



**HAL**  
open science

# Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP)

Lenaïg Le Clech

## ► To cite this version:

Lenaïg Le Clech. Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP). Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01736009

**HAL Id: dumas-01736009**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01736009>**

Submitted on 16 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*\*

Année 2016

THESE DE  
DOCTORAT en MEDECINE

**DIPLOME D'ETAT**

Par Madame Le Clech Lenaïg  
Née le 30 mai 1985 à Quimper (Finistère 29)

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2016

**Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie  
fébrile en hématologie : étude observationnelle  
prospective d'évaluation des pratiques  
(ANTIBIOSTOP)**

<b>Président</b>	M. le Professeur	<u>Christian BERTHOU</u>
<b>Directeurs de thèse</b>	Mme. le Docteur	Gaëlle GUILLERM
	M. le Docteur	Jean-Philippe TALARMIN
<b>Membres du Jury</b>	M. le Docteur	Pascal HUTIN
	Mme le Docteur	Rozenn LE BERRE
	Mme le Docteur	Geneviève HERY-ARNAUD

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**

-----  
**FACULTE DE MEDECINE ET  
DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

**DOYENS HONORAIRES :**

*Professeur H. FLOCH*  
*Professeur G. LE MENN ( † )*  
*Professeur B. SENECAIL*  
*Professeur J. M. BOLES*  
*Professeur Y. BIZAIS ( † )*  
*Professeur M. DE BRAEKELEER*

**DOYEN**

**Professeur C. BERTHOU**

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

---

<b>CENAC</b> Arnaud	Médecine interne
<b>LEHN</b> Pierre	Biologie Cellulaire
<b>YOUINOU</b> Pierre	Immunologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE**

---

<b>COLLET</b> Michel	Gynécologie - Obstétrique
<b>MOTTIER</b> Dominique	Thérapeutique
<b>RICHE</b> Christian	Pharmacologie fondamentale
<b>SENECAIL</b> Bernard	Anatomie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

---

<b>BOLES</b> Jean-Michel	Réanimation Médicale
<b>COCHENER - LAMARD</b> Béatrice	Ophtalmologie
<b>DEWITTE</b> Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
<b>FEREC</b> Claude	Génétique
<b>JOUQUAN</b> Jean	Médecine Interne
<b>LEFEVRE</b> Christian	Anatomie
<b>OZIER</b> Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
<b>ROBASZKIEWICZ</b> Michel	Gastroentérologie - Hépatologie

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1<sup>ÈRE</sup> CLASSE**

---

<b>BAIL</b> Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
<b>BERTHOU</b> Christian	Hématologie – Transfusion
<b>BLONDEL</b> Marc	Biologie cellulaire
<b>BRESSOLLETTE</b> Luc	Médecine Vasculaire
<b>DE PARSCAU DU PLESSIX</b> Loïc	Pédiatrie
<b>DE BRAEKELEER</b> Marc	Génétique
<b>DELARUE</b> Jacques	Nutrition
<b>DUBRANA</b> Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>FENOLL</b> Bertrand	Chirurgie Infantile
<b>FOURNIER</b> Georges	Urologie
<b>GILARD</b> Martine	Cardiologie
<b>GOUNY</b> Pierre	Chirurgie Vasculaire
<b>HU</b> Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie
<b>KERLAN</b> Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
<b>LACUT</b> Karine	Thérapeutique
<b>LEROYER</b> Christophe	Pneumologie
<b>LE MEUR</b> Yannick	Néphrologie
<b>LE NEN</b> Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>LOZAC'H</b> Patrick	Chirurgie Digestive
<b>MANSOURATI</b> Jacques	Cardiologie
<b>MARIANOWSKI</b> Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
<b>MISERY</b> Laurent	Dermatologie - Vénérologie
<b>NONENT</b> Michel	Radiologie & Imagerie médicale
<b>PAYAN</b> Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
<b>REMY-NERIS</b> Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
<b>SALAUN</b> Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
<b>SARAUX</b> Alain	Rhumatologie
<b>SIZUN</b> Jacques	Pédiatrie
<b>TILLY - GENTRIC</b> Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement
<b>TIMSIT</b> Serge	Neurologie
<b>VALERI</b> Antoine	Urologie
<b>WALTER</b> Michel	Psychiatrie d'Adultes

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2<sup>ÈME</sup> CLASSE**

---

<b>ANSART</b> Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
<b>AUBRON</b> Cécile	Réanimation ; médecine d'urgence
<b>BEN SALEM</b> Douraied	Radiologie & Imagerie médicale
<b>BERNARD-MARCORELLES</b> Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>BEZON</b> Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BOTBOL</b> Michel	Psychiatrie Infantile
<b>CARRE</b> Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>COUTURAUD</b> Francis	Pneumologie
<b>DAM HIEU</b> Phong	Neurochirurgie
<b>DEVAUCHELLE-PENSEC</b> Valérie	Rhumatologie
<b>GIROUX-METGES</b> Marie-Agnès	Physiologie
<b>HUET</b> Olivier	Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale/Médecine d'urgences
<b>LIPPERT</b> Éric	Hématologie ; transfusion : option hématologie
<b>LE GAL</b> Grégoire	Médecine interne
<b>LE MARECHAL</b> Cédric	Génétique
<b>L'HER</b> Erwan	Réanimation Médicale
<b>MONTIER</b> Tristan	Biologie Cellulaire
<b>NEVEZ</b> Gilles	Parasitologie et Mycologie
<b>NOUSBAUM</b> Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
<b>PRADIER</b> Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
<b>RENAUDINEAU</b> Yves	Immunologie
<b>SEIZEUR</b> Romuald	Anatomie-Neurochirurgie
<b>STINDEL</b> Éric	Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIEN LIBÉRAL**

---

<b>LE RESTE</b> Jean Yves	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS À MI-TEMPS**

---

<b>BARRAINE</b> Pierre	Médecine Générale
<b>LE FLOC'H</b> Bernard	Médecine Générale

---

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - LRU**

**BORDRON Anne** Biochimie et Biologie moléculaire

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE**

**LE MEVEL Jean Claude** Physiologie

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ÈRE CLASSE**

**ABGRAL Ronan** Biophysique et Médecine nucléaire  
**DELLUC Aurélien** Médecine interne  
**DE VRIES Philine** Chirurgie infantile  
**DOUET-GUILBERT Nathalie** Génétique  
**HERY-ARNAUD Geneviève** Bactériologie – Virologie; Hygiène  
**HILLION Sophie** Immunologie  
**JAMIN Christophe** Immunologie  
**LE BERRE Rozenn** Maladies infectieuses-Maladies tropicales  
**LE GAC Gérald** Génétique  
**LE ROUX Pierre-Yves** Biophysique et Médecine nucléaire  
**LODDE Brice** Médecine et santé au travail  
**MIALON Philippe** Physiologie  
**MOREL Frédéric** Médecine & biologie du développement  
& de la reproduction  
**PERSON Hervé** Anatomie  
**PLEE-GAUTIER Emmanuelle** Biochimie et Biologie Moléculaire  
**QUERELLOU Solène** Biophysique et Médecine nucléaire  
**VALLET Sophie** Bactériologie – Virologie ; Hygiène

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ÈME CLASSE**

**BROCHARD Sylvain** Médecine Physique et Réadaptation  
**CORNEC Divi** Rhumatologie  
**LE GAL Solène** Parasitologie et Mycologie  
**PERRIN Aurore** Biologie et médecine du développement &  
de la reproduction  
**TALAGAS Matthieu** Cytologie et histologie

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES**

**LE VEN Florent** Cardiologie



**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*

**AUTORISATION D'IMPRIMER**

\*\*\*\*

Présentée par Madame / Monsieur le Professeur : DR GAELLE GUILLERD  
DR JEAN-PHILIPPE TALARIN

Titre de la thèse (en MAJUSCULES) : \_\_\_\_\_  
ARRET PRECOCE DES ANTI-BIOTIQUES DANS LA NEUTROPENIE  
FEBRILE EN HEMATOLOGIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE  
PROSPECTIVE D'EVALUATION DES PRATIQUES (ANTIBIOSTOP)  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE**

OUI

NON :

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame / Monsieur : LE CIECH LEVATIG  
Interne en DES de : Hématologie clinique

Fait à BREST, le 4/3/16.

VISA du Doyen de la faculté  
A BREST, le 3/03/2016

Le(a) Président(e) du Jury de Thèse,

  
Professeur C. BERTHOU



GG  
G-Guillerm  
JP TALARIN  




<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>AVANT PROPOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>16</b>
KEY POINTS .....	18
ABSTRACT .....	19
INTRODUCTION.....	20
METHODS .....	20
RESULTS .....	23
DISCUSSION .....	26
REFERENCES .....	29
TABLE.....	33
<i>Table 1 : Characteristics of included patients.....</i>	<i>33</i>
<i>Table 2 : Characteristic of patients with Fever of Unknown Origin .....</i>	<i>34</i>
<i>Table 3 : Distribution of pathogens isolated from bacteraemia and antibiotic susceptibility ...</i>	<i>35</i>
<i>Table 4 : Univariate analysis of factors associated with intensive care admission.....</i>	<i>37</i>
FIGURE .....	39
<i>Figure 1: Flow chart.....</i>	<i>39</i>
SUPPLEMENTARY DATA.....	40
<i>Figure 1: Outcome of FUO after application of the study protocol.....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 2: Sites of infection for CDI patients .....</i>	<i>41</i>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>42</b>
ANNEXE 1 : AVIS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE.....	43
ANNEXE 2 : DÉCLARATION NORMALE DE LA COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTÉS .....	45
ANNEXE 3 : LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT .....	51
ANNEXE 4 : PROTOCOLE DE SOINS UTILISÉ DU 01/02/14 AU 30/11/14.....	52
ANNEXE 5 : PROTOCOLE DE SOINS UTILISÉ DU 01/12/14 AU 30/09/15 .....	57
ANNEXE 6 : DÉTAILS DES CAUSES DE TRANSFERT EN RÉANIMATION .....	60
ANNEXE 7 : DÉTAILS DES CAUSES DE DÉCÈS .....	65
ANNEXE 8 : TOP 10 DE L'ÉCOLOGIE BACTÉRIENNE DU SERVICE (HORS COLONISATION DIGESTIVE).....	66
ANNEXE 9 : DÉTAILS DES RÉSISTANCES ANTIBIOTIQUES DES BACTÉRIES D'INTÉRÊT CLINIQUE .....	67
ANNEXE 10 : PROPOSITION DE NOUVEAU PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES NEUTROPÉNIES FÉBRILES 68	
ANNEXE 11 : POSTER PRÉSENTÉ AU CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE 2016 .....	76

## **REMERCIEMENTS**

Ecrire des remerciements, étape cruciale d'une thèse ou d'un mémoire... Cela devrait être facile de dire MERCI, mais c'est en même temps tellement difficile de l'exprimer avec des mots qu'il faut dompter pour qu'ils reflètent ce que l'on veut dire...

Difficile car il ne faut oublier personne...

Difficile car cela vient clore un chapitre d'une vie et que l'inconnu est excitant mais fait parfois peur...

Je souhaite tout d'abord remercier **les patients**, qui ont participé à l'étude et tous ceux qui ont accepté que je les soigne lors de mon cursus. Sans eux, cette thèse n'aurait pas lieu d'être !!

MERCI également à toute **l'équipe du service d'hématologie**, médicale et paramédicale, qui a bien voulu changer ses pratiques de soin et qui a inclus les patients.

MERCI à tous les membres du jury, d'avoir accepté d'être présents le jour J et d'avoir jugé mon travail.

#### **Au président du jury :**

A **Mr le Pr Berthou**, pour son suivi dans le cursus universitaire, de l'externat à l'internat, pour ses conseils et son écoute. Merci de m'avoir poussée à la formation scientifique au travers du master 2. Merci d'avoir accepté de présider ce jury;

#### **A mes directeurs de thèse :**

A **Gaëlle**, pour son ouverture d'esprit, ses compétences et ses apprentissages au lit du patient. Arrêter les antibiotiques n'est pas chose facile en hématologie, mais merci d'avoir adhéré au projet ! Merci pour le quotidien dans les services, je serais toujours impressionnée par ta polyvalence et ta capacité de travail énorme ;

A **Jean-Philippe**, élément moteur de cette étude. *We did it !!* Merci pour les conseils, la formation en infectieux et l'encadrement un tantinet pointilleux pour ce document ! J'espère que notre collaboration se poursuivra ;

#### **Aux autres membres du jury :**

A **Pascal**, mon mentor depuis le 1<sup>er</sup> jour de l'internat ! Mr Superman de la médecine, que ce soit en médecine interne, en hématologie, en infectiologie, en réanimation ! Tu es la bible de médecine qu'il ne faut surtout pas utiliser avec parcimonie. Merci pour tout, pour ces années passées et à venir ;

A **Rozenn**, amie et conseillère pour certains choix compliqués. Merci pour mes 1<sup>er</sup> pas dans le service d'infectiologie et pour l'initiation à la recherche lors du master 1, merci pour le soutien et le partage de tes connaissances ;

A **Geneviève**, pour ton jugement de bactériologiste dans ce travail, pour ton aide également lors de mon master 1 et au quotidien (surtout le week-end !) pour gérer au mieux les patients.

MERCI à tous ceux qui ont participé de manière rapprochée à ce projet :

A **Didier**, depuis ta formation lors de l'externat aux échanges quasi quotidien pour la gestion des patients et surtout merci pour tout le temps passé à extraire les données dont j'ai eu besoin pour cette étude et pour les autres ! J'ai hâte de pouvoir travailler avec toi, non pas au lit des patients, mais au chevet des boîtes de pétri et apprendre tout de l'aspect, des odeurs et des résistances de nos amies les bactéries !!

A **Marie-Anne**, au quotidien dans le service, qui a également eu l'ouverture d'esprit pour changer les pratiques et inclure des patients ; pour ta bonne humeur et les fous rires au stérile, ainsi que pour tout ce que tu as pu me transmettre ;

A **Jean-Christophe**, qui était un peu moins dans le service ces derniers mois mais qui a adhéré également à l'étude. Merci pour ton enseignement dans les syndromes myéloprolifératifs, pour les discussions sur des cas compliqués et pour ton oreille attentive. Tu seras un grand professeur, je n'en doute pas !

A **tous les internes** qui ont inclus des patients et qui ont rempli mes fiches avec patience, à Christophe, Ronan, Stéphanie, Chloé, Kristell et Anne, Merci !

Et à **toutes les équipes infirmières et aides-soignantes** qui ont participé aux formations sur les neutropénies fébriles et qui ont accepté les modifications de prise en charge amenées par ce protocole. Merci pour toutes les hémocultures réalisées (n'est-ce pas ??!!) et votre aide au quotidien dans la gestion des patients.

A **Emmanuel Nowak**, pour son aide en statistiques ;

Changeons de registre maintenant !

**MERCI à ma famille**, élément indispensable pour mener des études de médecine correctement.

Un grand MERCI à **mon homme Cédric**, qui m'a connue fofolle à la sortie du bac et qui a enduré toutes ces années, tous ces concours et exams avec moi. Il venait même en cours de P1 pendant ses vacances pour être à mes côtés ! Il connaît bien les cours de Mr Sénécaïl, Mr Sébert ou encore Mr Carré.

Et par la suite, il a participé activement à l'élaboration des divers mémoires, entre autres, par ses talents d'informaticien, qui m'ont aidée pour les statistiques ou les mises en page ! Demandez-lui, je pense qu'il connaît presque aussi bien que moi le contenu de cette thèse ! MERCI à lui pour m'avoir soutenue dans les moments les plus douloureux, qu'ils l'aient été moralement ou physiquement ! Nous partons pour de nouvelles aventures ensemble, heureux de la venue prochaine de notre petit gnome !!

Merci à **mes parents, mon frère et Ling Huay, ma grand-mère, Josiane et ma belle famille**, également pour m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Je sais que je ne suis pas forcément facile au quotidien, surtout quand une échéance arrive et que j'ai quelque chose qui me trotte dans la tête ! Je passe sur les malheurs 2015, où je pense que mon entourage a eu plus peur que moi. J'ai pu surmonter ce moment grâce à vous, et c'est maintenant de l'histoire ancienne ! MERCI à Manza, qui avec ses câlins, est toujours là au bon moment, même si c'est uniquement quand elle le veut bien !!

MERCI à ma Vanvanche, que je ne peux oublier, avec qui je me suis construite tout au long de mon adolescence, avec qui j'ai eu beaucoup de rires et bons moments, à pied (certains de mes orteils s'en souviennent) ou à cheval ! Chaque jour, elle me manque et c'est toujours avec beaucoup d'émotions que je pense à elle. Son départ a creusé un vide en moi, que je n'arrive toujours pas à combler.

A mon **gnome**, Merci pour ses coups de pied répétés, vivement de voir ta bouille !

**MERCI à tous mes amis**, de médecine et d'ailleurs !

A **Sophie**, ma meilleure et plus ancienne copine, qui est loin géographiquement, mais proche dans le cœur. A chaque fois que l'on se voit, c'est comme si on ne s'était quitté que quelques jours ! J'aurais bientôt la chance de partager avec elle les joies d'être maman, 1 an d'écart entre nos 2 petits bouts, c'est chouette !

A **Caro et Sterenn**, les cop's du cheval. Quand je pense à vous, je me rappelle les cours d'obstacle du samedi matin (non sanglée, n'est ce pas Caro ?!) ou les galopades sur la plage de la Torche ou encore les soirées cinéma peu sérieuses... Vivement qu'on remette ça !!

Aux **Torcheurs, Léna, Dewi, Bidouille, Nico et Dorian**, la bande de toujours, Merci pour nos moments les plus délurés et pour ceux où on refaisait le monde ! Partis de rien, sans même se connaître, où comment un camping à la Torche permet de souder les gens ! Merci pour nos soirées et nuits philosophiques (plus ou moins... !), pour les parties de billard au lycée, pour les balades à la montagne ou à la mer et j'en passe ! Spécial à **Léna et Dewi** pour notre fameuse année de colocation, puis à Dewi pour ses innombrables connaissances et son amitié, associé à celle de Vanessa bien sûr.

