la stratégie hospitalière et à 28 152 € pour la stratégie ambulatoire. Le coût

final moyen de prise en charge par patient (après prise en compte des recettes) était supérieur en cas de prise en charge de l'induction avec une stratégie exclusivement hospitalière en comparaison d'une stratégie ambulatoire (16 978 € vs 1 757 €). L'ensemble des coûts et recettes moyens par patient en fonction de la stratégie adoptée est résumé dans le *Tableau 5*.

Discussion

Résultats principaux

Les résultats principaux de l'étude sont: 1) Une prise en charge entièrement hospitalière de la phase d'induction des LAL pédiatriques semble être associée à un taux significativement plus élevé d'infections ; 2) Un recours plus fréquent à un support transfusionnel chez les patients ayant bénéficié d'une induction en HC exclusive ; 3) L'absence de différence significative en terme de survie globale et sans événements à 3 ans entre les deux modes de réalisation de la phase d'induction ; 4) Un coût final moyen par patient plus élevé en cas de prise en charge hospitalière exclusive.

Toxicités liées aux traitements

L'utilisation de deux protocoles thérapeutiques différents au sein de l'étude peut laisser suggérer la présence d'un biais quant à l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques différentes pouvant être responsable d'une toxicité plus ou moins importante. La L-Asparaginase utilisée dans le groupe hospitalier est la pierre angulaire de la combinaison poly-chimiothérapique de la phase d'induction des LAL. Cet agent chimiothérapique est connu pour être à l'origine d'un taux non négligeable de réactions toxiques immuno-allergiques en lien avec son origine bactérienne (Asparaginase native d'*Escherichia coli*) (25). Sa forme synthétique pégylée (PEG-Asparaginase) utilisée dans le groupe ambulatoire a émergé comme une alternative prometteuse permettant possiblement de réduire le taux de réactions de type immuno-allergiques tout en diminuant le nombre d'injections requises (demi-vie plus longue) (26). Selon *Dai et al*, l'utilisation de la PEG-Asparaginase durant la phase d'induction serait associée à un taux plus faible de réactions allergiques et d'hépatotoxicité par rapport à l'utilisation de la L-Asparaginase (26). D'autres études ont montré l'absence de différence significative en termes de réactions toxiques (immuno-allergiques, thromboemboliques, digestives, métaboliques) liées à l'utilisation de l'une ou l'autre des deux molécules, et ce quelque soit le niveau de risque de la LAL (27,28). Dans notre travail, aucune différence significative en termes de complications toxiques digestives (pancréatite aigüe), métaboliques ou thromboemboliques n'est apparue entre les deux groupes de traitements utilisant des formes d'Asparaginase différentes.

Risque infectieux

Le contrôle du risque infectieux est une problématique majeure durant le traitement des LAL, notamment au cours de la phase d'induction (29,30). Ce risque est d'origine multifactorielle, lié à l'insuffisance médullaire engendrée par l'hémopathie, à l'immunodéficience induite par la chimiothérapie, mais aussi à la présence de cathéter de longue durée (VVC) représentant des portes d'entrée infectieuses majeures durant cette phase de traitement (31–33).

Les résultats de ce travail suggèrent que la réalisation de la phase d'induction des LAL pédiatriques en ambulatoire semble être associée à un nombre moins important de complications infectieuses en comparaison d'une induction hospitalière exclusive. Parmi ces complications infectieuses, on note notamment une incidence significativement plus élevée de bactériémies périphériques chez les patients bénéficiant d'une induction exclusivement hospitalière. La proportion d'infection à *Staphylococcus coagulase négative*, germes faisant parti du microbiote de la peau et des muqueuses, a été responsable de 4 de ces épisodes dans le groupe hospitalier tandis qu'ils n'ont jamais été retrouvés chez les patients du groupe ambulatoire (34). La forte prévalence de la colonisation du milieu hospitalier par cette catégorie de germes a été démontrée par plusieurs équipes, notamment *Torkar et al* ayant mis en évidence la présence de *Staphylococcus coagulase négative* dans plus de 50% des écouvillons collectés sur les surfaces de chambres de patients ainsi que sur les équipements médicaux de différents services hospitaliers (oncologie, pédiatrie, psychiatrie) (35). La durée d'exposition à l'environnement hospitalier apparaît donc comme un possible élément explicatif de l'incidence plus élevée de bactériémies survenant chez les patients ayant bénéficié d'une induction entièrement hospitalière. La fréquence probablement plus importante de manipulation des cathéters dans le groupe hospitalier (illustrée par le taux significativement plus élevé de transfusions dans ce groupe du fait de contrôles biologiques quotidiens) a déjà été mis en évidence comme un facteur de risque majeur d'infection de cathéter (36,37). Le type de cathéter central (VVC tunnelisée ou chambre implantable de type port-à-cath (PAC)) pourrait également influencer la survenue d'infections sur cathéter, qui serait plus fréquente chez les patients présentant des VVC tunnelisées (38). Dans notre étude les patients du groupe hospitalier avaient bénéficié exclusivement de VVC tunnelisées alors qu'une majeure partie des patients traités en ambulatoire avaient des chambres implantables de type PAC, pouvant également expliquer la différence d'infection sur cathéter observée entre les deux groupes.

Prise en charge ambulatoire : aspects économiques et psycho-sociaux

Selon ces résultats, une stratégie de prise en charge hospitalière exclusive de l'induction des LAL pédiatriques semble être associée pour la structure hospitalière à un coût final moyen environ huit fois supérieur au coût lié à une stratégie ambulatoire. A notre connaissance, aucune étude n'avait analysé l'impact médico-économique lié à ces types de prise en charge dans la LAL de l'enfant. Cependant, ces données vont dans le sens de plusieurs analyses coût-efficacité comparant les coûts de prise en charge des AF pédiatriques traitées en hospitalisation de celles traitées en ambulatoire, retrouvant un coût final de prise en charge sept fois inférieur en cas d'AF traitée en ambulatoire (39).