A **Marie the Gecko, anciennement Yamamotokakapoté, à Julie Pinkstring et à Tiflo** pour les séjours aux vieilles charrues, pour les déconnades à cheval et en soirée !

A **Claire et Mumu**, pour les univers tellement différents de la médecine, la littérature, le théâtre, les festoch, l'athlétisme. J'aime ça !

A **Yann et Hélène**, nos voisins, merci pour les barbec, les entre-aides bricolo système D et le soutien à Cédric l'année dernière. J'espère que cette année sera encore riche en soirée (dont les vendredis du Dellec)!

MERCI à tous ceux qui ont participé aux années fac : 2003-2016, 13 ans de formation, ça en fait des moments à se remémorer !

A la **troupe de P1 et d'après**, Sarah, Alizée, Anne, Claire-Alice, PM, Bidouille, Dewi, Julien, Laure, Quentin, Marion, Anne-Marine, Julie, Samet, Stouf, Tiflo ;

A tous ceux qui ont participé aux voyages organisés par la fac, au Mali et au Cambodge ;

A mes **co-internes, de médecine interne** d'abord, Cécile, Henri, Shéhérazade, Angélique, Xavier, Hélène, à nos virées dans l'inter-région ;

A mes **co-internes d'hématologie**, Ronan, Anaïg, Lise-Marie, Naëlle, Anne, Stéphanie, Christophe, Kristell et Vincent, à nos journées dans le service, à nos soirées, à nos collaborations pour divers travaux... n'oublions pas les internes d'onco qui ont fait des excursions chez les vampires, Clément et Yves ! Un grand merci à **Ronan** pour tout, nos DU communs, nos réflexions communes, notre entre-aide... Tu es quelqu'un de très compétent et tu deviendras sûrement (si ce n'est déjà fait) un Super Ronan, au même titre que tes références cinématographiques !

A mes **co-internes de biologie**, miss Popo, Horti, la goutte, la machine de métal !! Que de bons moments passés autour du microscope et par la suite ! **Popo**, spéciale pour toi, pour notre semestre de coloc à Quimper, pour ta gaieté, tes coups de blues et les coups de stress pour ta thèse !

A toute **l'équipe d'hématologie** que je n'ai pas cité, Jean-Richard, Brigitte, Florence, Hussam, Adrian, les infirmières, les aides-soignantes et les secrétaires !

A nos moments au baby-foot, avec Dewi scapin, RoRo, Philou, Daminou, Chrichri, Steph, Clément ;

A toute **l'équipe du master 2**, Amandine et Andréas pour les cours, l'équipe d'immunologie pour le stage, en particulier, Audrey, Pierre et Christophe pour leur encadrement.

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**Abréviation****Définition**

Ag asp	Antigénémie aspergillaire
AIL	Angio immunoblastic lymphoma / lymphome angio immunoblastique
ALL / LAL	Acute lymphoblastic leukaemia / leucémie aigue lymphoblastique
AML / LAM	Acute myeloid leukaemia / leucémie aigue myéloïde
ATB	Antibiotique
ATCD	Antécédents
BGN / GNB	Bacille à Gram-négatif / Gram-negative bacilli
βLSE	Béta lactamase à spectre étendu
CASFM	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CD	<i>Clostridium difficile</i>
CDI	Clinically documented infection (infection documentée cliniquement)
CGP / GPC	Cocci Gram-positif / Gram-positive cocci
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
95% CI	Intervalle de confiance à 95%
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CT / TDM	Computerized Tomography / Tomodensitométrie
DDD	Defined Dose Daily (Dose Définie Journalière DDJ)
DLBCL / LBDGC	Diffuse large B-Cells Lymphoma / Lymphome B diffus à grandes cellules
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
ECIL	European Conference on infections in Leukaemia
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETT+/-ETO	Echographie cardiaque Trans Thoracique +/- Echographie Trans Oesophagienne
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FN	Febrile Neutropenia



FR	Fréquence respiratoire
FUO	Fever of Unknown Origin (fièvre d'origine inconnue)
GCS	Glasgow Coma Scale (Score de Glasgow)
GVH	Graft versus host (réaction du greffon contre l'hôte)
Hc	Hémoculture
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IRA	Insuffisance rénale aigue
IV/IVL/IVSE	Intra Veineux / Intra Veineux Lent / Intra Veineux à la Seringue Electrique
KT	Cathéter
LBA	Lavage Broncho Alvéolaire
MDI	Microbiologically documented infection (Infection microbiologiquement documentée)
MIC / CMI	Minimal inhibitory concentration (Concentration Minimale Inhibitrice)
MM	Multiple myeloma (myélome multiple)
ORL / ENT	Oto-rhino-laryngologie / Ears-Nose-Throat
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PaO2	Pression partielle de l'oxygène
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMN / PNN	Polymorphonuclear neutrophil (polynucléaires neutrophiles)
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SNC / NCS	<i>Staphylococcus</i> à coagulase-négative / coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>
SCT	Stem cell transplant (transplantation de cellules souches)
SpO2	Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène
TAS	Tension artérielle systolique
VVP / VVC	Voie Veineuse Périphérique / Voie Veineuse Centrale
WHO	World Health Organization

## **AVANT PROPOS**

Les infections entraînent une morbidité et une mortalité non négligeable chez les patients suivis pour une hémopathie maligne. Ces patients ont régulièrement des périodes de neutropénie sévère, rythmées par leur maladie et par les chimiothérapies aplasiantes qu'ils reçoivent. Les neutropénies fébriles sont définies par la survenue d'une fièvre (2 mesures à 38°C sur 1h ou un pic supérieur à 38,2°C) chez un patient ayant des polynucléaires neutrophiles inférieurs à  $0,5 \cdot 10^9/L$  ou inférieurs à  $1 \cdot 10^9/L$  avec une décroissance rapide attendue (1).

Une des premières études sur le sujet, publiée en 1971 par *Schimpff et al.* a montré que les infections étaient la première cause de mortalité des patients d'onco-hématologie en particulier lors de bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* (plus de 50% de décès) (2). Une stratégie de traitement antibiotique empirique chez tous les patients atteints de cancer, neutropéniques et suspects d'infection, a été proposée. Parmi les 75 patients de l'étude, 48 ont eu une infection documentée dont 21 à *Pseudomonas aeruginosa* et 20 à une autre bactérie à Gram négatif. L'antibiothérapie chez ces patients a permis une amélioration de leur survie. Une seconde équipe, celle de *Pizzo et al.* s'est intéressée en 1979 et en 1982 à la durée de traitement antibiotique chez ces patients, en particulier lorsqu'ils ne présentaient qu'une fièvre isolée (3,4). Cette équipe a montré en 1979 que l'arrêt des antibiotiques après 7 jours chez des patients aapyrétiqes mais toujours profondément neutropéniques entraînait un sur risque de récurrence fébrile et d'infection sévère, par rapport aux patients chez qui les antibiotiques étaient poursuivis jusqu'à résolution de la neutropénie (3). En 1982, le devenir des patients toujours fébriles et neutropéniques après 7 jours d'antibiotiques a ensuite été étudié. Ces patients étaient randomisés en 3 groupes : arrêt des traitements, poursuite des antibiotiques jusqu'à résolution de la fièvre et de la neutropénie ou poursuite des antibiotiques associés à un antifongique (4). Les résultats ont montré que l'arrêt précoce des antibiotiques était grevé d'une morbidité excessive (choc septique et développement d'une infection compliquée dans les 3 jours après l'arrêt des traitements), sans surmortalité.

Nos stratégies actuelles de traitement antibiotique probabiliste en présence d'une neutropénie fébrile reposent sur ces études.

Les différents auteurs se sont par la suite intéressés à optimiser la prescription des antibiotiques, en terme de précocité d'administration, d'écologie bactérienne, de molécules utilisées ou de mode d'administration, aboutissant aux recommandations internationales de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) en 2011 et de l'European Conference on infections in Leukaemia (ECIL) en 2013 (1,5).

La symptomatologie clinique des patients en neutropénie fébrile peut être assez fruste (3). Trois présentations distinctes se dégagent (6): les patients présentant une fièvre isolée (fièvre d'origine inconnue), les patients présentant un foyer clinique infectieux avec ou sans présentation grave (sepsis sévère ou choc septique) et les patients présentant une infection microbiologiquement documentée. Le pronostic en terme de morbidité (défaillance d'organe et passage en réanimation) et mortalité diffère selon ces présentations. En cas d'infection documentée et/ou de présentation grave, la mortalité des patients s'élevait jusqu'à 15% dans les années 1990 puis s'est stabilisée entre 1 et 2% avec l'amélioration des techniques médicales (7-9). A contrario, les patients présentant une fièvre d'origine inconnue ont une mortalité nulle (7,9,10). Différentes étiologies ont été proposées pour tenter d'expliquer ces fièvres isolées, souvent non modifiées par l'adjonction d'antibiotique (4,11,12): fièvre d'origine fongique, fièvre néoplasique, fièvre iatrogène (chimiothérapie, transfusions, antibiotique), fièvre en contexte hémorragique ou thrombotique...

L'administration précoce et prolongée d'antibiotique aux patients d'onco-hématologie a transformé le pronostic de leur maladie. Mais les antibiotiques sont souvent prescrits sur de longues durées (selon la durée de la neutropénie induite par la chimiothérapie), parfois de plusieurs semaines. Cette administration prolongée n'est pas sans conséquence, en particulier sur l'écologie bactérienne du patient et de la communauté, entraînant l'acquisition de bactéries résistantes telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou les entérobactéries multi-résistantes aux antibiotiques (par production de céphalosporinases de haut niveau,  $\beta$ lactamase à spectre étendu, voire carbapénémase) (3,13,14). Les patients ont également plus de risque de développer une infection à *Clostridium difficile* ou une infection fongique (3,4,15-18). Des effets secondaires sont fréquemment relevés, à type d'allergie, d'insuffisance rénale ou hépatique (2,3,19).

A partir de ces constatations, certaines équipes ont tenté de réduire la durée d'antibiothérapie chez des patients sélectionnés, c'est-à-dire ne présentant qu'une fièvre isolée. Plusieurs équipes ont démontré qu'il était possible d'arrêter les antibiotiques chez des patients devenus aapyrétiqes sous traitement (20-22). D'autres équipes ont également proposé d'interrompre l'antibiothérapie chez des patients dont la fièvre persistait. Ainsi, *De Marie et al.* rapporte 40 patients d'hématologie à haut risque de neutropénie fébrile compliquée ayant présenté une fièvre d'origine inconnue chez des patients (10). Quinze d'entre eux n'ont pas reçu d'antibiotique et 25 ont arrêté leur traitement au bout de 3 à 5 jours, qu'ils soient aapyrétiqes ou non. Aucune infection documentée n'est survenue et aucun patient n'est décédé. L'auteur oppose à ce groupe à 37 autres patients ayant présenté une infection documentée (microbiologiquement ou cliniquement) chez qui la mortalité était de 15%.

Une étude publiée en 1997 par *Santolaya et al.* a montré que l'arrêt des antibiotiques à 3 jours était possible chez des enfants atteints de cancers et présentant une neutropénie fébrile (23). L'arrêt précoce des traitements était décidé après randomisation en l'absence de documentation infectieuse clinique ou microbiologique. L'évolution a été favorable pour 34 des 36 patients du groupe « arrêt précoce ». Deux ont eu une infection bactérienne probable. Aucun décès n'est survenu.

Enfin, l'équipe de *Slobbe et al.* a étudié 317 épisodes de neutropénie fébrile chez 166 patients d'hématologie (24). Pour 56 épisodes, les antibiotiques ont été poursuivis jusqu'à résolution de l'aplasie, pour 92, ils ont été adaptés en fonction de la clinique ou de la microbiologie et pour 169, ils ont été arrêtés au 3<sup>ème</sup> jour s'il n'y a avait pas de documentation infectieuse. Aucune différence de mortalité n'a pu être mise en évidence entre les groupes.

Un essai est actuellement en cours en Espagne sur ce sujet (NCT01581333). Les recommandations internationales les plus récentes, publiées par l'European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), prennent en compte ces études et proposent l'arrêt des antibiotiques à 48h d'apyrexie chez les patients n'ayant pas d'infection cliniquement ou microbiologiquement documentée (5).

C'est dans ce cadre que nous avons souhaité réaliser une étude dans le service d'hématologie du CHRU de Brest portant sur l'évaluation des pratiques dans les situations de neutropénie fébrile.

Le premier objectif est d'évaluer l'arrêt précoce des antibiotiques en cas de fièvre d'origine inconnue, que les patients soient apyrétiques ou toujours fébriles. L'étude comporte également un objectif épidémiologique, afin de décrire les présentations cliniques, les données microbiologiques et l'évolution des patients en neutropénie fébrile post chimiothérapie. Cette étude a eu l'aval des autorités locales, notamment du comité d'éthique du CHRU de Brest et l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Les résultats de cette étude sont présentés sous forme d'article, selon les instructions du journal « Clinical Infectious Diseases » pour la soumission d'un article original (major article). Le résumé est de 250 mots et l'article de 3000 mots, écrits en anglais.

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
2. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 13 mai 1971;284(19):1061-5.
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med*. août 1979;67(2):194-200.
4. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. janv 1982;72(1):101-11.
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. déc 2013;98(12):1826-35.
6. Viscoli C, Bruzzi P, Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*. nov 1995;31A(12):2013-22.
7. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother*. oct 1998;42(4):511-8.
8. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2000;44(12):3264-71.
9. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. mars 2006;12(3):212-6.
10. de Marie S, van den Broek PJ, Willemze R, van Furth R. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. déc 1993;12(12):897-906.
11. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis*. janv 1997;24(1):41-51.
12. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414-22.
13. 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*. 24 déc 2013;
14. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines

of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. déc 2013;98(12):1836-47.

15. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 1 sept 2003;98(5):1039-47.

16. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, Elefsiniotis I. Infection Probability Score: a predictor of *Clostridium difficile*-associated disease onset in patients with haematological malignancy. *Eur J Oncol Nurs*. déc 2011;15(5):404-9.

17. Schalk E, Bohr URM, König B, Scheinflug K, Mohren M. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. janv 2010;89(1):9-14.

18. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. déc 2013;98(12):1821-5.

19. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1995;39(2):445-52.

20. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):10.

21. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(8):593-600.

22. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection*. janv 2002;30(1):17-21.

23. Santolaya ME, Villarreal M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis*. juill 1997;25(1):92-7.

24. Slobbe L, Waal L van der, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJA. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. nov 2009;45(16):2810-7.



## **ARTICLE**

Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: prospective observational study (ANTIBIOSTOP)

L. Le Clech<sup>1</sup>, JP Talarmin<sup>2</sup>, MA Couturier<sup>1</sup>, JC Ianotto<sup>1</sup>, C. Nicol<sup>1</sup>, R. Le Calloch<sup>1</sup>, S. Dos Santos<sup>1</sup>, P. Hutin<sup>2</sup>, D. Tandé<sup>3</sup>, V. Cogulet<sup>4</sup>, C. Berthou<sup>1</sup>, G. Guillerm<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Hematology, Brest Teaching Hospital, Brest, France

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Infectious Diseases and Hematology, Cornouaille Hospital Quimper, Quimper, France

<sup>3</sup> Laboratory of Bacteriology, Brest Teaching Hospital, Brest, France

<sup>4</sup> Department of Pharmacy, Brest Teaching Hospital, Brest, France

*Keywords:* febrile neutropenia, antibiotic therapy, bacterial epidemiology, malignant hemopathy

*Running title:*

Early antibiotic discontinuation in FUO

*Corresponding authors:*

Le Clech Lenaïg

Department of Hematology, Brest Teaching Hospital, Hospital Morvan, Avenue Foch, 29200 Brest, France

lenaig.leclech@chu-brest.fr

*Alternate corresponding authors :*

Gaëlle Guillerm

Department of Hematology, Brest Teaching Hospital, Hospital Morvan, Avenue Foch, 29200 Brest, France

gaelle.guillerm@chu-brest.fr

Jean-Philippe Talarmin

Department of Internal Medicine, Infectious Diseases and Hematology, Cornouaille Hospital Quimper, Avenue Yves Thépot, 29000 Quimper, France

jp.talarmin@ch-cornouaille.fr

## **Key points**

Febrile neutropenia requires prompt initiation of broad-spectrum antibiotics, which can be responsible for side-effects and selection of resistance. This study demonstrates the safety of an early discontinuation of empirical treatments, in carefully selected patients presenting with fever of unknown origin.

## Abstract

Infections are responsible for significant morbidity and mortality in haematological patients, in particular during chemotherapy-induced neutropenia. Guidelines recommend immediate initiation of antibiotic therapy, whose optimal duration is unclear. The primary objective of this study was to evaluate early discontinuation of antibiotic treatment for Fever of Unknown Origin (FUO) in afebrile or febrile neutropenic patients. The secondary objective was to describe the epidemiology of febrile neutropenia (FN) in our centre.

Every episode of FN was prospectively identified. In the first phase of the study, empirical antibiotic therapy of FUO patients was stopped after 48 hours of apyrexia, in accordance with ECIL-4 recommendations. In the second phase of the study, antibiotics were stopped on day 5 for all FUO patients, regardless of their temperature or their leukocyte count.

From 01/02/2014 to 30/09/2015, 238 episodes of FN occurred in 123 patients. Sixty-five patients with FUO were treated in accordance with the study protocol. During the second period of the study, the median duration of antibiotic therapy was significantly reduced from 8.9 days to 5.4 days,  $p=0.0002$ , without clinical complications (no excess of deaths, intensive care admissions, or complicated infections). Thirty-nine of the 65 patients had no relapse of fever (60%), 11 had a second episode of FUO (16.9%), 10 contracted a clinically documented infection (15.4%) and 5 a microbiologically documented infection (7.7%).

Our study suggests that early discontinuation of empirical antibiotics in FUO is safe in afebrile and febrile neutropenic patients. These promising results should be confirmed in a wider randomized study.

## Introduction

Infections are responsible for significant morbidity and mortality in haematological patients, in particular during chemotherapy-induced neutropenia and immediate initiation of empirical antibiotherapy is mandatory for patients exhibiting febrile neutropenia (1,2). The choice of antibacterial therapy should be adjusted for each patient and each centre. This standard has been applied since the 1970s following publication by *Pizzo* and *Schimpff* which demonstrated its benefits on infectious-related mortality (3,4). Subsequent studies endeavoured to define the best empirical treatment, leading to specific guidelines (2,5-10). Broad-spectrum antibiotics are frequently prolonged until the symptoms and neutropenia subside. This long-term exposure can trigger side effects like allergies, renal or hepatic toxicity, and various forms of resistance due to selective antimicrobial pressure. The latest 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) guidelines recommend to stop antibiotics in patients with Fever of Unknown Origin (FUO) after apyrexia for 48h or more, irrespective of their neutrophil count or expected duration of neutropenia (2). The possibility of earlier discontinuation of antibiotics, even if patients remain febrile, has rarely been studied (11-13). It is not recommended to stop antibiotics in patients with a clinical and/or microbiological documented infection due to excessive mortality.

Our primary objective was to study the feasibility and safety of a short-term antibiotic treatment in afebrile or febrile patients exhibiting FUO, irrespective of their neutrophil count. Our secondary objective was to describe the epidemiology of febrile neutropenia in our centre with clinical and biological criteria.

## Methods

This was a prospective, monocentric, open, non-randomized study, approved by the Institutional Ethics Committee. The inclusion period started on 1<sup>st</sup> February 2014 and ended on 30<sup>th</sup> September 2015.

*Patient eligibility:* Any patient admitted to the Department of Clinical Haematology of Brest Teaching Hospital (France) was eligible for this study if they fulfilled the following inclusion criteria: age  $\geq 18$  years; presence of a malignant haematological disease combined with chemotherapy-induced neutropenia (polymorphonuclear neutrophil (PMN) count  $\leq 500/\text{mm}^3$ ) and fever defined by tympanic temperature of  $\geq 38^\circ\text{C}$  for  $\geq 1$  hour or a single temperature of  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  (14). Patients without curative care or with chronic neutropenia (PMN  $\leq 500/\text{mm}^3$  for 3 months or more) were excluded from this study.

*Clinical evaluation and classification of fever:* Depending on the initial clinical assessment, patients were classified in two groups according to the ECIL-4 guidelines (2). Cases of isolated fever were classified as “basic febrile neutropenia” and patients received empirical antibacterial therapy according to an “escalation strategy”, using piperacillin-tazobactam. Cases of clinical focal infections or hemodynamic instability were classified as “complicated febrile neutropenia” and patients received empirical antibacterial therapy according to a “de-escalation strategy”; focal infections were treated with piperacillin-tazobactam combined with vancomycin if a catheter-related infection or skin and soft-tissue infection was suspected, and septic shock was treated with a combination of imipenem, vancomycin and aminoglycoside.

According to the clinical evolution on day 5, febrile neutropenia were reclassified as FUO, microbiologically documented infection (MDI) or clinically documented infection (CDI). CDI referred to episodes where a site of infection could be identified, either clinically or radiologically, with or without an associated microbiological documentation. MDI referred to episodes where a pathogen was identified in microbiological samples, excluding positive samples considered as contaminants, without identification of an infectious focus. FUO was defined by the absence of a clinical and radiological site of infection, septic shock, and a positive microbiological sample.

*Microbiologic procedures:* At least two sets of blood cultures drawn from the central catheter and a peripheral vein, a urine culture and a serum galactomannan were performed on day 0 before antibiotic initiation. In the case of diarrhoea, a stool culture was obtained (to determine the presence of *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* and enteric viruses).

For allogeneic patients, molecular detection of human cytomegalovirus in the blood was added. If the patient remained febrile, samples were renewed every other day.

*Imaging:* All patients with a fever lasting more than 5 days were screened by chest CT scan or target CT scan depending on the site of infection.

*Study drug administration:* For CDI, antibiotic therapy was administered until the symptoms and neutropenia subsided. The duration of the antibacterial-targeted treatment in MDI was determined according to the usual guidelines.

For the FUO group, antibiotics were stopped based on two procedures, irrespective of the neutrophil count or expected duration of neutropenia:

- From 1<sup>st</sup> February 2014 to 30<sup>th</sup> November 2014, antibiotics were stopped when patients had been afebrile for more than 48 hours, as recommended by the ECIL-4 guidelines (2)
- From 1<sup>st</sup> December 2014 to 30<sup>th</sup> September 2015, antibiotics were stopped on day 5 in febrile or afebrile patients (short-course antibiotic therapy).

After antibiotic discontinuation all patients were monitored daily in hospital until the neutrophil count had recovered, in order to allow prompt reinstatement of antibiotic therapy if a new infectious episode occurred.

*Evaluation criteria:* For the primary objective, the main outcome was the duration of antibiotic therapy in the two groups of FUO. Secondary outcomes were the duration of fever, in-hospital mortality, number of intensive care admissions, occurrence of a second infection during hospitalisation (relapse), onset of a complicated infection, and the number of days of apyrexia.

For the secondary objective, many data were collected, including the demographic, clinical, epidemiological, biological and therapeutic characteristics of febrile neutropenia, as well as the outcome. A medico-economic study was also performed.

*Statistical analysis:* Comparison of means and medians was performed using Student's *t* and Mann-Whitney *U* tests. Fisher's exact or  $\chi^2$  tests were used to compare and determine the relative risk between two groups. A *P* value of  $\leq 0.05$  was considered significant and 95% confidence intervals were computed with Graphpad Prism 6 software.

## Results

*Population:* During the study period, 123 patients were enrolled. The mean age was 54.5 years (+/- 12.9 years) and the sex ratio was 1.1. The main underlying haematological malignancy was acute myeloid leukaemia (AML - 54 patients, 44%) followed by multiple myeloma (19 patients, 16%) and acute lymphoblastic leukaemia (16 patients, 13%). Thirty-eight patients received an autologous stem cell transplantation (31%) and 35 induction chemotherapy for acute leukaemia (29%). The median duration of neutropenia was 16 days (10; 23). The clinical characteristics are summarized in **Table 1**.

*Short-course antibiotic treatment for FUO:* Among the 82 patients with FUO, 65 received antibiotic therapy in accordance with the study protocol (**Figure 1**). For 17 patients, antibiotic therapy was not stopped, because of a suspected infection in 6 cases, and without any justification in 11 cases. During the first period of inclusion, antibiotics were stopped in 34 patients in accordance with ECIL-4 recommendations. During the second part of study, 31 patients received a short-course antibiotic therapy (treatment terminated on day 5), including 4 patients who remained febrile (**Figure 1**). Sixty patients were still neutropenic when antibiotic therapy was stopped.

The characteristics of the two groups are summarized in **Table 2**. The type of chemotherapy (more allogeneic stem cell transplants in first group (n=14 vs n=3), more salvage therapy in the second group (n=3 vs n=7), p=0.03) and the duration of neutropenia (20 days (13; 27) vs 12 days (9; 19); p=0.01) were significantly different. The other characteristics did not differ (**Table 2**).

The primary objective of the study was to demonstrate the safety of early discontinuation of empirical antibiotics in neutropenic patients with FUO.

The main outcome, i.e. the median duration of antibiotic therapy, was significantly reduced during the second part of the study (from 8.9 days (5; 12) to 5.4 days (4; 5.5), p=0.0002).

Secondary outcomes did not differ: the median duration of fever was 3 days (2; 4) (p=0.49), and no premature deaths (p=1) nor intensive care admissions (p=1) occurred following early cessation of antibiotics.



Two patients died during the second part of the study, one of refractory AML 6 weeks after FUO, and one during a new episode of febrile neutropenia complicated with severe enterocolitis and *Escherichia coli* septic shock 3 weeks after antibiotic discontinuation. Neither invasive fungal infection (p=0.20) nor *Clostridium difficile* colitis were observed (p=1).

Fever relapsed in 19 and 15 patients (p=1) with a median time of 8 days (5;15) and 4 days (3;11) (p=0.099). Among recurrences, 10 patients in each group (22% and 27%) exhibited “complicated febrile neutropenia” (MDI and CDI) (p=0.79).

Among the 65 patients who followed the study protocol, 39 patients did not relapse (60%), and 26 experienced a second episode of fever, of which 11 cases were FUO (16.9%), 5 were MDI (7.7%) and 10 were CDI (15.4%) (**Supplementary data in Figure 1**). Among the 4 patients who were still febrile on day 5 and received a short-course antibiotic therapy, no relapse occurred.

*Description of episodes of febrile neutropenia:* Two hundred and thirty-eight episodes of febrile neutropenia were noted in 123 patients. Eighty-two episodes were classified as FUO (34.5%), 106 as CDI (44.5%) and 50 as MDI (21%) (**Figure 1**). Among the MDI, 37 patients (74.5%) had bacteraemia, while 13 (25.5%) had isolated bacteriuria. Nineteen of the 106 CDI showed multiple sites of infection whereas 87 had a single site of infection (**Figure 1**). The most frequent sites of infection affected the respiratory tract (n=32 - 25%) and the digestive tract (n=25 - 20%, including 17 cases of neutropenic enterocolitis (15) (**Supplementary data in Figure 2**).

*Microbiology:* Bacteriological documentation of the infection was obtained for 111 episodes (46.6%). 23.4% cases of infection (n=26) were polymicrobial and 76.6% monomicrobial. Among the 166 positive samples, 85 were blood cultures (51.2% - **Table 3**), 46 urinary cultures (27.7%), 15 stool cultures (9.0%), 10 central venous catheter tip cultures (6%), 6 lower respiratory tract samples (3,6%) and 4 others samples (2,4%). One hundred and fifty-seven isolates were clinically relevant. Ninety-six were (61,1%) Gram-negative bacilli (GNB) composed mainly of *Escherichia coli* (n=48, 28.9% of all bacteria), *Pseudomonas aeruginosa* (n=15 with exclusion of stool colonization, 9%) and *Klebsiella spp.* (n=14, 8.4%).

Twenty isolates showed third generation cephalosporin resistance including 8 isolates producing an extended spectrum betalactamase (11,1% from Enterobacteriaceae).

Of the 15 *Pseudomonas aeruginosa* pathogenic strains, 10 were imipenem-resistant, 2 ceftazidime-resistant and 3 piperacillin-tazobactam-resistant. Overall 32 isolates of GNB were resistant to piperacillin-tazobactam (33%). Our empiric antibiotic therapy was not active in 34% of germs found in blood cultures. Fifty-nine Gram-positive cocci (GPC) were isolated (37.6%) including 28 coagulase-negative *Staphylococci* (CNS), 8 *Staphylococcus aureus* and 16 *Streptococcus spp.* All isolates of *Staphylococcus aureus* were susceptible to methicillin (n=8), whereas 18 isolates of CNS were methicillin-resistant. Among these methicillin-resistant CNS, 77.8% (n=14) had a high-vancomycin minimal inhibitory concentration (MIC)  $\geq 2$  mg/l and 61.1% (n=11) a high-teicoplanin MIC  $\geq 4$ mg/l. Six *Streptococcus spp.* were resistant to ampicillin (37.5%). Other documented infections included 2 cases of *Clostridium difficile* infection, 4 probable invasive aspergillosis (according to EORTC definitions (16)), 3 invasive candidiasis and one of each: tuberculosis, listeriosis, disseminated mucormycosis, pulmonary toxoplasmosis and pneumocystis pneumonia.

*Medico-economic study:* The global antibiotic consumption (prophylaxis excluded, J01 category of Anatomical Therapeutic Chemical classification system by the WHO (17)) decreased in the second period of the study, from 2714.42 Defined Daily Doses (DDDs) to 2417.32 DDDs. DDDs per 1000 inpatient-days also decreased from 699.05 to 616.82.

*Clinical outcome:* Thirty-four patients required intensive care unit admission for haemodynamic instability or septic shock, mainly consecutive to neutropenic enterocolitis (n=11, 32%), pneumonia (n=15, 44%) and other aetiologies (n=8, 24%). Univariate analysis identified polymicrobial infection (relative risk, 3.93, 95% CI (2.13-7.21), p=0.0005) and inappropriate empirical antibacterial therapy (relative risk, 2.59, 95% CI (1.34-4.99), p=0.01) (**Table 4**) as potential risk factors for intensive care unit admission. Thirteen patients died during the study period, 8 from severe infections, and 5 from haematological causes. Among the 6 deaths due to bacterial infections, all strains were GNB.

Deceased patients frequently had a longer haematological history with several previous treatments or another cause of immunodeficiency (solid tumour, autoimmune disease) or a polymicrobial infection (bacterial and fungal or parasitic infection).

## Discussion

The primary objective of this study was to determine the feasibility and safety of a short-course antibiotic treatment for neutropenic patients exhibiting FUO. We demonstrate that discontinuation of empirical antibiotic therapy in FUO is safe in afebrile or febrile neutropenic patients.

The latest ECIL-4 guidelines recommend discontinuing empirical antibiotics after at least 72h of intravenous administration in patients who have been haemodynamically stable since presentation and afebrile for 48h or more (2). In our experience, these recommendations are rarely applied and antibiotics continued until resolution of neutropenia. Persistent unexplained fever in neutropenia frequently appears to be non-infectious or non-bacterial (neoplastic fever, iatrogenic fever (chemotherapy, blood infusion, antibiotics), haemorrhage, thrombosis, viruses or fungal infections or febrile mucositis) (13,18-20).

From these observations, we hypothesized that antibiotics could be safely discontinued early, even if patients remain febrile and neutropenic. Three teams implemented early cessation of antibiotic therapy in patients with FUO (11-13). De Marie *et al.* stopped empirical antibiotic therapy at day3-5 for 25 haematology patients (11). Santoloya *et al.*, in a randomized study among a population of children with cancer, implemented early cessation of antibiotic therapy for 36 patients (12). and Slobbe *et al.* terminated antibiotic therapy at day3 in 169 haematology patients at high risk of febrile neutropenia (13). No deaths or serious infections of bacterial cause were identified in these studies. In contrast to the studies of De Mary and Slobbe, we do not administer antibiotic prophylaxis to patients. Furthermore, our patients were carefully selected. Firstly, ECIL-4 recommendations were strictly applied then antibiotic therapy was stopped on day 5, irrespective of the temperature and the neutrophil count; comparison of the two groups of FUO revealed a significant reduction in the duration of antibiotic therapy without clinical complications, in accordance with previous studies (11-13,21,22).

All patients had profound and prolonged neutropenia (leucocytes < 100/mm<sup>3</sup>) and were at high risk of severe febrile neutropenia due to their haematological malignancy and treatment (23). Our 2 groups differed in the type of chemotherapy and duration of neutropenia (24). This limit can be explained by the non-randomized approach and the small number of FUO patients.

Of the patients to whom the study protocol was applied, most did not experience a recurrence of fever (60%), while 16.9% had another episode of FUO. For the other patients (23,1%), their CDI or MDI was immediately managed, without delay in the treatment of their haematological malignancy. As opposed to the report by Micol *et al.*, we were able to stop antibiotic therapy as recommended by the ECIL. Seventeen patients did not receive the protocol due to poor adhesion of the medical and paramedical team, despite awareness of recommendations (medical and paramedical training courses). To eliminate inclusion bias, we checked the statistical analysis with 65 patients who received the study protocol. The results are the same as for the overall population of FUO (Data not shown). From the literature, with a reduced duration of antibiotherapy, patients are less exposed to selective antimicrobial pressure and its potential side effects (25). Our study cannot confirm this, because of the relatively short period of inclusion and the small number of patients with early cessation of antibiotic therapy.

However, these encouraging results prompt us to continue with a larger, randomized study.

The secondary objective of our study was to analyse the clinical and biological characteristics of febrile neutropenia. In our population, we found a different repartition of FUO, MDI and CDI than in the literature (8,22,26-29) which may be explained by the use of more sensitive screening techniques (more selective middle culture, identification by mass spectrometry, better resolution CT) or different definitions of fever or MDI (8,22,26-30). All these items lead us to carefully compare our results with those of the literature.

In our study, the most frequently identified bacteria were GNB (61,1%, mainly *Escherichia coli*) and GPC (37,6%, mainly CNS), as previously described (22,28,29,31-33). However, we noted a high level of piperacillin-tazobactam resistance in *Escherichia coli* isolates (27%).

This rate of resistance contrasts with the hospital data where *E. coli* resistant to piperacillin-tazobactam represent 6.5% (data from the years 2012, 2014 and 2015) and the departmental data from 2010 to 2012 where this resistance was measured at 15%. Mechanisms of resistance were diverse with penicillinase, cephalosporinase or extended spectrum betalactamase.

Because of this contrast with hospital data and the use of this antibiotic for empirical antimicrobial therapy since 2013 in our department, this study highlights the need for local surveillance of microbial epidemiology in haematology centres, to allow the adjustment of empirical antibiotic therapy (34).

In this study, pneumoniae, neutropenic enterocolitis or mucositis were the most frequent sites of infection, which concurs with the literature (1,28-30). We considered neutropenic enterocolitis (from Neshier *et al.* (15)) and grade 3-4 mucositis as potential foci of infection, but sometimes without microbiological documentation. In the literature, the principle of "febrile mucositis" is reported (19). These mucosal lesions may cause a systemic inflammatory response syndrome, independently of a microbial infection. This mucosal damage is a known side effect of chemotherapy and can lead to secondary bacterial translocation, making it difficult to determine the border between chemotherapy-induced inflammation and infection (15,19,20).