Dans notre étude, 77% des patients pris en charge avec une stratégie ambulatoire n'ont pas nécessité de réadmission en hospitalisation après leur retour à domicile. Parmi les patients ayant nécessité un recours à une seconde admission en HC, aucune complication grave nécessitant une prise en charge en secteur de SI/Réanimation n'a été retrouvée. Une utilisation sécuritaire de cette stratégie d'induction ambulatoire s'appuie cependant sur une planification de traitement minutieuse et une communication solide entre la structure hospitalière et l'entourage familial. Un soutien médical/paramédical optimisé et une éducation thérapeutique rigoureuse (surveillance quotidienne de la température, formation aux signes d'alertes...) constituent ainsi les éléments clés pour une prise en charge rapide des complications pouvant survenir à domicile (40). Ainsi, l'existence d'un contexte social à risque ou d'un cadre familial peu fiable peuvent être des freins à la mise en place d'une telle stratégie, comme retrouvé chez 2 patients exclus de notre analyse, n'ayant pas pu bénéficier d'un retour à domicile initialement prévu du fait de l'impossibilité d'organiser une prise en charge ambulatoire (41).

Par ailleurs, l'annonce d'un cancer pédiatrique et sa prise en charge sont des événements à l'origine de bouleversements majeurs dans une structure familiale (42,43). *Orme et al* ont mis en évidence une amélioration significative de la qualité de vie des enfants (appétit, sommeil, humeur) et des parents (anxiété, fonctionnement familial, confiance dans les soins) lors de la prise en charge ambulatoire des épisodes d'AF survenant au cours du traitement de cancers solides et de LAL pédiatriques (44). Selon d'autres auteurs, plus de 70% des professionnels de santé et 53% des parents seraient en faveur d'une prise en charge ambulatoire des complications à bas risque lors du traitement des cancers de l'enfant (45). Malheureusement dans notre étude, l'analyse des aspects psycho-sociaux liés aux deux modalités de prise en charge de la phase d'induction des LAL pédiatriques n'a pas pu être réalisée du fait du caractère rétrospectif du travail.

Implications cliniques

La prise en charge ambulatoire lors de la phase d'induction du traitement des LAL de l'enfant apparaît comme une alternative prometteuse permettant possiblement d'améliorer l'acceptabilité du traitement dans le cadre familial, sans réduire le taux de survie, tout en diminuant l'impact médico-économique de la thérapie sur la structure hospitalière. Cette prise en charge ambulatoire ne semblerait pas associée à une augmentation du taux de complications, mais paradoxalement à une possible diminution du risque infectieux et du recours aux transfusions de produits sanguins labiles. Ces données devraient être idéalement confortées par des essais randomisés de grandes tailles, mais sont difficilement réalisables éthiquement.

Limites

La première limite est représentée par le caractère rétrospectif de l'analyse, responsable d'un possible biais de mesure lié au recueil des événements. Ainsi, l'analyse du taux d'infections sur VVC en fonction du type de cathéter n'a pas pu être réalisée du fait d'un manque de donnée sur cette variable. De même, une analyse de la qualité de vie des patients au sein des groupes n'a pas pu être réalisée, mais serait intéressante à mettre en place pour de futurs travaux sur le sujet. D'autre part, la petite taille de l'effectif constitue également une limite ayant pu conduire à sous-estimer ou méconnaître des associations existantes. Un appariement sur les différents niveaux de risque des LAL n'a également pas pu être réalisé du fait de la taille de l'effectif.

Les différences de molécules utilisées dans les deux groupes ont possiblement pu interférer avec l'évaluation de l'effet de la prise en charge ambulatoire ou hospitalière. La Dexaméthasone connue pour une meilleure diffusion au sein du SNC est également associée à une augmentation du risque infectieux (46). Malheureusement une analyse des complications en fonction du type de corticostéroïde utilisé n'a pas pu être réalisée dans ce travail. Cependant, en dehors de la posologie de corticostéroïde pour les patients des groupes de risque B- HR, T-SR et T-HR, et de la formulation de l'Asparaginase, les combinaisons poly-chimiothérapeutiques des deux groupes étaient par ailleurs relativement comparables.

Concernant l'interprétation des données médico-économiques, les variations d'activité étant importantes d'une année sur l'autre, une année de référence (2018) a du être sélectionnée afin d'établir les coûts par UO et les tarifs des séjours afin de pouvoir comparer les résultats des deux stratégies de prise en charge. En effet, lorsque le taux d'occupation des lits varie, le coût d'hébergement varie (si plus élevé, plus de journées réalisées donc diminution du coût d'hébergement) ou encore lorsque le taux d'absentéisme du personnel augmente, le coût

d'hébergement augmente. Les coûts et les recettes présentés des deux stratégies ne représentent donc pas les coûts et recettes réels pour l'établissement mais ceux que nous aurions observés si les deux modes de prise en charge avaient coexistés lors de l'année de référence. Enfin, cette analyse a été réalisée du point de vue hospitalier, ne prenant pas en compte le point de vue de l'assurance maladie (frais de transport notamment), ni de l'assuré.

Conclusion

Une stratégie de prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des LAL pédiatriques ne semble pas être associée à un sur risque de complications en comparaison d'une stratégie d'hospitalisation continue, mais possiblement à une diminution des complications de type infectieuses. Cette stratégie de prise en charge ambulatoire serait par ailleurs associée à une réduction des coûts hospitaliers. Ainsi, en cas de cadre familial et d'alliance thérapeutique favorables, une prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des LAL pédiatriques pourrait apparaitre comme une alternative prometteuse afin d'améliorer la qualité de vie des enfants et des familles.

THESE SOUTENUE PAR MELLE BREBIS ALEXIANE

CONCLUSIONS

Une stratégie de prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des LAL pédiatriques ne semble pas être associée à un sur risque de complications en comparaison d'une stratégie d'hospitalisation continue, mais possiblement à une diminution des complications de type infectieuses. Cette stratégie de prise en charge ambulatoire serait par ailleurs associée à une réduction des coûts hospitaliers. Ainsi, en cas de cadre familial et d'alliance thérapeutique favorables, une prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des LAL pédiatriques pourrait apparaitre comme une alternative prometteuse afin d'améliorer la qualité de vie des enfants et des familles.

Le Président du jury,



Pr. F. MURET

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 11 Octobre 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie

1. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
2. Jankowski M, Dresse MF, Forget P, Piette C, Florkin B, Hoyoux C. [Epidemiology of childhood cancer, a single-center study (1985-2016)]. *Rev Med Liege*. 2019 Mar;74(3):146–51.
3. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, ages 0-19 (excl. NMSC) [Internet]. 2021. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=3&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1
4. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers. 2022 Jun 28; Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales#toc-enfants-et-adolescents>
5. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1663–9.
6. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):61–73.
7. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):18–24.
8. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2017 Jan [cited 2022 Jul 18];69(2). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R15Y2017N02A0095>
9. Wedekind MF, Dennis R, Sturm M, Koch T, Stanek J, O'Brien SH. The Effects of Hospital Length of Stay on Readmissions for Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jul;38(5):329–33.
10. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):3977–87.
11. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute

- lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):429–38.
12. Berger R. Acute lymphoblastic leukemia and chromosome 21. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997 Mar;94(1):8–12.
 13. Pui C, Frankel L, Carroll A, Raimondi S, Shuster J, Head D, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases [see comments]. *Blood.* 1991 Feb 1;77(3):440–7.
 14. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1112–5.
 15. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, Downing JR, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood.* 1996 Apr 1;87(7):2870–7.
 16. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low Leukocyte Counts with Blast Cells in Cerebrospinal Fluid of Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 1993 Jul 29;329(5):314–9.
 17. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):184–8.
 18. Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, Sandlund JT, Liu Q, Furman WL, et al. Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1996 Dec 1;78(11):2437–42.
 19. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Strefford JC, Gibson BES, Kinsey SE, et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood.* 2007 Mar 15;109(6):2327–30.
 20. National Cancer Institute. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 21. Launois R, Vergnenègre A, Garrigues B. [Costs, costs and more costs: which one should we use?]. *Bull Cancer (Paris).* 2003 Nov;90(11):946–54.
 22. Haute Autorité de Santé. Construction d'un outil de micro-costing en chirurgie ambulatoire. Méthodologie et résultats des sites pilotes [Internet]. 2015. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/methodes_et_outils_construction_dun_outil_de_micro-costing_en_chirurgie_ambulatoire.pdf

23. Lairson DR, DiCarlo M, Myers RE, Wolf T, Cocroft J, Sifri R, et al. Cost-effectiveness of targeted and tailored interventions on colorectal cancer screening use. *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):779–88.
24. Simon GE, Katon WJ, Lin EHB, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, et al. Cost-effectiveness of Systematic Depression Treatment Among People With Diabetes Mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan 1;64(1):65.
25. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Oct;32(7):554–63.
26. Dai ZJ, Huang YQ, Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Transl Pediatr*. 2021 Feb;10(2):244–55.
27. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children’s Cancer Group study. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):1986–94.
28. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O’Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1677–90.
29. Rahiala J, Perkkiö M, Riikonen P. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: a retrospective analysis of 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Apr;15(2):165–74.
30. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):386–92.
31. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1064–8.
32. van Hoff J, Berg AT, Seashore JH. The effect of right atrial catheters on infectious complications of chemotherapy in children. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1255–62.
33. Rackoff WR, Ge J, Sather HN, Cooper HA, Hutchinson RJ, Lange BJ. Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Aug;21(4):260–7.
34. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct;27(4):870–926.

35. Torkar KG, Ivić S. Surveillance of bacterial colonisation on contact surfaces in different medical wards. *Arch Ind Hyg Toxicol*. 2017 Jun 27;68(2):116–26.
36. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-Associated Infections: Pathogenesis Affects Prevention. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):842.
37. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect*. 2001 May;48(1):20–6.
38. McLean TW, Fisher CJ, Snively BM, Chauvenet AR. Central Venous Lines in Children With Lesser Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Optimal Type and Timing of Placement. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3024–9.
39. Teuffel O, Amir E, Alibhai SMH, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of Outpatient Management for Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *Pediatrics*. 2011 Feb 1;127(2):e279–86.
40. Landier W, Ahern J, Barakat LP, Bhatia S, Bingen KM, Bondurant PG, et al. Patient/Family Education for Newly Diagnosed Pediatric Oncology Patients: Consensus Recommendations from a Children’s Oncology Group Expert Panel. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2016 Nov;33(6):422–31.
41. Quezada G, Sunderland T, Chan KW, Rolston K, Mullen CA. Medical and non-medical barriers to outpatient treatment of fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Mar;48(3):273–7.
42. Erker C, Yan K, Zhang L, Bingen K, Flynn KE, Panepinto J. Impact of pediatric cancer on family relationships. *Cancer Med*. 2018 May;7(5):1680–8.
43. Borrescio-Higa F, Valdés N. The Psychosocial Burden of Families with Childhood Blood Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 5;19(1):599.
44. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: A randomised trial: Outpatient Management of Febrile Neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug;61(8):1427–33.
45. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, Greenberg ML, et al. Inpatient Versus Outpatient Management of Low-Risk Pediatric Febrile Neutropenia: Measuring Parents’ and Healthcare Professionals’ Preferences. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 1;22(19):3922–9.
46. Domenech C, Suci S, De Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A, et al. Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica*. 2014 Jul 1;99(7):1220–7.

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de la population au diagnostic.