The overall in-hospital mortality rate was 10.5% (13/123 patients) and the infection-related mortality was 7% (9/123 patients), more than in the literature (5-8% and 2-3% respectively) (22,27,29,30,32). These numbers may be explained by the profile of highly immunocompromised patients with an advanced chemotherapy program (salvage or transplant) and by severe coinfections. No deaths occurred precociously after antibiotic discontinuation.

Our medico-economic study has shown that our overall antibiotic consumption is lower than the national median. Indeed, a study by the French network "ATB-RAISIN" reports a consumption of 910 DDDs per 1000 inpatient-days in 29 haematology centres (2014 data) (35). We have obtained a moderate reduction of this index by changing our treatment strategy. The establishment of a standardized protocol for the management of febrile neutropenia helps to reduce antibiotic consumption and probably limits the development of bacterial resistance in the long term (36).

In conclusion, our study suggests that the ECIL-4 recommendations can be applied safely and that the empirical antibiotic therapy administered for neutropenic patients with FUO could probably be discontinued on day 5, for carefully selected patients, regardless of the evolution of fever or the neutrophil count. These results require confirmation by another, wider, randomized study.

Conflict of Interest: No conflict.

Acknowledgments :

The authors would like to thank Emmanuel Nowak for his statistical work (INSERM CIC-1412, Brest Teaching Hospital, France) and all paramedical staff for their assistance in the management of haematological patients.

### References

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. déc 2013;98(12):1826-35.
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med*. août 1979;67(2):194-200.
4. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 13 mai 1971;284(19):1061-5.
5. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1995;39(2):445-52.
6. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of

4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol.* déc 2002;71(4):248-55.

7. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 1 août 2003;37(3):382-9.

8. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* mars 2006;12(3):212-6.

9. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD003038.

10. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003914.

11. de Marie S, van den Broek PJ, Willemze R, van Furth R. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* déc 1993;12(12):897-906.

12. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis.* juill 1997;25(1):92-7.

13. Slobbe L, Waal L van der, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJA. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer.* nov 2009;45(16):2810-7.

14. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:414-22.

15. Neshler L, Rolston KVI. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis.* mars 2013;56(5):711-7.

16. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2008;46(12):1813-21.

17. WHO. 2016\_guidelines\_web.pdf [Internet].  
[http://www.whooc.no/filearchive/publications/2016\\_guidelines\\_web.pdf](http://www.whooc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf)

18. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. [Febrile neutropenia in onco-hematology patients hospitalized in Intensive Care Unit]. *Bull Cancer.* avr 2015;102(4):349-59.

19. van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol.* nov 2014;167(4):441-52.
20. Wennerås C, Hagberg L, Andersson R, Hynsjö L, Lindahl A, Okroj M, et al. Distinct inflammatory mediator patterns characterize infectious and sterile systemic inflammation in febrile neutropenic hematology patients. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e92319.
21. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):10.
22. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(8):593-600.
23. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* août 2000;18(16):3038-51.
24. Micol J-B, Chahine C, Woerther P-L, Ghez D, Netzer F, Dufour C, et al. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical? *Clin Microbiol Infect.* 7 nov 2013;
25. 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.* 24 déc 2013;
26. Viscoli C, Bruzzi P, Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer.* nov 1995;31A(12):2013-22.
27. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis.* janv 1997;24(1):41-51.
28. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2000;44(12):3264-71.
29. Sanz MA, López J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Pérez C, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother.* juill 2002;50(1):79-88.



30. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma*. juin 2012;53(6):1068-76.
31. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2013;32(7):841-50.
32. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 10 mai 2014;32(14):1463-71.
33. Ritchie S, Palmer S, Ellis-Pegler R. High-risk febrile neutropenia in Auckland 2003-2004: the influence of the microbiology laboratory on patient treatment and the use of pathogen-specific therapy. *Intern Med J*. janv 2007;37(1):26-31.
34. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. déc 2013;98(12):1821-5.
35. InVS. Surveillance en incidence / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence>
36. Wu C-T, Chen C-L, Lee H-Y, Chang C-J, Liu P-Y, Li C-Y, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 19 nov 2015;
37. Jehl F, CASFM. Société Française de Microbiologie [Internet]. [http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page\\_id/90.html](http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page_id/90.html)

## Table

**Table 1 : Characteristics of included patients.**

Number of patients	123	
Mean age (+/- standard deviation)	54,5 years (+/- 12,9)	
Minimum - maximum	18 - 76 years	
Male to female ratio	64/59 = 1,1	
Haematological malignancies (number and percentage)		
• Acute myeloid leukaemia	54	44%
• Multiple myeloma	19	16%
• Acute lymphoblastic leukaemia	16	13%
• Diffuse large B-cell lymphoma	14	11%
• Others hemopathy	20	16%
Chemotherapy (number and percentage)		
• Autologous stem cell transplant	38	31%
• Induction	35	29%
• Allogeneic stem cell transplant	19	15%
• Consolidation	16	13%
• Salvage	14	11%
• Other	1	1%
Median duration of neutropenia (PMN $\leq$ 500/mm <sup>3</sup> ) (in days and quartiles)	16 (10 ; 23)	

**Table 2 : Characteristic of patients with Fever of Unknown Origin**

	1 <sup>th</sup> group n=45	2 <sup>nd</sup> group n=37	<i>P value</i>
Age (mean +/- standard deviation)	49,6 +/- 16,2	54,3 +/- 12,8	0,14
Male to female ratio	1,4	1,5	1,00
Haematological malignancies n (%)			0,09
• AML	26 (57,8%)	25 (67,6%)	
• ALL	6 (13,3%)	0	
• MM	4 (8,9%)	6 (16,2%)	
• DLBCL	3 (6,7%)	4 (10,8%)	
• Others	6 (13,3%)	2 (5,4%)	
Chemotherapy n (%)			<b>0,03</b>
• Induction	16 (35,6%)	10 (27%)	0,40
• Consolidation	4 (8,9%)	7 (18,9%)	0,18
• Salvage	3 (6,7%)	7 (18,9%)	0,09
• Allogeneic stem cell transplant	14 (31,1%)	3 (8,2%)	0,01
• Autologous stem cell transplant	7 (15,5%)	10 (27%)	0,20
• Other	1 (2,2%)	0	0,36
Duration of neutropenia (median and quartiles)	20 (13 ; 27)	12 (9 ; 19)	<b>0,01</b>
Duration of empirical antibiotics (median and quartiles)	8,9 (5; 12)	5,4 (4; 5,5)	<b>0,0002</b>
Duration of fever (median and quartiles)	3 (2 ; 4)	3 (2 ; 4)	0,49
Mortality (n)	0	2	0,20
Intensive care admission (n)	0	0	1
Duration of apyrexia before 2 <sup>nd</sup> FN (median and quartiles)	8 (5;15)	4 (3;11)	0,099
Recurrence of fever (n)	19	15	1
Recurrence with CDI or MDI (n)	10	10	0,79

AML = acute myeloid leukaemia; MM = multiple myeloma ; ALL = acute lymphoblastic leukaemia ; DLBCL = Diffuse large B-cell lymphoma ; CDI = Clinically Documented Infection; MDI = Microbiologically Documented Infection; FN = Febrile Neutropenia / Statistic test: Fisher's exact test, Student *t* test and Mann-Whitney *U* test for mean and median

**Table 3 : Distribution of pathogens isolated from bacteraemia and antibiotic susceptibility**

	Gram-Negative Bacilli					Total n %	Gram-Positive Cocci				Total n %
	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Others	46 54,1%	<i>S. aureus</i>	CNS	<i>Streptococcus spp</i>	<i>Enterococcus spp</i>	36 42,4%
	n=21	n=8	n=2	n=6	n=7		n=5	n=15	n=16	n=2	
Amoxicillin	29%	100%	0%	/	14%		/	/	62%	50%	
Oxacillin	/	/	/	/	/		100%	40%	/	/	
Vancomycin	/	/	/	/	/		100%	87%	100%	50%	
Daptomycin	/	/	/	/	/		/	93%	/	/	
Ceftriaxone	91%	63%	0%	/	71%		/	/	75%	/	
Ceftazidime	91%	75%	0%	83%	/		/	/	/	/	
Cefepime	81%	63%	50%	83%	/		/	/	/	/	

Piperacillin-tazobactam	62%	50%	0%	67%	57%	/	/	/	/
Imipenem-cilastatin	100%	100%	100%	67%	100%	/	/	/	/
Amino-glycoside	91%	88%	100%	100%	71%	100%	53%	100%	100%

Vancomycin resistance for *Staphylococcus spp* : minimal inhibitory concentration > 2 mg/l

Daptomycin resistance for *Staphylococcus spp* : minimal inhibitory concentration > 1 mg/l

From CASFM 2015 (37)

**Table 4 : Univariate analysis of factors associated with intensive care admission**

	<u>Intensive care admission</u>		<u>RR (95% CI)</u>	<u>P value</u>
	<u>NO</u> Number / %	<u>YES</u> Number / %		
Age			1,48 (0,72 ; 3,03)	0,33
• < 60 years	130 / 83,9%	25 / 16,1%		
• ≥ 60 years	74 / 89,2%	9 / 10,8%		
Sex			1,14 (0,61 ; 2,14)	0,71
• Male	106 / 84,8%	19 / 15,2%		
• Female	98 / 86,7%	15 / 13,3%		
Haematological malignancies			NC	0,69
• AML	125 / 85%	22 / 15%		
• MM	18 / 90%	2 / 10%		
• ALL	26 / 93%	2 / 7%		
• DLBCL	14 / 82%	3 / 8%		
• Others	21 / 81%	5 / 9%		
Chemotherapy			NC	0,53
• Induction	82 / 89%	10 / 11%		
• Autologous stem cell transplant	33 / 82%	7 / 8%		
• Allogeneic stem cell transplant	33 / 89%	4 / 11%		
• Consolidation	33 / 85%	6 / 15%		
• Salvage	22 / 76%	7 / 24%		
• Other	1 / 100%	0 / 0%		
Number of hospitalization			0,77 (0,40 ; 1,48)	0,54
• < 2	145 / 86,8%	22 / 13,2%		
• ≥ 2	59 / 83,1%	12 / 16,9%		
History of immunodeficiency			1,72 (0,90 ; 3,28)	0,09
• yes	94 / 81,7%	21 / 18,3%		
• no	110 / 89,4%	13 / 10,6%		
Antecedent of infection			0,84 (0,45 ; 1,58)	0,71
• yes	100 / 86,9%	15 / 13,1%		
• no	104 / 84,6%	19 / 15,4%		

Inadequate empirical antibiotic therapy			<b>2,59 (1,34 ; 4,99)</b>	<b>0,01</b>
• yes	20 / 69%	9 / 31%		
• no	184 / 88%	25 / 12%		
Polymicrobial infection			<b>3,92 (2,13 ; 7,21)</b>	<b>0,0005</b>
• yes	11 / 55%	9 / 45%		
• no	193 / 88,5%	25 / 11,5%		
Duration of neutropenia			NC	0,13
• < 7 days	16 / 100%	0 / 0%		
• ≥ 7 days	188 / 84,7%	34 / 15,3%		

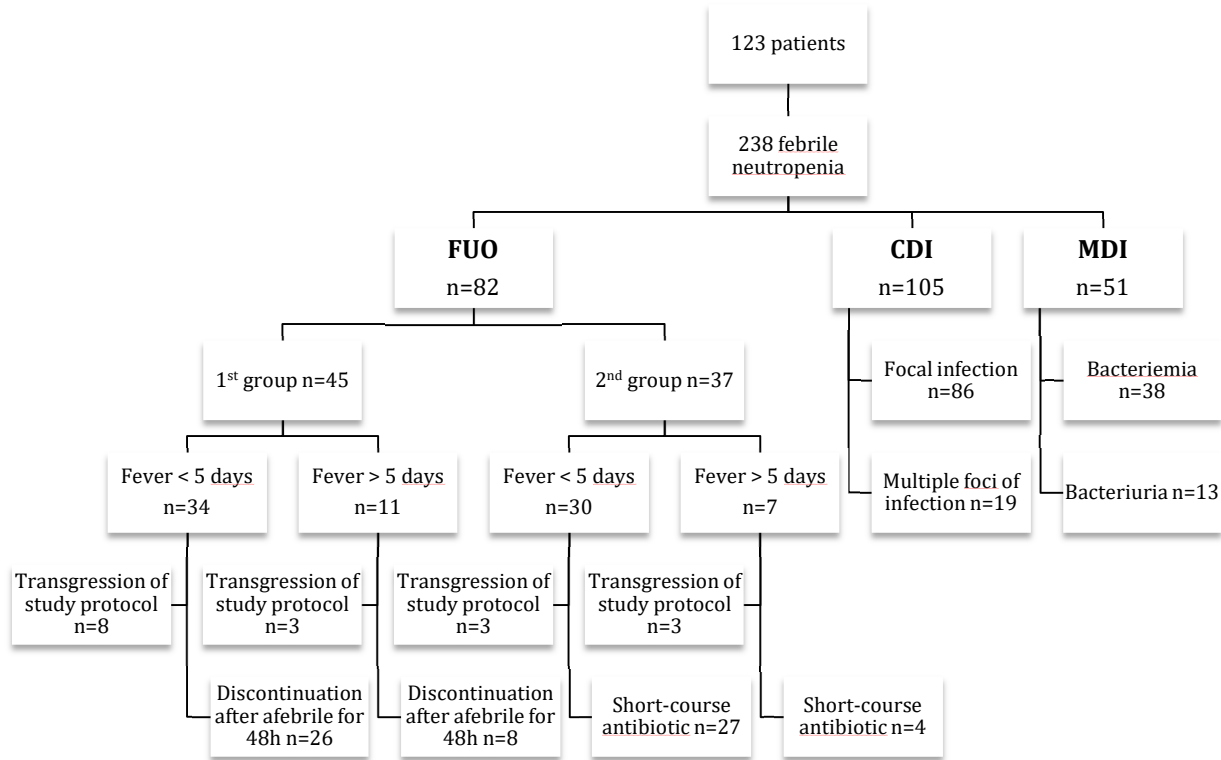
AML = acute myeloid leukaemia ; MM = multiple myeloma ; ALL = acute lymphoblastic leukaemia ; DLBCL = Diffuse large B-cell lymphoma ; 95% CI = 95% confidence interval; NC = not calculate

Statistic test: Fisher's exact test

Immunodeficiency is defined by the presence of antecedent of another cancer, an autoimmune disease requiring immunosuppressive treatment or haematological malignancy with multiple previous chemotherapies.

Figure

Figure 1: Flow chart

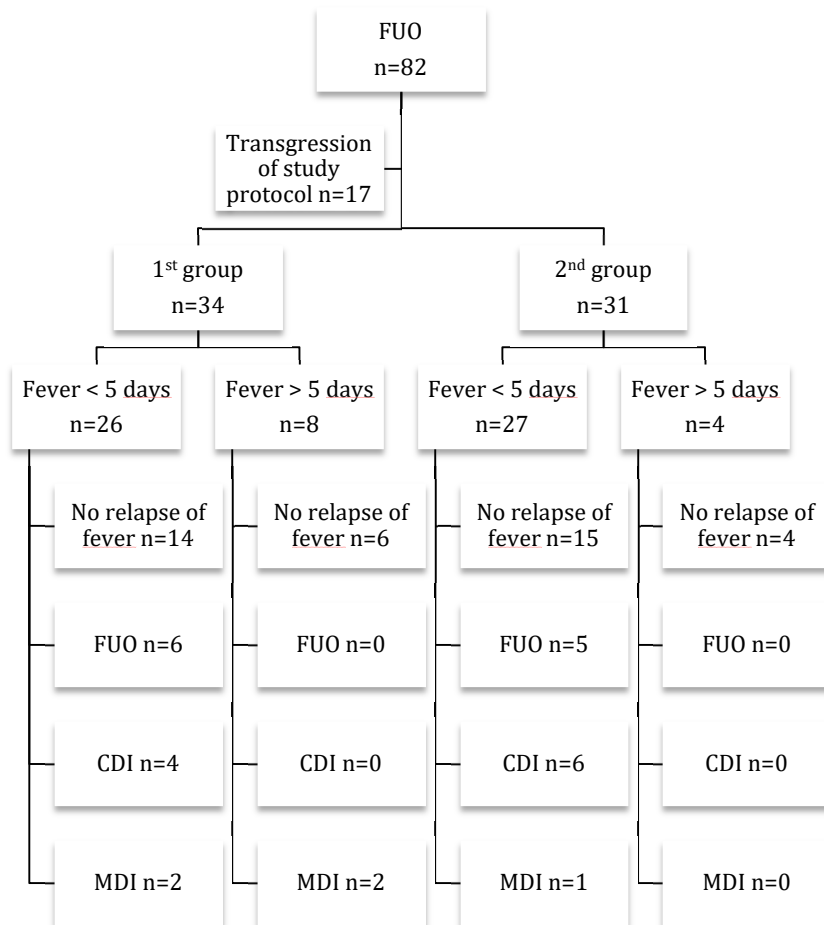


FUO = Fever of Unknown Origin; CDI = Clinically Documented Infection; MDI = Microbiologically Documented Infection