	Groupe Hospitalier n = 48	Groupe Ambulatoire n = 21	p-value
Sexe			
Féminin	19 (39,6)	7 (33,3)	0,622
Masculin	29 (60,4)	14 (66,7)	
Age au diagnostic (années)			
Moyenne	7,2 (± 4,7)	6,7 (± 4,7)	0,686
< à 10 ans	37 (77,1)	16 (76,2)	0,998
Type de leucémie			
LAL B	42 (87,5)	19 (90,5)	1
LAL T	6 (12,5)	2 (9,5)	
Anomalies cytogénétiques			
t(12 ;21)	11 (22,9)	7 (33,3)	0,365
Trisomie 21	4 (8,3)	3 (14,3)	0,667
Tétrasomie 21	8 (16,7)	1 (4,8)	0,258
t(4 ; 11)	1 (2,1)	0 (0)	1
t(11 ; 14)	1 (2,1)	0 (0)	1
t(1 ; 19)	2 (4,2)	1 (4,8)	1
Hypodiploïdie	0 (0)	1 (4,8)	0,304
Hyperdiploïdie	13 (27,1)	5 (23,8)	0,776
Absence d'anomalie	21 (43,7)	9 (42,9)	0,945

LAL B = Leucémie Aigüe Lymphoblastique de type B, LAL T = Leucémie Aigüe Lymphoblastique de type T

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population au diagnostic.

	Groupe Hospitalier n = 48	Groupe Ambulatoire n = 21	p-value
Taux de blastes médullaires (%)	83 ± 20	79 ± 20	0,447
Taux de GB >50G/L	9 (18,8)	1 (4,8)	0,263
Insuffisance médullaire :			
- Syndrome hémorragique	21 (43,8)	7 (33,3)	0,418
- Syndrome anémique	40 (83,3)	17 (81,0)	1
Syndrome tumoral	34 (70,8)	16 (76,2)	0,647
Atteinte neuro-méningée :			
CNS – 1	48 (100,0)	20 (95,2)	0,304
CNS – 2	0 (0)	1 (4,8)	
Atteinte extra-médullaire :			
- Médiastinale	3 (6,3)	0 (0)	0,548
- Testiculaire	2 (4,2)	0 (0)	1
CIVD	0 (0)	1 (4,8)	0,304

GB = Globules Blancs, G/L = Giga par Litre, CNS = central nervous system, CIVD = Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée.

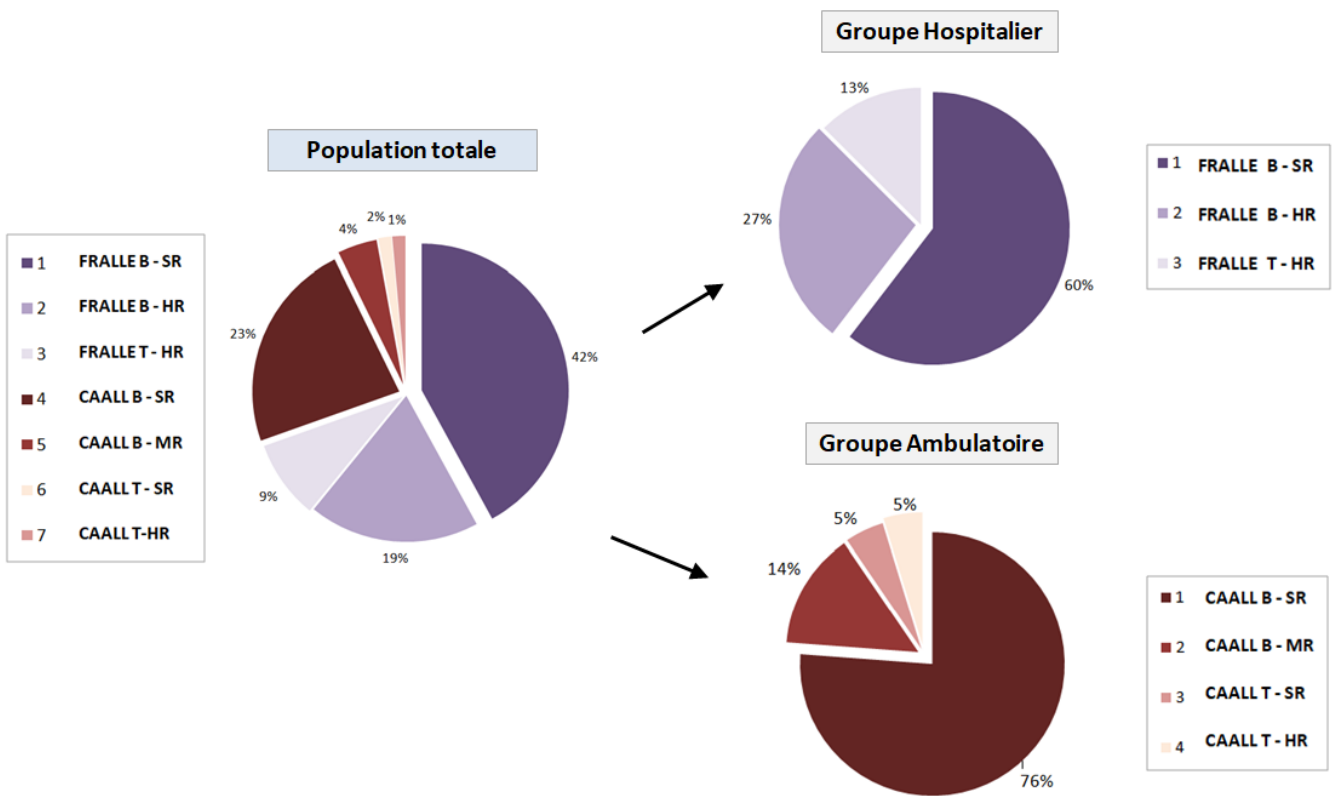


Figure 1. Répartition des patients au sein des différents groupes de risque en fonction de leur protocole de traitement.

Tableau 3. Durées d'hospitalisation durant la phase d'induction (jours).

	Groupe Hospitalier n = 48	Groupe Ambulatoire n = 21	p-value
Hospitalisation initiale en HC	38 (34 – 44)	11 (8 – 13)	<0,001*
Hospitalisation en HJ	-	8 (7 – 9)	-
Hospitalisation en SI / Réanimation	3 (1,5 – 3,75)	2 (1 – 3)	0,362
Ré-hospitalisation en HC (Groupe Ambulatoire)			
- Nombre de ré-hospitalisation en HC pour complication	-	7 (33,3)	-
- Durée d'hospitalisation en HC	-	9 (4,5 – 12,5)	-
Durée totale hospitalisation en HC (initiale + réadmission)	38 (34 – 44)	13 (11 - 16)	< 0,001*

HC = Hospitalisation Conventiionnelle, HJ = Hospitalisation de Jour, SI = Soins Intensifs

Tableau 4. Complications survenues au cours de la phase d'induction.

	Groupe Hospitalier n = 48	Groupe Ambulatoire n = 21	p-value
Complications infectieuses	33 (68,8)	9 (42,9)	0,042*
Infection sur VVC (bactériémie, fongémie)	6 (12,5)	3 (14,3)	1
Bactériémie périphérique	8 (16,7)	0 (0)	0,047*
Colite	2 (4,2)	1 (4,8)	1
Pneumopathie	1 (2,1)	0 (0)	1
Cellulite	5 (10,4)	0 (0)	0,313
Aplisie fébrile non documentée	11 (22,9)	5 (23,8)	1
Complications thromboemboliques	1 (2,1)	2 (9,5)	0,218
TVC	0 (0)	1 (4,8)	0,304
TVP	1 (2,1)	1 (4,8)	0,519
Complications métaboliques			
Hyperglycémie	0 (0)	1 (4,8)	0,304
Complications digestives	14 (29,2)	7 (33,3)	0,729
Constipation	7 (14,6)	4 (19,0)	0,725
Iléus paralytique	2 (4,2)	1 (4,8)	1
Hémorragie digestive	2 (4,2)	0 (0)	1
IIA	0 (0)	1 (4,8)	0,304
Pancréatite aigüe	1 (2,1)	1 (4,8)	0,519
Hépatite aigüe	2 (4,2)	0 (0)	1
Autres complications			
Mucite	8 (16,7)	5 (23,8)	0,515
Complications liées à la pose de VVC	1 (2,1)	2 (9,5)	0,218
Support transfusionnel			
Nombre de transfusion de CGR	3 (2 – 5)	2 (1 – 2)	0,033*
Nombre de transfusion de CPA	5 (1 – 9)	1 (0 – 4)	0,005*

VVC= Voie Veineuse Centrale ; TVC= Thrombose Veineuse Cérébrale ; TVP= Thrombose Veineuse Profonde ; IIA= Invagination Intestinale Aigüe ; CGR= Concentré de Globules Rouges ; CPA= Concentré de Plaquettes d'Aphérèse.

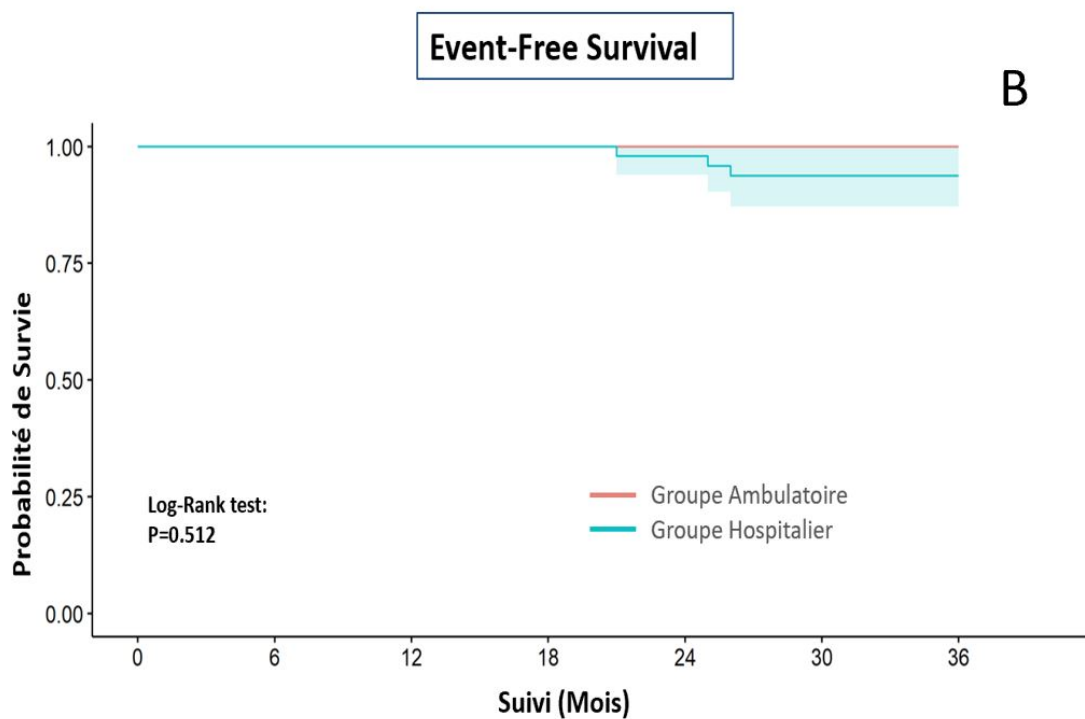
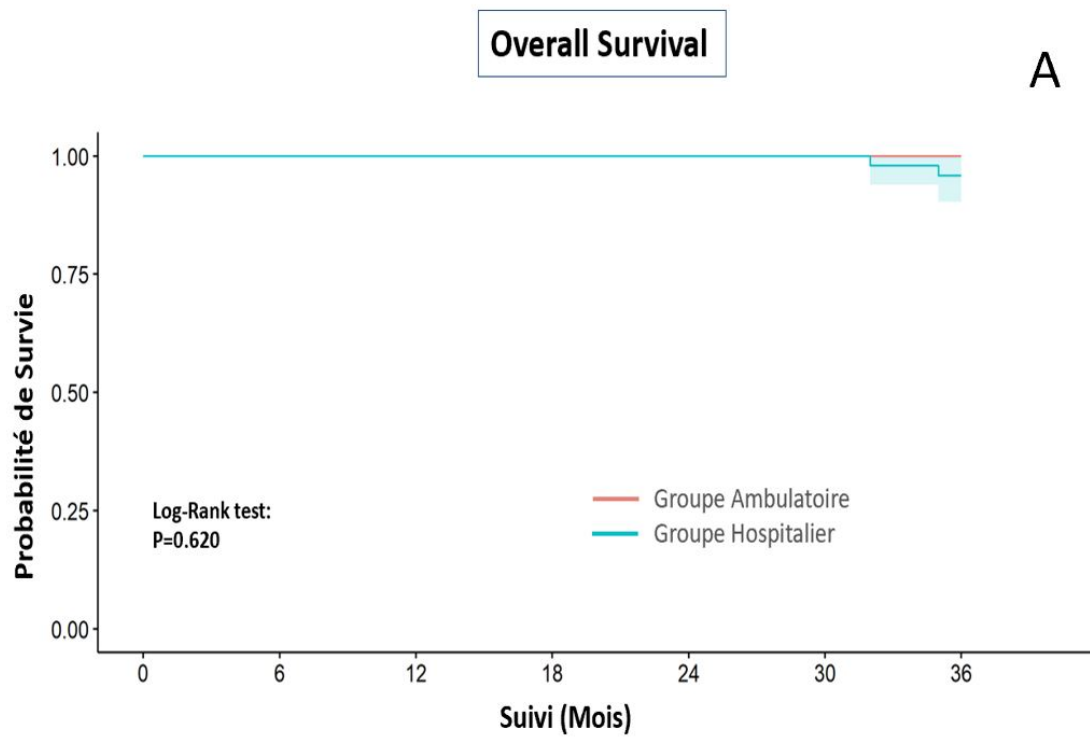


Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier illustrant la Survie globale (A) et la survie sans évènements (B) à 3 ans selon le groupe de traitement hospitalier ou ambulatoire.

Tableau 5. Coûts et recettes moyens par patient selon la stratégie adoptée, en euros.

	Groupe Hospitalier	Groupe Ambulatoire
Coûts directs		
- Charges à caractère médical	3 149	2 807
- Hébergement	26 381	14 409
- Charges médico-techniques	6 588	5 791
Coûts indirects (Charges de structure + logistique générale)	10 835	6 902
Total des coûts (Coûts directs + indirects)	46 952	29 909
Recettes (GHS et suppléments)	29 974	28 152
Coût de prise en charge final (Total des coûts – total des recettes)	16 978	1 757

GHS = Groupe Homogène de Séjour

ANNEXE

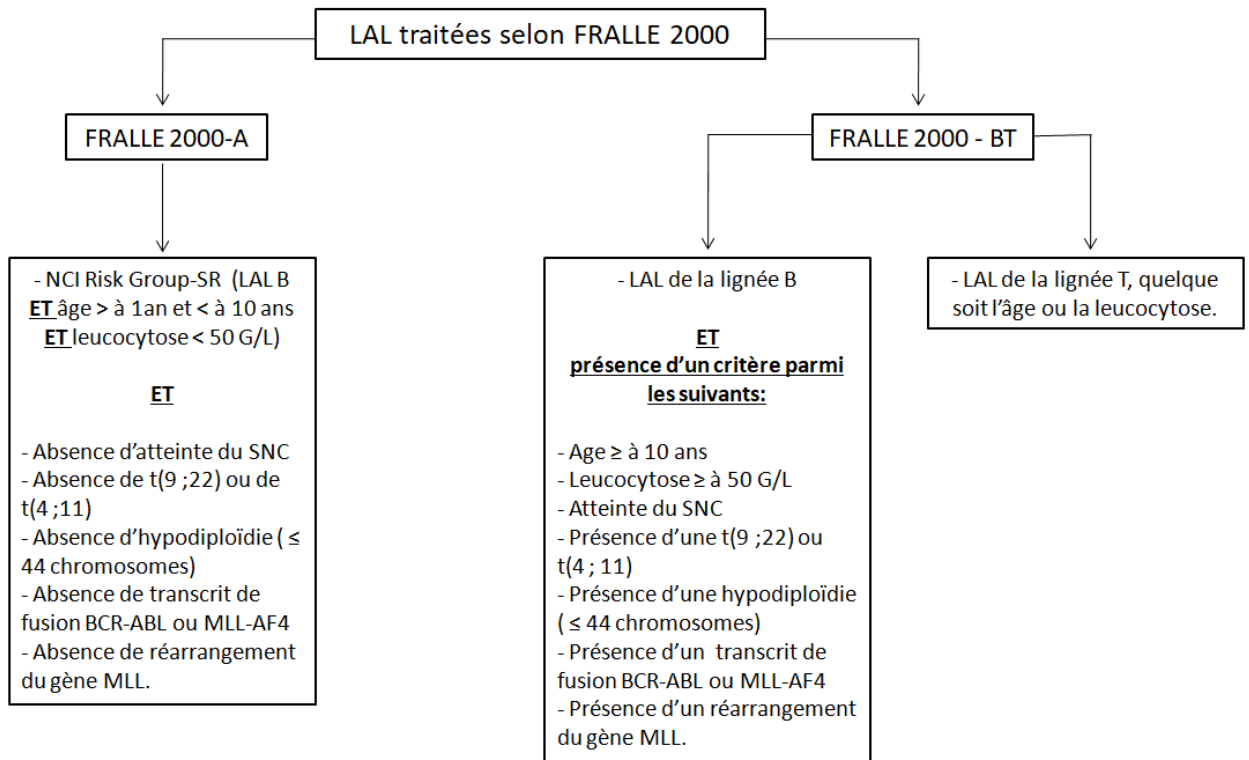


Figure 1. Critères de stratification du niveau de risque selon le protocole FRALLE- 2000.

FRALLE = French Acute Lymphoblastic Leukemia ; NCI= National Cancer Institute ; LAL= Leucémie

Aigüe Lymphoblastique ; SNC= Système Nerveux Central.