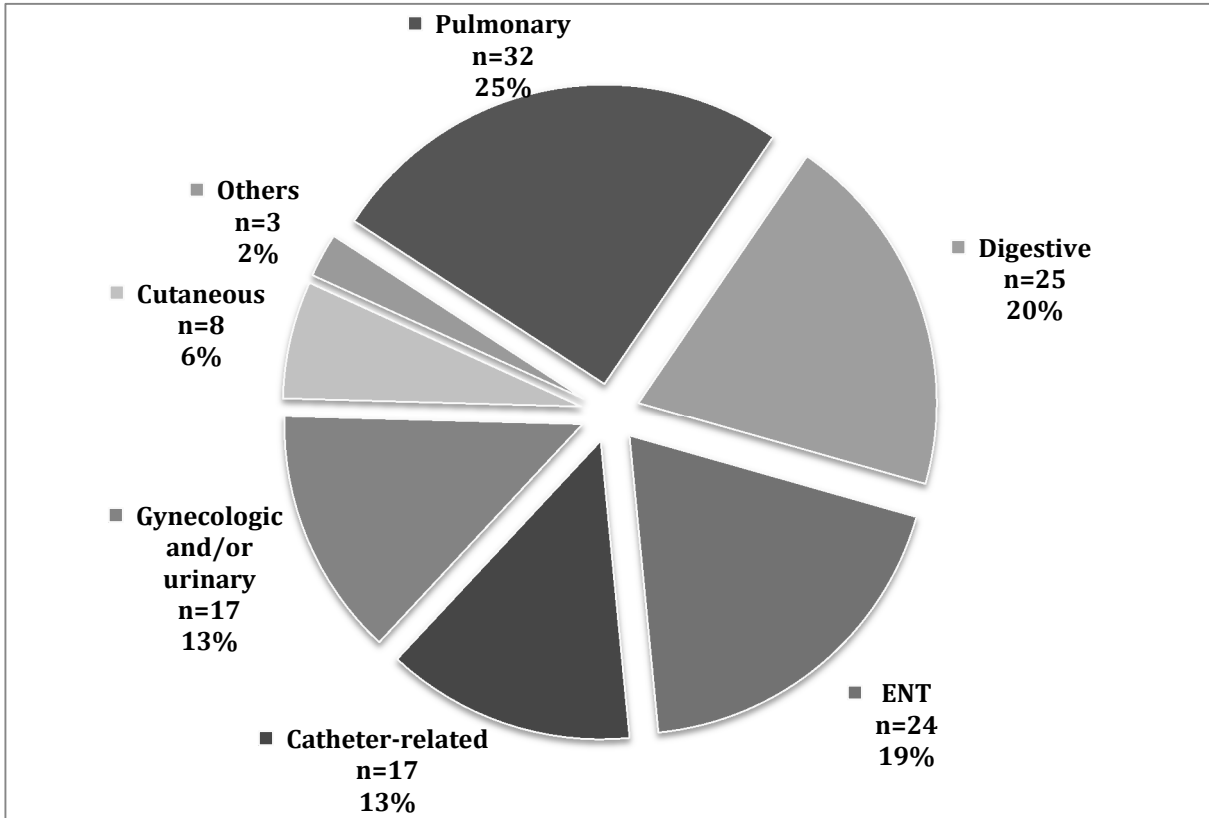
## Supplementary Data

**Figure 1: Outcome of FUO after application of the study protocol**



FUO = Fever of Unknown Origin; CDI = Clinically Documented Infection; MDI = Microbiologically Documented Infection

**Figure 2: Sites of infection for CDI patients**



Expressed in numbers and percentages

ENT= Ears-Nose-Throat ; CDI = Clinically Documented Infection

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Avis du comité d'éthique



### EXTRAIT DU PROCES VERBAL DU COMITE D'ETHIQUE

SEANCE DU 08 Juillet 2014

Sous la présidence du Professeur Jean-Michel BOLES

#### COMITE D'ETHIQUE

##### Président

Pr. Jean-Michel BOLES  
Réanimation Médicale  
[jean-michel.boles@chu-brest.fr](mailto:jean-michel.boles@chu-brest.fr)

##### Vices Présidents

Dr Véronique Amice  
Biologie de la reproduction  
[Veronique.amice@chu-brest.fr](mailto:Veronique.amice@chu-brest.fr)

Mme Patricia Le Gall  
Infirmière en psychiatrie  
[Patricia.loisel@chu-brest.fr](mailto:Patricia.loisel@chu-brest.fr)

##### Secrétaire

M. Rémi BRAJEUL  
Directeur Adjoint  
[Remi.brajeul@chu-brest.fr](mailto:Remi.brajeul@chu-brest.fr)

**Secrétariat**  
02 98 22 39 66

#### Titre du protocole :

« Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile chez les patients d'hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques ».

Ce protocole est soumis par le Dr Gaëlle Guillerm, Praticien Hospitalier en Hématologie, et fait partie du travail de thèse d'exercice de Lenaïg Le Clech, interne.

#### Justification de l'étude :

Les patients d'hématologie ont des neutropénies profondes et prolongées secondaires à leur hémopathie et/ou aux traitements de chimiothérapie (au moins un épisode de neutropénie fébrile lors de leur parcours de soin).

Dans 60% des cas de neutropénie fébrile, aucune documentation infectieuse n'est retrouvée et la fièvre est qualifiée « d'origine inconnue ». Dans les autres cas, une identification microbiologique (10-20%) ou clinique (20-30%) est retrouvée.

Du fait d'un excès de mortalité par choc septique observé depuis les années 1970, la pratique courante en hématologie est de débiter au plus vite les antibiotiques et de les poursuivre jusqu'à la fin de la neutropénie. Toutefois les patients ayant une fièvre d'origine inconnue ont peu de risque d'évolution fatale, avec des taux de mortalité à 0%.

Les antibiotiques lorsqu'ils sont prescrits jusqu'à la fin de la neutropénie peuvent être administrés sur des périodes de plusieurs semaines notamment dans les inductions de leucémie aigüe. Ces administrations prolongées sont grevées de nombreux effets secondaires, toxicité rénale, toxicité hépatique, toxicité neurologique, risque allergique dont des toxidermies fréquentes et risque infectieux accru (*Clostridium difficile*, infection fongique). La pression de sélection des antibiotiques est également responsable de l'acquisition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (bétalactamase à spectre étendu, carbapénémase), pouvant avoir des conséquences dramatiques pour les patients (impasse thérapeutique) mais aussi pour l'écologie communautaire. Il y a donc un intérêt pour le patient à éviter de prolonger, sans argument, une antibiothérapie.

Jusqu'à fin 2013, la pratique du service était d'arrêter les antibiotiques selon le jugement du clinicien prenant en charge le patient. Dans la plupart des cas, les antibiotiques sont arrêtés lorsque le patient est apyrétique, mais pas toujours, car les fièvres peuvent être considérées d'origine non infectieuse voire iatrogène.

Les dernières recommandations européennes proposent l'interruption de l'antibiothérapie chez les patients présentant une fièvre d'origine inconnue, apyrétiques depuis plus de 48h et ce quelque soit le chiffre de polynucléaires neutrophiles. En effet, les rechutes de fièvre ou d'infection sont indépendantes de l'arrêt des antibiotiques. Cette pratique est en œuvre dans le service depuis le début de l'année 2014.

Mais l'équipe médicale du service estime que cette pratique maintient l'antibiothérapie encore trop longtemps compte tenu des effets négatifs

**Direction Générale - 29609 Brest cedex - Standard. 02 98 22 33 33**

Site de Morvan - 2, avenue Foch - 29609 Brest cedex / Site de la Cavale Blanche - Boulevard Tanguy Prigent - 29609 Brest cedex

Site de Bohars - route de Ploudalmézeau - 29820 Bohars / Centre René Fortin - Lez Huel - 29820 Bohars

Site de Carhaix - rue du Docteur Menguy - 29835 Carhaix cedex - Tél. 02.98.99.20.20

Résidence Delcourt-Ponchelet - 55, rue Jules Guesde - 29609 Brest cedex

Centre de soins et de réadaptation de Guilers - 5 rue Alexandre Lemonnier - 29820 Guilers

Retrouvez tous les sites du CHRU de Brest sur [www.chu-brest.fr](http://www.chu-brest.fr)

d'un traitement prolongé comme rappelé précédemment. C'est pourquoi elle estime médicalement plus fondé d'arrêter les antibiotiques chez les patients, qu'ils soient ou non apyrétiques, dès lors qu'ils ne sont pas porteurs d'infection active (documentée sur résultats microbiologiques et scanner). Cette pratique sera mise en œuvre dans le courant du quatrième trimestre 2014.

L'objet de l'étude est d'observer l'évolution des patients dans ces deux modalités d'antibiothérapie :

- arrêt des antibiotiques chez les patients présentant une fièvre d'origine inconnue et apyrétiques depuis + de 48H,
- arrêt des antibiotiques chez patients apyrétique ou fébriles non porteurs d'infection active (sur résultats microbiologiques et scanner).

**Population concernée :**

Patient adulte hospitalisé au CHRU de Brest pour une hémopathie maligne sous chimiothérapie et porteur d'une neutropénie fébrile post chimiothérapie

**Objectif principal :**

Etude observationnelle de l'arrêt précoce de l'antibiothérapie en cours de fièvre inconnue chez des patients d'hématologie en neutropénie post-chimiothérapie.

**Méthodologie :**

Etude descriptive observationnelle monocentrique rétrospective et prospective.

**Déroulement de l'étude :**

S'agissant de l'étude sur la mise en œuvre de deux modalités différentes d'antibiothérapie, celle-ci consistera en un simple recueil de données médicales après obtention de la non-opposition des sujets.

**Conclusion :**


Il s'agit donc d'une étude observationnelle, qui ne relève pas, en l'état, de la loi sur la recherche biomédicale.

**Avis**

Après en avoir délibéré, et à l'unanimité, le comité d'éthique fait savoir qu'il ne soulève aucune objection sous l'angle de l'éthique à l'étude telle que présentée.

Ce projet devra faire l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL.

Pour extrait conforme, le Secrétaire du Comité d'Ethique

  
Rémi BRAJEUL

## Annexe 2 : Déclaration normale de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CNIL**

8 rue de Vivienne - 75083 PARIS cedex 02  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr

# DÉCLARATION NORMALE

(Article 23 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004)

## 1 Déclarant

- Vous êtes un organisme (personne morale)  
 Vous êtes une personne physique

\* Champs obligatoires

Nom et prénom ou raison sociale* <u>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest</u>	Service <u>Correspondant Informatique et Libertés</u>	Adresse* <u>Avenue Foch</u>	Code postal* <u>29200</u>	Ville* <u>BREST</u>	Adresse électronique* <u>stephanie.lenoan@chu-brest.fr</u>	Sigle (facultatif) _____	N° SIRET* 2 0 0 0 2 3 0 5 9   0 0 0 1 3	Code APE* <u>8 6 1 0 Z</u>	Téléphone* <u>0 2 9 8 2 2 3 3 3 3</u>	Fax _____
--	---	-----------------------------	---------------------------	---------------------	--	--------------------------	--	----------------------------	---------------------------------------	-----------

Personne à contacter au sein de l'organisme déclarant si un complément d'information doit être demandé et destinataire du récépissé :

Nom et prénom* <u>Stephanie Le Noan</u>	Adresse électronique* <u>stephanie.lenoan@chu-brest.fr</u>
---	--

## 2 Service chargé de la mise en œuvre du traitement (lieu d'implantation)

(Veuillez préciser quel est le service ou l'organisme qui effectue, en pratique, le traitement)

- Il s'agit du déclarant lui-même  
 Le traitement est assuré par un tiers (prestataires, sous-traitant) ou un service différent du déclarant, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Nom et prénom ou raison sociale* _____	Service <u>Service d'hématologie</u>	Adresse* <u>Avenue Foch</u>	Code postal* <u>29200</u>	Ville* <u>BREST</u>	Adresse électronique* _____	Sigle (facultatif) _____	N° SIRET* 2 0 0 0 2 3 0 5 9   0 0 0 1 3	Code APE* <u>8 6 1 0 Z</u>	Téléphone* <u>0 2 9 8 2 2 3 3 3 3</u>	Fax _____
--	--------------------------------------	-----------------------------	---------------------------	---------------------	-----------------------------	--------------------------	--	----------------------------	---------------------------------------	-----------

Cadre réservé à la CNIL

N° d'enregistrement

\_\_\_\_\_

**3 Finalité du traitement\***

Quelle est la finalité ou l'objectif de votre traitement (exemple : gestion du recrutement) ?

**Arrêt des antibiotiques dans la neutropénie fébrile chez les patients d'hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques.**

Quelles sont les personnes concernées par le traitement ?\*

- Salariés     Usagers     Adhérents     Clients (actuels ou potentiels)     Visiteurs  
 Autres (veuillez préciser) : **Patients**

Si vous utilisez une technologie particulière, merci de préciser laquelle (facultatif) :

- Dispositif sans contact (ex. : RFID, NFC)     Mécanisme d'anonymisation  
 Carte à puce     Géo localisation (ex. : GPS couplé avec GSM/GPRS)  
 Vidéo-protection     Nanotechnologie  
 Autres (précisez) :

**4 Données traitées**

Catégories de données	Origine (comment avez vous collecté ces données ?)	Durée de conservation (combien de temps conserverez-vous les données sur support informatique ?)	Destinataires (veuillez indiquer les organismes auxquels vous transmettez les données)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Etat-civil, Identité, Données d'identification</b>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez : <b>Dossier médical</b>	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input checked="" type="checkbox"/> Autre, précisez : <b>Durée de l'étude</b>	Destinataires : <b>Investigateur</b>
<input type="checkbox"/> <b>Vie personnelle</b> (habitudes de vie, situation familiale, etc.)	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :

## (4 - Données traitées - suite)

Catégories de données	Origine <i>(comment avez vous collecté ces données ?)</i>	Durée de conservation <i>(combien de temps conserverez-vous les données sur support informatique ?)</i>	Destinataires <i>(veuillez indiquer les organismes auxquels vous transmettez les données)</i>
<input type="checkbox"/> <b>Vie professionnelle</b> <i>(CV, scolarité, formation professionnelle, distinctions, etc.)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :
<input type="checkbox"/> <b>Informations d'ordre économique et financier</b> <i>(revenus, situation financière, situation fiscale, etc.)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :
<input type="checkbox"/> <b>Données de connexion</b> <i>(adresse IP, logs, etc.)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :
<input type="checkbox"/> <b>Données de localisation</b> <i>(déplacements, données GPS, GSM, etc.)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :



**5 Données sensibles**

**!** En grisé apparaissent les données « sensibles », dont le traitement est particulièrement encadré par la loi : ces données ne peuvent être enregistrées dans un traitement que si elles sont absolument nécessaires à sa réalisation.

Catégories de données	Origine <i>(comment avez vous collecté ces données ?)</i>	Durée de conservation <i>(combien de temps conserverez-vous les données sur support informatique ?)</i>	Destinataires <i>(veuillez indiquer les organismes auxquels vous transmettez les données)</i>
<input type="checkbox"/> <b>N° de sécurité sociale</b> <i>(NIR)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :
<input type="checkbox"/> <b>Infractions, condamnations, mesures de sûreté</b> <i>(réservé aux auxiliaires de justice)</i>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input type="checkbox"/> De manière indirecte, Précisez :	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :	Destinataires :
<input checked="" type="checkbox"/> <b>Opinions philosophiques, politiques, religieuses, syndicales, vie sexuelle, données de santé, origine raciale ou ethnique</b>	<input type="checkbox"/> Directement auprès de la personne concernée <input checked="" type="checkbox"/> De manière indirecte, Précisez : <b>Dossier médical</b>	<input type="checkbox"/> 1 mois <input type="checkbox"/> 3 mois <input type="checkbox"/> 1 an <input type="checkbox"/> Pendant la durée de la relation contractuelle <input checked="" type="checkbox"/> Autre, précisez : <b>Durée de l'étude</b>	Destinataires : <b>Investigateur</b>

**6 Echanges de données/interconnexions\***

- Procédez-vous à des échanges de données ?  Non  
 Oui, avec d'autres services au sein de l'organisme déclarant  
 Oui, avec des organismes extérieurs au déclarant

**7 Sécurité/Confidentialité\***

- Veuillez cocher les cases correspondant aux mesures de sécurité que vous prenez :
- L'accès physique au traitement est protégé (bâtiment ou local sécurisé)
  - Un procédé d'authentification des utilisateurs est mis en œuvre (ex. : mot de passe individuel, carte à puce, certificat, signature...)
  - Une journalisation des connexions est effectuée
  - Le traitement est réalisé sur un réseau interne dédié (non relié à internet)
  - Si des données sont échangées en réseau, le canal de transport ou les données sont chiffrés

**8 Transferts de données hors de l'Union européenne\***

Veuillez cocher la case correspondant à votre situation :

- Vous ne transmettez pas les données (le fichier) vers un pays situé hors de l'Union européenne (Passez à la rubrique 9).
- Vous transmettez tout ou partie des données traitées vers un pays assurant un niveau de protection suffisant (cf. liste à jour de ces pays sur la carte interactive du site internet de la CNIL, [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)), ou vers une société américaine adhérent au safe harbor. Complétez les sous-rubriques 1 à 5.
- Vous transmettez tout ou partie des données traitées vers un pays n'assurant pas un niveau de protection suffisant. Complétez toutes les sous-rubriques (1 à 6).

1) Pays destinataire(s) :

N. B. : Si vous transmettez des données vers plusieurs pays, veuillez remplir autant de fois la présente rubrique que de pays

Coordonnées de l'organisme destinataire des données transférées :

Nom ou raison sociale _____	Téléphone _____
Service _____	Fax _____
Adresse _____	Adresse électronique _____
Code postal [ ][ ][ ][ ][ ]	
Ville _____	

Type de destinataire :  maison mère  filiale  sous-traitant  partenaire commercial  
 autre (précisez) : \_\_\_\_\_

2) Quelle est la finalité du transfert (exemple : centrale d'appel, assistance clientèle, saisie des données, ...) ?

3) Quelles sont les catégories des personnes concernées par le transfert ?

Salariés  Usagers  Adhérents  Patients  Etudiants/Elèves \_\_\_\_\_  
 Clients (actuels ou potentiels)  Visiteurs  Autre. Veuillez préciser \_\_\_\_\_

4) Quelle est la nature des traitements opérés par les destinataires des données (exemple : lecture seule, saisie, ...) ?

5) Quelles sont les catégories de données transférées ?

Etat-civil/identité/données d'identification  Vie personnelle  
 Vie professionnelle  Informations d'ordre économique et financier  
 Données de connexion  Données de localisation  
 N° de sécurité sociale  Infractions, condamnations, mesures de sûreté  
 Origines raciales ou ethniques, opinions politiques, philosophiques, religieuses, appartenance syndicale, vie sexuelle

- 6) Si le transfert s'effectue vers un pays n'assurant pas un niveau de protection suffisant, sélectionnez les garanties mises en œuvre pour permettre le transfert (cf. liste à jour de ces pays sur la carte interactive du site internet) :
- Contrat de responsable de traitement à responsable de traitement (clauses contractuelles types de la commission européenne)
  - Contrat de responsable de traitement à sous-traitant (clauses contractuelles types de la commission européenne)
  - Certification « safe harbour » (concerne uniquement les Etats-Unis)
  - Règles internes (ou « BCR – Binding Corporate Rules »)
  - Un des cas suivants, prévus par l'article 69 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée :
    - La sauvegarde de la vie de la personne
    - La sauvegarde de l'intérêt public
    - Le respect d'obligations permettant d'assurer la constatation, l'exercice ou la défense d'un droit en justice
    - La consultation d'un registre public
    - L'exécution d'un contrat entre le responsable du traitement et l'intéressé
    - La conclusion ou l'exécution d'un contrat conclu dans l'intérêt de la personne concernée entre le responsable du traitement et un tiers
    - Le consentement de la personne

## 9 Le droit d'accès des personnes fichées

Le droit d'accès est le droit reconnu à toute personne d'interroger le responsable d'un traitement pour savoir s'il détient des informations sur elle, et le cas échéant d'en obtenir communication. Cf. article 32 de la loi + modèles de mentions dans la notice

**Comment informez-vous les personnes concernées par votre traitement de leur droit d'accès ?\***

- Mentions légales sur formulaire       Affichage       Mentions sur site internet  
 Envoi d'un courrier personnalisé       Autres mesures : précisez **Notice d'information**

Veuillez indiquer les coordonnées du service chargé de répondre aux demandes de droit d'accès :

- Il s'agit du déclarant lui-même  
 Le traitement est assuré par un tiers (prestataires, sous-traitant) ou un service différent du déclarant, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Nom et prénom ou raison sociale* Dr Gaëlle GUILLERM	Service Service d'hématologie	Adresse* Avenue Foch	Code postal* 29200	Ville* BREST	Adresse électronique*	Signe (facultatif)	N° SIRET* 20002305900013	Code APE* 8610	Téléphone* 0298223333	Fax
--	----------------------------------	-------------------------	-----------------------	-----------------	-----------------------	--------------------	-----------------------------	-------------------	--------------------------	-----

## 10 Signature du responsable

**Je m'engage à ce que le traitement décrit par cette déclaration respecte les exigences de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.**

Personne responsable de l'organisme déclarant :

Nom et prénom* Mme Christelle COLLEC	Date* ____/____/____
Fonction Directrice adjointe	Signature
Adresse électronique pour l'envoi du récépissé de la déclaration*	

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à permettre à la CNIL l'instruction des déclarations qu'elle reçoit. Elles sont destinées aux membres et services de la CNIL. Certaines données figurant dans ce formulaire sont mises à disposition du public en application de l'article 31 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent en vous adressant à la CNIL : 8 rue Vivienne - CS 30223 - 75083 Paris cedex 02.

### Annexe 3 : Lettre d'information au patient

#### NOTICE D'INFORMATION Recherche non interventionnelle

Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile chez les patients d'hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP)

#### Responsable de la recherche

Nom : Dr Guillerm Gaëlle

Adresse : service d'hématologie, CHRU Morvan, avenue Foch, 29200 BREST

Principaux contacts : Dr Guillerm Gaëlle, Dr Talarmin Jean Philippe, Le Clech Lenaïg

Téléphone/Fax : 0298223037 / 0298223839

**Ce document est remis au patient  
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Nous vous demandons votre accord pour effectuer une recherche sur vos données.

Cette recherche a pour objectif d'évaluer la prise en charge des fièvres chez les patients neutropéniques après une chimiothérapie. Nous souhaitons recueillir des données épidémiologiques sur ces infections afin de mieux les comprendre et les prendre en charge, en particulier dans les cas où la fièvre est isolée. Cette fièvre, dite « fièvre d'origine inconnue », peut être d'origine infectieuse ou non.

Les antibiotiques prescrits dans ce cadre sont souvent poursuivis jusqu'à la remontée des globules blancs (sortie d'aplasie) entraînant parfois des effets secondaires.

Notre objectif est d'étudier l'arrêt précoce des antibiotiques chez les patients qui ont une fièvre d'origine inconnue. La prise en charge sera standardisée pour tous les patients. Il n'y aura pas d'examen supplémentaire. L'arrêt précoce des antibiotiques (entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de fièvre) permettra une diminution de la durée des traitements et donc des risques d'effets secondaires. Vous resterez en surveillance à l'hôpital jusqu'à sortie d'aplasie et résolution des symptômes. Cette étude comporte peu de risque (recrudescence de fièvre ou d'infection indépendante de la durée d'antibiotique) et n'interférera pas avec la prise en charge de votre maladie.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats dans le respect de la confidentialité et du secret médical.

Un fichier informatique de données vous concernant va être constitué. Les données seront identifiées de manière anonyme.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche.

Un traitement informatique de vos données personnelles sera réalisé sauf opposition écrite de votre part.

Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification et d'opposition auprès du Docteur Guillerm Gaëlle, service d'hématologie, CHRU Morvan, avenue Foch, 29200 BREST, 0298223037.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge.

Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

#### Cadre réservé au service

Date information patient :

Nom du patient :

Prénom du patient :

Opposition exprimée :            oui             non

Signature du responsable de la consultation/service :

## Annexe 4 : Protocole de soins utilisé du 01/02/14 au 30/11/14

### PROTOCOLE APLASIE FEBRILE

#### 1) 1<sup>ère</sup> étape

ATCD infectieux déjà connu ? → ATB probabiliste selon les bactéries connues
Pas d'ATCD infectieux : - Déterminer si la présentation correspond à une aplasie fébrile simple ou compliquée et se reporter à la conduite à tenir adaptée
ADAPTER posologies à la fonction rénale : Cf GPR / Vidal
Dosages vancocinémie résiduelle / 48h jusqu'à équilibration (obj : 15-20mg/L au minimum) Dosages pic amiklin / 24h jusqu'à arrêt (obj : 40-60mg/L ou 8-10x la CMI)

#### 2) Définitions

<u>Aplasia fébrile simple</u>	<u>Aplasia fébrile compliquée</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre isolée</li> <li>- <b>PAS de foyer clinique</b></li> <li>- Mucite ≤ grade 2</li> <li>- Voie centrale sans signe inflammatoire</li> <li>- <b>PAS de signe de sepsis sévère :</b></li> <li>- TAS &lt; 90mmHg ou PAM &lt; 40mmHg ou PAD &lt; 40mmHg</li> <li>- Marbrures</li> <li>- Lactates artériels &gt; 2 mmol/L</li> <li>- PaO<sub>2</sub> &lt; 60mmHg, SpO<sub>2</sub> &lt; 90% / besoin en oxygène</li> <li>- Encéphalopathie, sd confusionnel, GCS &lt; 14</li> <li>- Oligurie, IRA</li> <li>- CIVD</li> <li>- Hyperbilirubinémie &gt; 34μmol/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis sévère ou choc septique</li> <li>- Foyer infectieux clinique</li> <li>- Mucite &gt; grade 2</li> <li>- Entérocolite du neutropénique sévère               <ul style="list-style-type: none"> <li>o PNN &lt; 500, T &gt; 38,3°C</li> <li>o Douleurs abdominales importantes EVA &gt; 3/10</li> <li>o Diarrhées liquides &gt; 3x/j ou glairosanglantes</li> <li>o Confirmée par TDM)</li> </ul> </li> <li>- Voie centrale suspecte               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fièvre, frissons à l'utilisation</li> <li>o Peau inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, induration, écoulement)</li> <li>o Cellulite, tunnellite</li> </ul> </li> </ul>

#### 3) Démarche thérapeutique

A dérouler selon la présentation clinique : aplasia fébrile simple ou compliquée

### 1 FEUILLE PAR EPISODE DE FIEVRE

## Aplasia fébrile simple

Date de début de fièvre :	Etiquette patient
---------------------------	-------------------

Date	Antibiothérapie et prélèvements	Résultats	Examen clinique
<b>J0</b>	2 séries d'hémocultures VVP-VVC ECBU +/- selles (CD, pyo, viro, parasito) Antigénémie aspergillaire  <b>Pipéracilline-tazocilline 4g 3x/j en IVSE sur 4h</b>		
<b>J1</b>	Si prélèvement positif: résultat du MALDI TOF (appel de la bactérie)  <b>→ adapter l'antibiotique au germe</b>	Examen direct :  Maldi tof :	
<b>J2-3</b>	Rendu antibiogramme si prélèvement positif (SRI +/- appel de la bactérie) CMI à demander si CG+  <b>→ adapter à l'antibiogramme</b>  <b>→ ablation VVC si Hc + à <i>Staphylococcus</i>, levure ou <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>  <b>→ si différentielle de pousse des Hc en faveur d'une infection de VVC à un autre germe : ARRET utilisation, ATB systémique, verrous</b>	RECUPERER les résultats Hc : CMI : ECBU : Selles: ag asp :  Antibiogramme : (joindre le double)	

	<b>48h d'apyréxie</b>	<b>Fièvre</b>	Imagerie :	
<b>J3-5 Et jusqu'à sortie d'aplasie</b>	<b>ARRET des antibiotiques</b>  Date :	<b>POURSUIITE des antibiotiques</b> jusqu'à sortie d'aplasie ou nouvelle identification  <b>NE PAS CHANGER</b> le traitement si pas d'identification de germe ou de foyer  Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (CD, pyo, viro, parasito) Ag asp <b>TDM thoracique + LBA</b> <b>+/- antifongique</b>		
<b>Tous les 3-5 jours Si fébrile</b>	Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- copro – CD Ag asp  NE PAS CHANGER le traitement sauf nouveau point d'appel ou nouvelle identification		RECUPERER résultats précédents	
	Date de sortie d'aplasie :			
	Date d'apyréxie :			
	Date de fin de traitement antibiotique :			
	Etiologie retenue :			

## Aplasia fébrile compliquée

Date de début de fièvre :	Etiquette patient
---------------------------	-------------------

Date	Antibiothérapie et prélèvements	Résultats	Examen clinique				
<b>J0</b>	2 séries d'hémocultures VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Antigénémie aspergillaire Imagerie selon foyer clinique	Imagerie :					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"><b><u>Pas de sepsis sévère</u></b></td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"><b><u>Sepsis sévère / choc</u></b></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <b>Tazocilline</b>   <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE (si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b> </td> <td style="padding: 5px;"> <b>Tienam 1g 3x/j + Amiklin 20mg/kg en 1x/j + Vancomycine</b>   <b>ABLATION VVC systématique</b> </td> </tr> </table>	<b><u>Pas de sepsis sévère</u></b>	<b><u>Sepsis sévère / choc</u></b>	<b>Tazocilline</b>  <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE (si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b>	<b>Tienam 1g 3x/j + Amiklin 20mg/kg en 1x/j + Vancomycine</b>  <b>ABLATION VVC systématique</b>		
<b><u>Pas de sepsis sévère</u></b>	<b><u>Sepsis sévère / choc</u></b>						
<b>Tazocilline</b>  <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE (si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b>	<b>Tienam 1g 3x/j + Amiklin 20mg/kg en 1x/j + Vancomycine</b>  <b>ABLATION VVC systématique</b>						
<b>J1</b>	Si prélèvement positif : résultat du MALDI TOF (appel de la bactérie)  <b>→ adapter l'antibiotique au germe : si pyo et sepsis sévère/choc = Fortum faire pic d'amiklin et résiduelle de vanco</b>	Examen direct :  Maldi tof :  Pic amiklin :  Résiduelle vanco :					
<b>J2-3</b>	Rendu antibiogramme si prélèvement positif (SRI +/- appel de la bactérie) CMI à demander si CG+  <b>→ adapter à l'antibiogramme</b>  <b>→ ablation VVC si Hc + à Staphylococcus, levure ou Pseudomonas aeruginosa</b>	RECUPERER les résultats  Hc : ECBU : Selles : ag asp :					



	<p>→ si différentielle de pousse des Hc en faveur d'une infection de VVC à un autre germe : <b>ARRET utilisation, ATB systémique, verrous</b></p> <p>+/- Pic amiklin n°2</p> <p>Résiduelle de vanco n°2</p>	<p>Antibiogramme : (joindre le double)</p> <p>Résiduelle vanco :</p> <p>Pic amiklin :</p>	
J3-5	<p><b>ARRET de certains ATB <u>si pas de documentation et stabilité hémodynamique</u>: arret vanco - FQ - aminoside</b></p> <p><b>POURSUITE des autres antibiotiques</b> jusqu'à sortie d'aplasie ou nouvelle identification</p> <p>Si reste fébrile : refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Ag asp Résiduelle vanco /48h jusqu'à équilibration</p> <p><b>TDM thoracique + LBA</b></p> <p><b>+/- antifongique</b></p>	<p>Imagerie :</p>	
<p><b>Tous les 3-5 jours</b></p> <p><b>Si fébrile</b></p>	<p>Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Ag asp</p> <p><b>ETT +/- ETO si infection de KT / bactériémie à CG+ persistante / fièvre persistante (pendant l'hospitalisation ou en sortie d'aplasie)</b></p> <p>NE PAS CHANGER le traitement sauf nouveau point d'appel ou nouvelle identification</p>	<p>RECUPERER résultats précédents</p>	
	<p>Date de sortie d'aplasie :</p> <p>Date d'apyréxie :</p> <p>Date de fin de traitement antibiotique :</p> <p>Etiologie retenue :</p>		

## Annexe 5 : Protocole de soins utilisé du 01/12/14 au 30/09/15

### PROTOCOLE APLASIE FEBRILE

#### 1) 1<sup>ère</sup> étape

ATCD infectieux déjà connu ? → ATB probabiliste selon les bactéries connues
Pas d'ATCD infectieux : - Déterminer si la présentation correspond à une aplasie fébrile simple ou compliquée et se reporter à la conduite à tenir adaptée
ADAPTER posologies à la fonction rénale : Cf GPR / Vidal
Dosages vancocinémie résiduelle / 48h jusqu'à équilibration (obj : 15-20mg/L au minimum) Dosages pic amiklin / 24h jusqu'à arrêt (obj : 40-60mg/L ou 8-10x la CMI)

#### 2) Définitions

<u>Aplasia fébrile simple</u>	<u>Aplasia fébrile compliquée</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre isolée</li> <li>- <b>PAS de foyer clinique</b></li> <li>- Mucite ≤ grade 2</li> <li>- Voie centrale sans signe inflammatoire</li> <li>- <b>PAS de signe de sepsis sévère :</b></li> <li>- TAS &lt; 90mmHg ou PAM &lt; 40mmHg ou PAD &lt; 40mmHg</li> <li>- Marbrures</li> <li>- Lactates artériels &gt; 2 mmol/L</li> <li>- PaO<sub>2</sub> &lt; 60mmHg, SpO<sub>2</sub> &lt; 90% / besoin en oxygène</li> <li>- Encéphalopathie, sd confusionnel, GCS &lt; 14</li> <li>- Oligurie, IRA</li> <li>- CIVD</li> <li>- Hyperbilirubinémie &gt; 34μmol/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis sévère ou choc septique</li> <li>- Foyer infectieux clinique</li> <li>- Mucite &gt; grade 2</li> <li>- Entérocolite du neutropénique sévère               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PNN &lt; 500, T &gt; 38,3°C</li> <li>○ Douleurs abdominales importantes EVA &gt; 3/10</li> <li>○ Diarrhées liquides &gt; 3x/j ou glairosanglantes</li> <li>○ Confirmée par TDM)</li> </ul> </li> <li>- Voie centrale suspecte               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fièvre, frissons à l'utilisation</li> <li>○ Peau inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, induration, écoulement)</li> <li>○ Cellulite, tunnellite</li> </ul> </li> </ul>

#### 3) Démarche thérapeutique

A dérouler selon la présentation clinique : aplasia fébrile simple ou compliquée

### 1 FEUILLE PAR EPISODE DE FIEVRE

## **Aplasia fébrile simple**

Date de début de fièvre :	Etiquette patient
---------------------------	-------------------

Date	Antibiothérapie et prélèvements	Résultats	Examen clinique
<b>J0</b>	2 séries d'hémocultures VVP-VVC ECBU +/- selles (CD, pyo, viro, parasito) Antigénémie aspergillaire  <b>Pipéracilline-tazocilline 4g 3x/j en IVSE sur 4h</b>		
<b>J1</b>	Si prélèvement positif : résultat du MALDI TOF (appel de la bactério)  <b>→ adapter l'antibiotique au germe</b>	Examen direct :  Maldi tof :	
<b>J2-3</b>	Rendu antibiogramme si prélèvement positif (SRI +/- appel de la bactério) CMI à demander si CG+  <b>→ adapter à l'antibiogramme</b>  <b>→ ablation VVC si Hc + à <i>Staphylococcus, levure ou Pseudomonas aeruginosa</i></b>  <b>Refaire 1 série VVP-VVC d'hémocultures ECBU +/- selles (si diarrhées) à J3 si pas d'identification sur prélèvements de J0 et fièvre persistante</b>	RECUPERER les résultats Hc : CMI : ECBU : Selles: ag asp :  Antibiogramme : (joindre le double)	

<b>Dans les 5 1<sup>er</sup> jours</b>	<b>TDM thoracique systématique +/- LBA</b>		
	TDM normal	<b>TDM anormal</b>	
	<b>Voir feuille de validation d'arrêt des antibiotiques</b>  <b>ARRET des ATB</b>	<b>LBA</b> <b>+/- antifongique</b> <b>POURSUITE des antibiotiques</b> jusqu'à sortie d'aplasie ou nouvelle identification  <b>NE PAS CHANGER</b> le traitement si pas d'identification de germe ou de foyer  Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (CD, pyo, viro, parasito) Ag asp	
<b>Tous les 3 jours</b> <b>Si fébrile</b>	Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- copro – CD Ag asp  NE PAS CHANGER le traitement sauf nouveau point d'appel ou nouvelle identification	RECUPERER résultats précédents	
	Date de début d'aplasie :  Date de sortie d'aplasie :  Date d'apyréxie :  Date de fin de traitement antibiotique :		
	Etiologie retenue :		

**FEUILLE DE VALIDATION D'ARRET DES ANTIBIOTIQUES**  
**A J5 des aplasies fébriles simples pour les patients apyrétiques OU toujours fébriles**

Date de début de fièvre :	Etiquette patient
Date d'arrêt des ATB :	

Aplasia fébrile simple initiale = fièvre isolée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Pas d'identification microbiologique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Scanner thoracique réalisé	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Scanner thoracique normal	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<b>Pas de foyer clinique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foyer infectieux clinique</li> <li>- Mucite &gt; 2</li> <li>- Entérocolite du neutropénique sévère <ul style="list-style-type: none"> <li>o PNN &lt; 500, T &gt; 38,3°C</li> <li>o Douleurs abdominales importantes EVA &gt; 3/10</li> <li>o Diarrhées liquides &gt; 3x/j ou glairosanglantes</li> <li>o Confirmée par TDM</li> </ul> </li> <li>- Voie centrale suspecte <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fièvre, frissons à l'utilisation</li> <li>o Peau inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, induration, écoulement)</li> <li>o Cellulite, tennellite</li> </ul> </li> </ul>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<b>Pas de sepsis sévère ou de choc septique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAS &lt; 90mmHg ou PAM &lt; 40mmHg ou PAD &lt; 40mmHg ou chute de 30 mmHg de TAS par rapport à la TA habituelle</li> <li>- Marbrures</li> <li>- Lactates artériels &gt; 2 mmol/L</li> <li>- PaO2 &lt; 60mmHg, SpO2 &lt; 93% / FR &gt; 25</li> <li>- Encéphalopathie, sd confusionnel, GCS &lt; 14</li> <li>- Oligurie, IRA</li> <li>- CIVD</li> <li>- Hyperbilirubinémie &gt; 34µmol/L</li> </ul>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si tous les critères sont cochés « oui », les antibiotiques peuvent être arrêtés.

## Aplasia fébrile compliquée

Date de début de fièvre :	Etiquette patient
---------------------------	-------------------

<u>Date</u>	<u>Antibiothérapie et prélèvements</u>	<u>Résultats</u>	<u>Examen clinique</u>				
<b>J0</b>	2 séries d'hémocultures VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Antigénémie aspergillaire Imagerie selon foyer clinique	Imagerie :					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b><u>Pas de sepsis sévère</u></b></td> <td style="width: 50%;"><b><u>Sepsis sévère / choc</u></b></td> </tr> <tr> <td> <b>Tazocilline</b>   <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE</b>  <b>(si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b> </td> <td> <b>Tienam 1g 3x/j</b>  <b>+</b>  <b>Amiklin 20mg/kg en 1x/j</b>  <b>+</b>  <b>Vancomycine</b>   <b>ABLATION VVC systématique</b> </td> </tr> </table>	<b><u>Pas de sepsis sévère</u></b>	<b><u>Sepsis sévère / choc</u></b>	<b>Tazocilline</b>  <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE</b> <b>(si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b>	<b>Tienam 1g 3x/j</b> <b>+</b> <b>Amiklin 20mg/kg en 1x/j</b> <b>+</b> <b>Vancomycine</b>  <b>ABLATION VVC systématique</b>		
<b><u>Pas de sepsis sévère</u></b>	<b><u>Sepsis sévère / choc</u></b>						
<b>Tazocilline</b>  <b>+/- Vancomycine bolus 1g puis 30mg/kg/j IVSE</b> <b>(si peau - KT douteux - mucite &gt; 2)</b>	<b>Tienam 1g 3x/j</b> <b>+</b> <b>Amiklin 20mg/kg en 1x/j</b> <b>+</b> <b>Vancomycine</b>  <b>ABLATION VVC systématique</b>						
<b>J1</b>	Si prélèvement positif : résultat du MALDI TOF (appel de la bactérie)  <b>→ adapter l'antibiotique au germe : si pyo et sepsis sévère/choc = Fortum</b> <b>faire pic d'amiklin et résiduelle de vanco</b>	Examen direct :  Maldi tof :  Pic amiklin :  Résiduelle vanco :					
<b>J2-3</b>	Rendu antibiogramme si prélèvement positif (SRI +/- appel de la bactérie) CMI à demander si CG+  <b>→ adapter à l'antibiogramme</b>  <b>→ ablation VVC si Hc + à Staphylococcus, levure ou Pseudomonas aeruginosa</b>	RECUPERER les résultats  Hc : ECBU : Selles : ag asp :					

	<p>→ si différentielle de pousse des Hc en faveur d'une infection de VVC à un autre germe : <b>ARRET utilisation, ATB systémique, verrous</b></p> <p>+/- Pic amiklin n°2</p> <p>Résiduelle de vanco n°2</p>	<p>Antibiogramme : (joindre le double)</p> <p>Résiduelle vanco :</p> <p>Pic amiklin :</p>	
J3-5	<p><b>ARRET de certains ATB <u>si pas de documentation et stabilité hémodynamique</u>: arret vanco - FQ - aminoside</b></p> <p><b>POURSUITE des autres antibiotiques</b> jusqu'à sortie d'aplasie ou nouvelle identification</p> <p>Si reste fébrile : refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Ag asp Résiduelle vanco /48h jusqu'à équilibration</p> <p><b>TDM thoracique + LBA</b></p> <p><b>+/- antifongique</b></p>	<p>Imagerie :</p>	
<p><b>Tous les 3-5 jours</b></p> <p><b>Si fébrile</b></p>	<p>Refaire prélèvements Hc VVP-VVC ECBU +/- selles (pyo, CD, viro, parasito) Ag asp</p> <p><b>ETT +/- ETO si infection de KT / bactériémie à CG+ persistante / fièvre persistante (pendant l'hospitalisation ou en sortie d'aplasie)</b></p> <p>NE PAS CHANGER le traitement sauf nouveau point d'appel ou nouvelle identification</p>	<p>RECUPERER résultats précédents</p>	
	<p>Date de sortie d'aplasie :</p> <p>Date d'apyréxie :</p> <p>Date de fin de traitement antibiotique :</p> <p>Etiologie retenue :</p>		

## Annexe 6 : Détails des causes de transfert en réanimation

N° DU PATIENT	CAUSES DE TRANSFERT EN REANIMATION
3	Hospitalisé en réanimation pour hyperhydratation et dialyse (greffe rénale) compliqué d'un sepsis sévère à J1 de la période d'aplasie sur pyélonéphrite sur greffon rénal à <i>Escherichia coli</i>
6	Sepsis sévère avec pneumopathie droite et candidémie à <i>Candida tropicalis</i>
14	Choc septique sur bactériémie à <i>Escherichia coli</i>
18	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sur picc line puis méningite
21	Sepsis sévère sur entérocolite du neutropénique
24	Choc septique sur entérocolite du neutropénique avec perforation à <i>Escherichia coli</i>
26	Choc septique sur infection urinaire à <i>Citrobacter freundii</i>
29	Détresse respiratoire sur pneumopathie à <i>Escherichia coli</i>
33	Sepsis sévère sur pneumopathie à <i>Escherichia coli</i> et <i>Branhamella catarrhalis</i>
35	Syndrome occlusif sur entérocolite du neutropénique
40	Sepsis sévère sur pneumopathie à <i>Streptococcus alpha hemolyticus</i> Sepsis sévère sur pneumopathie non documentée
44	Entérocolite du neutropénique grave avec perforation, à <i>Clostridium septicum</i>
50	Choc septique sur entérocolite du neutropénique
52	Détresse respiratoire sur entérocolite du neutropénique puis GVH aigue 4 corticorésistante
54	Choc septique à <i>Klebsielle pneumoniae</i> $\beta$ LSE sur entérocolite du neutropénique
59	Choc septique sur pneumopathie à <i>Klebsielle oxytoca</i>



<b>63</b>	Détresse respiratoire sur pneumopathie bilatérale nodulaire à <i>Staphylococcus haemolyticus</i> résistant à la méticilline et entérocolite à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>71</b>	Choc septique sur entérocolite du neutropénique
<b>73</b>	Choc septique sur infection à <i>Clostridium difficile</i> grave
<b>74</b>	Choc septique sur entérocolite à <i>Enterobacter cloacae</i> et infection à <i>Clostridium difficile</i>
<b>81</b>	Pleuropneumopathie à drainer
<b>83</b>	Choc septique sur candidémie à <i>Candida albicans</i>
<b>91</b>	Troubles neurologiques révélant un hématome sous dural aigu
<b>94</b>	Choc septique sur grippe A
<b>101</b>	Choc septique sur bactériémie à <i>Escherichia coli</i> Choc septique non documenté (après transfusion)
<b>102</b>	Choc septique sur pneumopathie à <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
<b>107</b>	Détresse respiratoire sur pneumopathie à <i>Streptococcus oralis</i> et <i>Enterococcus gallinarum</i>
<b>111</b>	Choc septique sur pneumopathie à <i>Escherichia coli</i> et aspergillose invasive probable
<b>114</b>	Choc septique sur pneumopathie à <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline, aspergillose invasive et pneumocystose
<b>115</b>	Détresse respiratoire sur œdème pulmonaire aigu et infection pulmonaire
<b>116</b>	Détresse respiratoire sur pneumopathie
<b>123</b>	Choc septique sur bactériémie à <i>Escherichia coli</i> puis toxoplasmose pulmonaire

## Annexe 7 : Détails des causes de décès

PATHOLOGIE	CAUSE DU DECES
<b>LBDGC en 5<sup>e</sup> ligne de traitement</b>	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sur picc line puis 2 <sup>ème</sup> choc septique sur méningite à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> muté
<b>LAM en induction</b>	Choc septique sur pneumopathie à <i>Escherichia coli</i> , aspergillose pulmonaire probable et bactériémie à <i>Enterobacter cloacae</i>
<b>Autogreffe de LAI</b>	Décès après la sortie d'aplasie sur choc septique sur endocardite infectieuse mitrale à <i>Klebsiella pneumoniae</i> $\beta$ LSE avec embolisations multiples
<b>LAM en rattrapage</b>	Entérocolite du neutropénique avec occlusion et translocation <i>Escherichia coli</i> secondaire (choc septique avec défaillance multiviscérale)
<b>LAL T en induction</b>	Choc septique à <i>SASM</i> avec pneumopathie bilatérale à <i>SASM</i> et pneumocystose
<b>LAL de type Burkitt</b>	Choc septique sur pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>LAM en induction</b>	Réévolution blastique et infection non contrôlée
<b>Allogreffe de LAM</b>	Echec de 2 greffes, rechute réfractaire et détresse respiratoire aigue (soins palliatifs)
<b>Allogreffe de LAM</b>	Choc septique à <i>Klebsiella oxytoca</i> sur pneumopathie bilatérale
<b>LAL en induction</b>	Mucormycose
<b>LA biphénotypique en induction</b>	Réfractaire à une 2 <sup>ème</sup> ligne, mise en soins palliatifs
<b>Allogreffe de LAM</b>	GVH aigue grade 4 corticorésistante
<b>Lymphome cérébral en autogreffe</b>	Choc septique à <i>Candida albicans</i> puis 2 pneumopathies acquises sous ventilation mécanique dont une avec tamponnade et réévolution lymphomateuse cérébrale (soins palliatifs)

**Annexe 8 : Top 10 de l'écologie bactérienne du service (hors colonisation digestive)**

<b>RANG</b>	<b>BACTERIE</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<i>Escherichia coli</i>	34,0
<b>2</b>	<i>Staphylococcus épidermidis</i>	14,9
<b>3</b>	<i>Streptocoque spp</i>	11,3
<b>4</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,6
<b>5</b>	<i>Klebsiella spp</i>	9,9
<b>6</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,7
<b>7</b>	<i>Enterococcus spp</i>	4,3
<b>8</b>	<i>Enterobacter spp</i>	3,5
<b>9</b>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,8
<b>9</b>	<i>Citrobacter spp</i>	2,8

## Annexe 9 : Détails des résistances antibiotiques des bactéries d'intérêt clinique

BACTERIE	TYPE DE RESISTANCE	%
<i>Escherichia coli</i>	βLSE	8,3
	Résistance à la Ceftriaxone	10,4
	Résistance à la Pipéracilline-tazocilline	27,1
	Résistance à l'Imipénème	0
	Résistance au Céfépime	14,6
<i>Klebsiella spp</i> ( <i>pneumoniae et oxytoca</i> )	βLSE	28,6
	Résistance à la Ceftriaxone	42,9
	Résistance à la Pipéracilline-tazocilline	50,0
	Résistance à l'Imipénème	0
	Résistance au Céfépime	42,9
<i>Enterobacter spp</i>	βLSE	0
	Résistance à la Ceftriaxone	80,0
	Résistance à la Pipéracilline-tazocilline	80,0
	Résistance à l'Imipénème	0
	Résistance au Céfépime	20,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Résistance à la Ticarcilline	41,7
	Résistance à la Ceftazidime	8,3
	Résistance au Céfépime	8,3
	Résistance à la Pipéracilline-tazocilline	12,5
	Résistance à l'Imipénème	41,7
	Résistance à la Ciprofloxacine	20,8
<i>Staphylococcus non aureus</i>	Résistance à l'Oxacilline	64,3
	Parmi les <i>Staphylococcus non aureus</i> résistants :	
	CMI Vancomycine ≥ 2 (R)	77,8
	CMI Teicoplanine ≥ 4 (R)	61,1
	CMI Daptomycine ≥ 1 (R)	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistance à l'Oxacilline	0,0
<i>Streptococcus spp</i>	Résistance à l'Amoxicilline	37,5
	Résistance au Céfotaxime	25

## Annexe 10 : Proposition de nouveau protocole de prise en charge des neutropénies fébriles

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b><i>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</i></b>		
Date d'application : 01/04/2016	Version : 04	
	Page : 1/8	

*Mots clés : fièvre – aplasie - neutropénie*

**OBJET :**

Ce mode opératoire décrit la prise en charge d'une fièvre chez le patient neutropénique

**DOMAINE D'APPLICATION :** Service d'Hématologie Clinique – Pôle de Cancérologie CHU de Brest

**RESPONSABILITES :**

Ce mode opératoire concerne les médecins hématologues et les internes du service d'hématologie

*Il appartient à chaque professionnel de se conformer aux règles définies dans cette procédure.*

**DEFINITION ET ABBREVIATIONS :**

ATB Antibiotiques

HC Hémocultures

PNN Polynucléaires Neutrophiles

LBA Lavage Broncho-alvéolaire

VVP Voie Veineuse Périphérique

KT Cathéter

VVC Voie Veineuse Centrale

ECBU Examen CytoBactériologique des Urines

IV Intra Veineux – IVL : IV lent – IVSE : IV à la Seringue Electrique

**MODE OPERATOIRE :**

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</b>		
Date d'application : 01/04/2016	Version : 04	
	Page : 2/8	

Version signée

Fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  à 2 reprises à 1h d'intervalle  
ou  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$   
avec PNN  $< 0,5\text{G/L}$

Examen clinique  
Hémocultures aéro et anaérobie sur VVP et VVC  
(2 séries), ECBU, antigénémie aspergillaire,  
examens des selles si diarrhées  
+/- autres prélèvements selon signes d'appel

**Débuter une antibiothérapie IV probabiliste en urgence**  
(à prescrire en protocole dès que PNN  $< 0,5\text{G/L}$ )

**Si patient colonisé, infections à germe connu**  
Antibiotique adapté

Insuffisance Rénale (clearance MDRD  $< 30\text{ml/mn}$ )  
Adaptation selon le GPR/vidal

3 prises en charge antibiotiques selon l'évaluation clinique initiale (critères en annexe) :

- *aplasie fébrile simple*
- *aplasie fébrile compliquée de foyer infectieux clinique*
- *aplasie fébrile compliquée de troubles hémodynamiques*

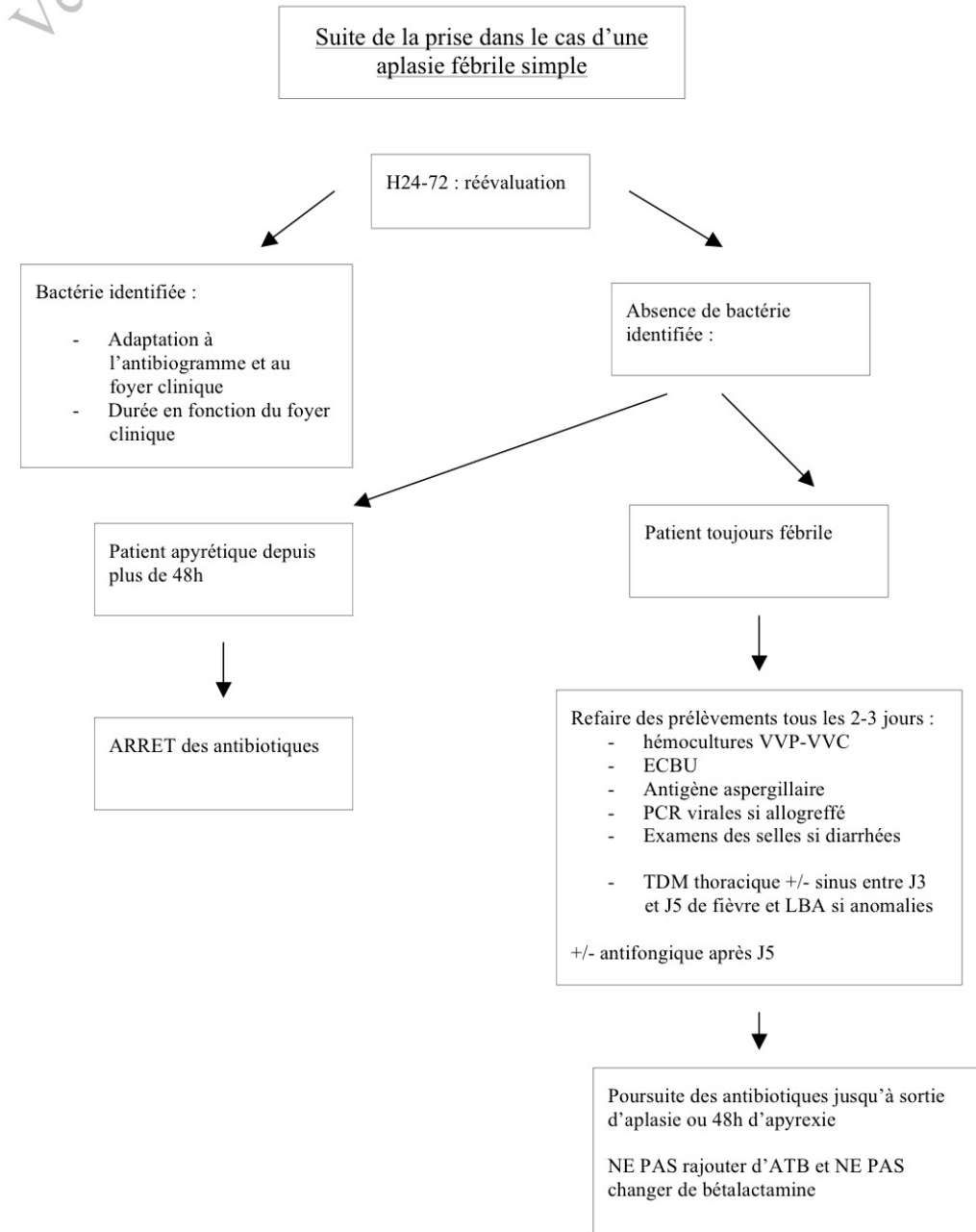
**Aplasia fébrile simple:**  
Céfépime

**Aplasia fébrile compliquée (point d'appel clinique):**  
Céfépime  
+/- Vancomycine (si foyer infectieux cutané, cathéter ou mucite  $> 2$ )

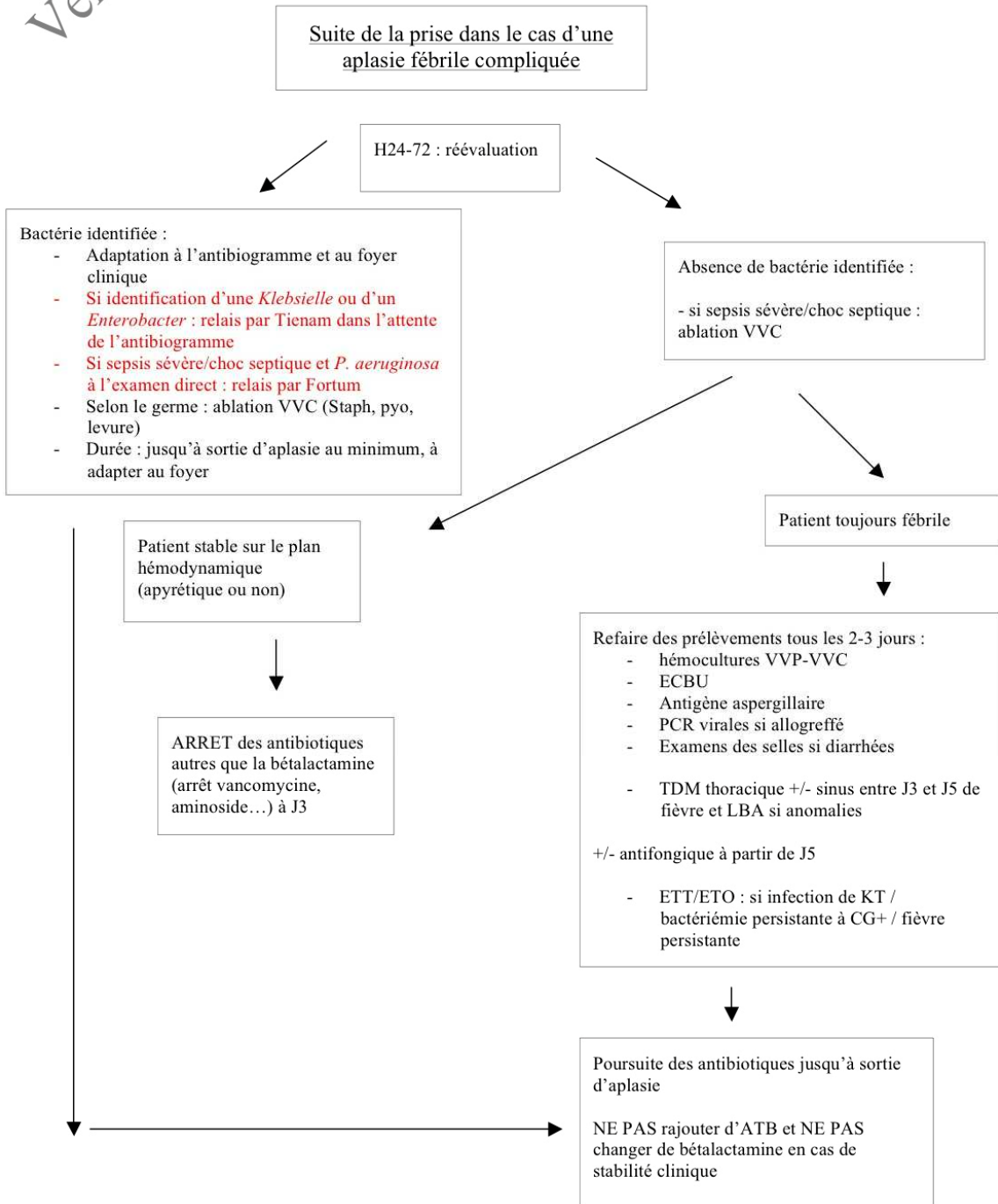
**Aplasia fébrile compliquée (troubles hémodynamiques):**  
Tienam  
+ Amiklin  
+ Vancomycine  
+ Ablation VVC dès que possible

...

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</b>		
Date d'application : 01/04/2016		Version : 04
		Page : 3/8



CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</b>		
Date d'application : 01/04/2016	Version : 04	
	Page : 4/8	





CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b><i>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</i></b>		
Date d'application : 01/04/2016	Version : 04	
	Page : 5/8	

1- Critères d'évaluation clinique pour déterminer de la prise en charge du patient

Aplasia fébrile simple	Aplasia fébrile compliquée
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre isolée</li> <li>- <b>PAS de foyer clinique</b></li> <li>- Mucite ≤ grade 2</li> <li>- Voie centrale sans signe inflammatoire</li> <li>- <b>PAS de signe de sepsis sévère :</b></li> <li>- TAS &lt; 90mmHg ou PAM &lt; 40mmHg ou PAD &lt; 40mmHg</li> <li>- Marbrures</li> <li>- Lactates artériels &gt; 2 mmol/L</li> <li>- PaO2 &lt; 60mmHg, SpO2 &lt; 90% / besoin en oxygène</li> <li>- Encéphalopathie, sd confusionnel, GCS &lt; 14</li> <li>- Oligurie, IRA</li> <li>- CIVD</li> <li>- Hyperbilirubinémie &gt; 34μmol/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis sévère ou choc septique</li> <li>- Foyer infectieux clinique</li> <li>- Mucite &gt; grade 2</li> <li>- Entérococolite du neutropénique sévère <ul style="list-style-type: none"> <li>o PNN&lt;500, T&gt;38,3°C</li> <li>o Douleurs abdominales importantes EVA&gt;3/10</li> <li>o Diarrhées liquides &gt;3x/j ou glairosanglantes</li> <li>o Confirmée par TDM</li> </ul> </li> <li>- Voie centrale suspecte <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fièvre, frissons à l'utilisation</li> <li>o Peau inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, induration, écoulement)</li> <li>o Cellulite, tunnellite</li> </ul> </li> </ul>

2- Posologies des AB utilisés

Céfépime 2gr à passer en 1h puis 6gr IVSE sur 24h

Tazocilline 4gr à passer en IVL sur 4h x3 / jour

Vancomycine 30mg/kg/jour IVSE ou en 2 fois par jour toutes les 12h après dose de charge de 15mg/kg sur 60 mn

Imipenem 1gr x3 / jour IVL sur 2h

Amikacine 20mg/kg/jour IVL, 1 fois par jour

Ceftazidime 2 gr bolus puis 6gr / jour IVSE

Ceftriaxone 2 gr / jour IVL

Gentamicine 7mg/kg/jour IVL

Ciprofloxacine 400mg x2/jour

3- Les aminosides sont utilisés pendant 3 jours maximum pour éviter les effets secondaires à long terme sauf en cas de germes résistants de façon à utiliser une double antibiothérapie efficace.

4- La posologie des ATB doit être adaptée à la fonction rénale

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b><i>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</i></b>		
Date d'application : 01/04/2016		Version : 04
		Page : 6/8

- 5- En cas d'allergie à la pénicilline, on peut quand même utiliser une céphalosporine car les allergies croisées sont rares (sauf Quincke et choc anaphylactique)
- 6- Dosage des AB (vancomycine et amikacine et gentalline)  
vancomycine : toutes les 48h jusqu'à équilibration de la résiduelle (objectif 15-20mg/L poumon / 20-25mg/L cœur / >25mg/L os) puis 1x/semaine  
en cas d'insuffisance rénale (résiduelle) ou d'inefficacité thérapeutique (résiduelle)  
aminoside : pic (30min après perfusion) à J1 puis 1x/jour
- 7- Prescription d'antifongique à partir de 5 jours de traitement antibiotique bien conduit et chez un patient toujours fébrile :
  - a. réaliser un scanner thoracique +/- sinusien à la recherche de lésions aspergillaires
  - b. si scanner en faveur d'une aspergillose invasive: Voriconazole IV 6mg/kg/12h à J1 puis 4mg/kg/12h, voriconazolémie à doser à J3-J5
  - c. si pas d'anomalie au scanner : discuter Caspofungine IV 70mg à J1 puis 50mg/j (ou 70mg/j si poids > 80kg) après réalisation d'un bilan de colonisation mycologique (écouvillons nasopharyngé et anal, analyse urinaire, hémoculture fongique)
- 8- En cas de diarrhée :  
recherche de Pyo dans les selles,  
recherche de toxine de C. Difficile  
recherche virale  
recherche de parasite  
pas de recherche mycologique sauf bilan de colonisation
- 9- Surveillance Antigénémie aspergillaire 2 fois /semaine
- 10- On associe un traitement préventif de l'herpes pour tous les patients ayant une sérologie + : zelitrex 500mgx2/jour, ou Zovirax IV 500mgx2/jour
- 11- Les protocoles d'antibiothérapie sont à revoir régulièrement selon « l'écologie » du service.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. janv 1997;24(1):41-51.
2. Slobbe L, Waal L van der, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJA. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2009;45(16):2810-2817.
3. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:414-422.
4. De Marie S, van den Broek PJ, Willemze R, van Furth R. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. Eur J Clin Microbiol Infect Dis

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b><i>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</i></b>		
Date d'application : 01/04/2016		Version : 04
		Page : 7/8

Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. déc 1993;12(12):897-906.

5. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. Am J Med. août 1979;67(2):194-200.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
7. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. déc 2013;98(12):1826-1835.
8. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). J Antimicrob Chemother. oct 1998;42(4):511-518.
9. Santolaya ME, Villaruel M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. juill 1997;25(1):92-97.
10. Marra CA, Frighetto L, Quaia CB, de Lemos ML, Warkentin DI, Marra F, et al. A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a clinical and economic analysis. Pharmacotherapy. août 2000;20(8):931-940.
11. Lehnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. Infection. janv 2002;30(1):17-21.
12. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. BMC Pediatr. 2005;5(1):10.
13. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 nov 2000;18(21):3699-3706.
14. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2003;37(3):382-389.
15. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. Haematologica. déc 2013;98(12):1821-1825.
16. 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. 24 déc 2013;
17. Fundacion Publica Andaluza, Study to Reduce Duration of Antibiotic Therapy in Haematological Patients With Fever and Neutropenia (HOWLONG)
18. Jeroen JWM Janssen et al., Short Versus Extended Antibiotic Treatment With a Carbapenem for High-risk Febrile Neutropenia in Hematology Patients With FUO (SHORT)
19. Rabin Medical Center, Short-term Antibiotic Treatment for Unexplained Fever in Solid Cancer Patients with Febrile Neutropenia

CHU de BREST	Emetteur : Service d'HEMATOLOGIE Pôle Cancérologie	MO PCFN 04
<b><i>Prise en charge d'une fièvre neutropénique</i></b>		
Date d'application : 01/04/2016	Version : 04	
	Page : 8/8	

**FICHE SIGNALETIQUE**

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Dr Gaëlle Guillerm LE CLECH Lenaïg		Pr C Berthou
	Dr JC Ianotto Dr P. Hutin Dr JP Talarmin	
<b>Coordinateur :</b> Dr Gaëlle Guillerm		Signature
Date		

**Historique :**

Date	Edition	Motif - Modification
		Création

Diffusion	PH hématologie, CCA hématologie, classeur procédure
-----------	---

# Annexe 11 : Poster présenté au congrès de la Société Française d'Hématologie 2016

## Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP)

L. Le Clech<sup>1</sup>, JP Talarmin<sup>2</sup>, MA Couturier<sup>1</sup>, JC Ianotto<sup>1</sup>, C. Nicol<sup>1</sup>, R. Le Calloch<sup>1</sup>, S. Dos Santos<sup>1</sup>, P. Hutin<sup>2</sup>, D. Tandé<sup>3</sup>, V. Cogulet<sup>4</sup>, C. Berthou<sup>1</sup>, G. Guillerm<sup>1</sup>

(1) Hématologie Clinique, CHRU, Brest;

(2) Médecine interne, maladies infectieuses et du sang, CHIC, Quimper;

(3) Laboratoire de Bactériologie, CHRU, Brest;

(4) Pharmacie, CHRU Brest



### INTRODUCTION

Les patients d'hématologie sont fragiles et sensibles aux infections, en raison de l'immunosuppression induite par leur pathologie ou leurs traitements. Les infections entraînent une morbidité importante, augmentant la durée d'hospitalisation et retardant les séquences de traitement. La neutropénie fébrile nécessite une prise en charge urgente mais la durée de l'antibiothérapie empirique n'est pas bien codifiée.

Notre **objectif principal** était d'évaluer l'arrêt précoce des antibiotiques chez les patients neutropéniques présentant une fièvre d'origine inconnue (FUO). Notre **objectif secondaire** était de décrire l'épidémiologie des neutropénies fébriles dans notre service.

### PATIENTS ET METHODES

Cette étude prospective et monocentrique a été réalisée dans le service d'hématologie du CHRU de Brest après accord du comité d'éthique. Tous les patients adultes hospitalisés pour une neutropénie fébrile post chimiothérapie ont été inclus. Les critères d'exclusion comportaient les neutropénies chroniques profondes (<500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 3 mois) et les patients ne bénéficiant pas de chimiothérapie intensive aplasante.

Les patients présentant une FUO bénéficiaient de 2 stratégies d'arrêt des antibiotiques :

- Du 01/02/14 au 30/11/14 : les antibiotiques étaient arrêtés à 48h d'apyrexie, quel que soit le chiffre de polynucléaires neutrophiles (PNN), selon les recommandations de l'ECIL-4

- Du 01/12/14 au 30/09/15 : les antibiotiques étaient arrêtés à J5, que les patients soient fébriles ou aapyrétiqes et quel que soit le chiffre de PNN, sous réserve de l'absence de foyer clinique ou radiologique (TDM thoracique systématique) et de microbiologie positive.

Les caractéristiques des épisodes fébriles ont par ailleurs été analysées (objectif secondaire).

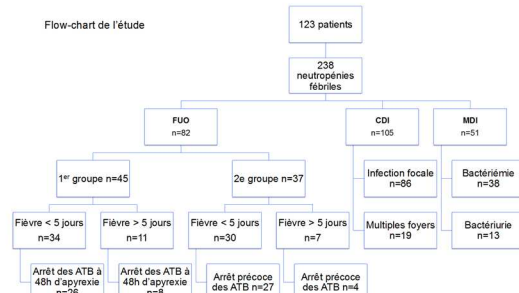
### RESULTATS

#### Caractéristiques des patients :

238 épisodes de neutropénie fébrile ont été identifiés chez les 123 patients inclus. L'âge moyen était de 54,5 ans (+/- 12,9 ans) et le sexe ratio de 1,1. L'hémopathie majoritaire était représentée par les leucémies aiguës (LA) myéloïdes (44%), puis les myélomes multiples (16%) et les LA lymphoblastiques (13%). Les traitements principaux étaient les chimiothérapies de LA (42%) puis les autogreffes de cellules souches périphériques (31%) et les allogreffes (15%). La durée médiane de neutropénie était de 16 jours (10;23).

#### Arrêt précoce des antibiotiques :

82 patients ont eu une FUO sur la période d'étude. 65 d'entre eux ont pu bénéficier du protocole (17 écarts de protocole). Les 2 groupes avaient des caractéristiques comparables (âge, sexe, hémopathie) sauf pour le type de chimiothérapie reçue (plus d'allogreffe dans le 1<sup>er</sup> groupe, plus de rattrapage dans le 2<sup>e</sup>; p=0,03) et la durée médiane de neutropénie (20 jours (13;27) et 12 jours (9;19); p=0,01).



L'arrêt des antibiotiques a été réalisé dans les 2 groupes sans conséquence négative pour les patients.

Critère d'évaluation principal : la 2<sup>e</sup> stratégie a permis de réduire significativement la durée d'antibiothérapie, de