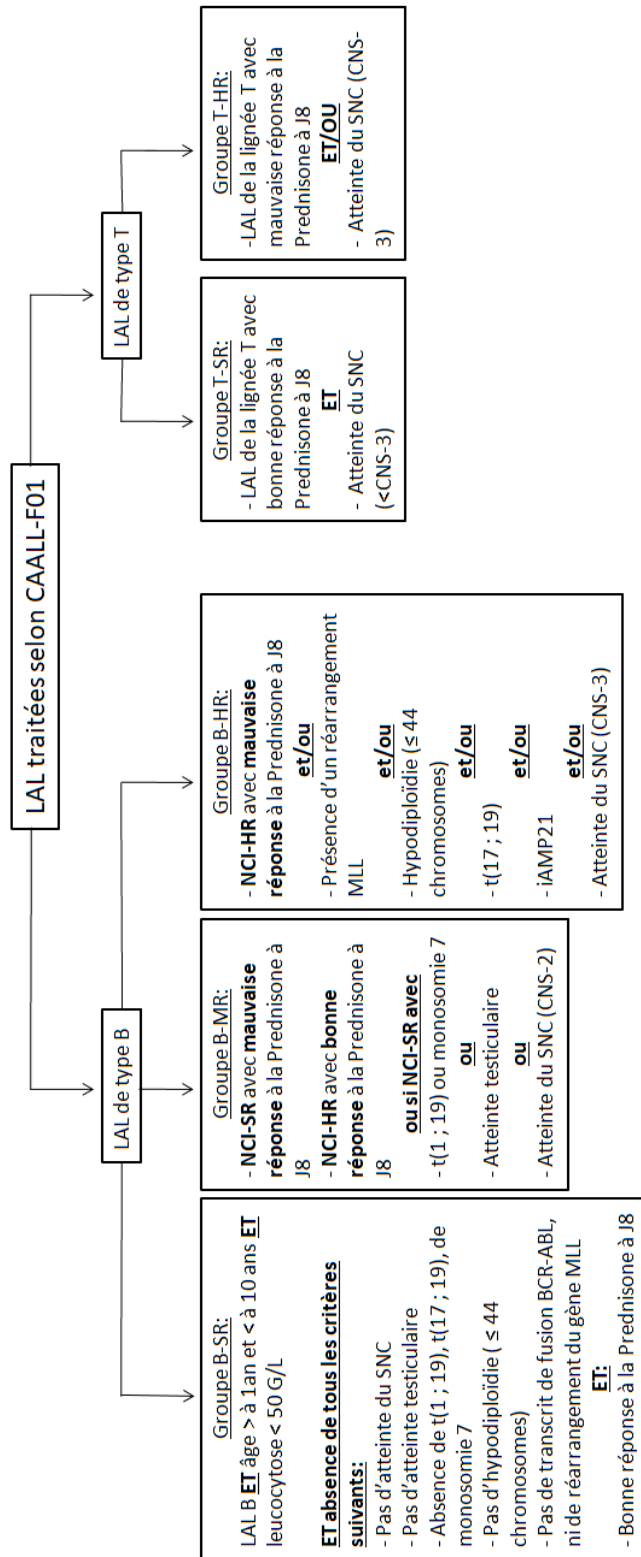


Figure 2. Critères de stratification du niveau de risque selon le protocole CAALL-F01.

Tableau 1. Schémas d'induction des LAL de type B en fonction de leur groupe de risque selon le protocole FRALLE 2000.

Groupe de risque et protocole de traitement	Chimiothérapies	Voie d'administration	Posologies (mg/m ²)	Jour protocolaire d'administration (Jx)
B – SR (FRALLE 2000-A)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Dexaméthasone	PO	6 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	L-Asparaginase	IM ou IVL	6000 UI/m ²	9 injections entre J10 et J26
	Daunorubicine	IV	40 mg/m ²	J22, J29 (si A1 et randomisation + ₂ systématique si A2 et A3)
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J14
B – HR (FRALLE 2000-BT)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Prednisolone	PO	40 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	L-Asparaginase	IM ou IVL	6000 UI/m ²	J8, J10, J12, J15, J17, J19, J22, J24, J26
	Daunorubicine	IV	40 mg/m ²	J8, J15, J22 <u>et J23</u> (si B2)
	Cyclophosphamide	IV	1 g/m ²	<u>J22 (si B2)</u>
	Méthotrexate, Aracytine, Hydrocortisone	IT IT IT	Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge	J8, J15 J8, J15 J8, J15

PO = Per Os, IT= Intrathécale, IV= Intraveineuse, IM= Intramusculaire, IVL= Intraveineuse lente

Tableau 2. Schémas d'induction des LAL de type B en fonction de leur groupe de risque selon le protocole CAALL – F01.

Groupe de risque et protocole de traitement	Chimiothérapies	Voie d'administration	Posologies (mg/m ²)	Jour protocolaire d'administration (Jx)
B – SR (CAALL-F01)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Dexaméthasone	PO	6 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	PEG-Asparaginase	IV	2500 UI/m ² ou 1250 UI/m ²	J12 J12, J26
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J13, J24
B – MR (CAALL-F01)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	PEG-Asparaginase	IV	2500 UI/m ² ou 1250 UI/m ²	J12 J12, J26
	Daunorubicine	IV	30 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	Méthotrexate,	IT	Ajustée à l'âge	J13, J24
	Aracytine, Hydrocortisone	IT IT	Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge	J13, J24 J13, J24
B – HR (CAALL-F01)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	PEG-Asparaginase	IV	2500 UI/m ²	J12, J26
	Daunorubicine	IV	30 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	Méthotrexate,	IT	Ajustée à l'âge	J13, J24
	Aracytine, Hydrocortisone	IT IT	Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge	J13, J24 J13, J24

PO = Per Os, IT= Intrathécale, IV= Intraveineuse, IM= Intramusculaire, IVL= Intraveineuse lente

Tableau 3. Schémas d'induction des LAL de type T en fonction de leur groupe de risque selon le protocole FRALLE 2000.

Groupe de risque et protocole de traitement	Chimiothérapies	Voie d'administration	Posologies (mg/m ²)	Jour protocolaire d'administration (Jx)
T – HR (FRALLE 2000-BT)	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
	Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J1
	Prednisolone	PO	40 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	L-Asparaginase	IM ou IVL	6000 UI/m ²	J8, J10, J12, J15, J17, J19, J22, J24, J26
	Daunorubicine	IV	40 mg/m ²	J8, J9, J10, J15
	Cyclophosphamide	IV	1 g/m ²	J8
	Méthotrexate,	IT	Ajustée à l'âge	J8, J15
	Aracytine,	IT	Ajustée à l'âge	J8, J15
	Hydrocortisone	IT	Ajustée à l'âge	J8, J15

PO = Per Os, IT= Intrathécale, IV= Intraveineuse, IM= Intramusculaire, IVL= Intraveineuse lente

Tableau 4. Schémas d'induction des LAL de type T en fonction de leur groupe de risque selon le protocole CAALL - F01.

Groupe de risque et protocole de traitement	Chimiothérapies	Voie d'administration	Posologies (mg/m ²)	Jour protocolaire d'administration (Jx)
T – SR (CAALL-F01)	Prednisolone Méthotrexate	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
		IT	Ajustée à l'âge	J1
	Dexaméthasone	PO	10 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	PEG-Asparaginase	IV	2500 UI/m ²	J12
			ou 1250 UI/m ²	J12, J26
	Daunorubicine	IV	30 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
Méthotrexate	IT	Ajustée à l'âge	J13, J24	
T – HR/VHR (CAALL-F01)	Prednisolone Méthotrexate	PO	60 mg/m ² /j	J1 à J7
		IT	Ajustée à l'âge	J1
	Prednisolone	PO	60 mg/m ² /j	J8 à J28
	Vincristine	IV	1,5 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	PEG-Asparaginase	IV	2500 UI/m ²	J12, J26
	Daunorubicine	IV	40 mg/m ²	J8, J15, J22, J29
	Cyclophosphamide	IV	1g/m ²	J9
	Méthotrexate, Aracytine, Hydrocortisone	IT IT IT	Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge Ajustée à l'âge	J13, J24 J13, J24 J13, J24

PO = Per Os, IT= Intrathécale, IV= Intraveineuse

Tableau 5. Germes retrouvés lors des épisodes infectieux documentés.

	Groupe Hospitalier n = 48	Groupe Ambulatoire n = 21
Bactérie Gram négative:		
- <i>Escherichia coli</i>	4 (8,3)	1 (4,8)
- <i>Neisseriasubflava</i>	1 (2,1)	-
- <i>Capnocytophagasputigena</i>	1 (2,1)	-
- <i>Pantoeaagglomerans</i>	1 (2,1)	-
- <i>Acinetobacter.baumannii</i>	1 (2,1)	-
- <i>Pseudomonas luteola</i>	1 (2,1)	-
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2,1)	-
Bactérie Gram positive:		
- <i>Staphylococcus Coagulase négative</i>	4 (8,3)	-
- <i>Staphylococcus aureus</i>	-	2 (9,5)
- <i>Streptococcus salivarius</i>	1 (2,1)	-
- <i>Bacillus cereus</i>	1 (2,1)	1 (4,8)
Virus:		
- Epstein – Barr Virus	1 (2,1)	-
Fongique:		
- <i>Candida lusitaniae</i>	1 (2,1)	-
- <i>Candida albicans</i>	1 (2,1)	-

TITRE DE LA THESE :

Réalisation hospitalière ou ambulatoire de la phase d'induction du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : complications, survie, analyse médico-économique.

AUTEUR : BREBIS ALEXIANE

RESUME :

Introduction : La leucémie aiguë représente le cancer le plus fréquent chez l'enfant, la forme lymphoblastique étant la plus diagnostiquée dans la population pédiatrique. Deux modes de gestion de la phase d'induction existent, l'un hospitalier exclusif, l'autre ambulatoire. Nous avons cherché à évaluer la sécurité de ces deux stratégies en comparant le taux de complications associé aux deux types de prise en charge. Une analyse médico-économique des deux stratégies a également été réalisée.

Méthodes : Les patients âgés de 1 à 18 ans pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon dans le cadre d'un diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique entre le 1^{er} Janvier 2011 et le 31 Décembre 2021 ont été inclus rétrospectivement.

Résultats : 69 patients ont été inclus, 62,3 % étaient des garçons. La moyenne d'âge au diagnostic était de $7,0 \pm 4,7$ ans. Parmi ces patients, 48 ont bénéficié d'une phase d'induction réalisée entièrement en secteur d'hospitalisation conventionnelle (groupe hospitalier) et 21 ont bénéficié d'une phase d'induction avec retour à domicile (groupe ambulatoire). Les patients du groupe hospitalier ont présenté significativement plus d'infections par rapport aux patients du groupe ambulatoire (33 (68,8%) vs 9 (42.9%), $p=0.042$). Aucune différence significative en termes de complication thromboembolique, métabolique ou digestive n'est apparue entre les deux stratégies. De même, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la survie globale et la survie sans événements à 3 ans. Enfin, une stratégie de prise en charge hospitalière était associée à un coût final moyen de prise en charge près de huit fois plus élevé qu'une stratégie de type ambulatoire (16 978 € vs 1 757 €).

Conclusion : Une stratégie de prise en charge ambulatoire de la phase d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques ne semble pas être associée à un sur risque de complications, mais à une diminution du taux de complications infectieuses. Le coût final moyen par patient associé à une prise en charge ambulatoire de la phase d'induction apparaît inférieur à une stratégie d'induction entièrement hospitalière.

MOTS-CLES : LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES, CHIMIOThERAPIES, TRAITEMENT D'INDUCTION, AMBULATOIRE, COMPLICATIONS, ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE.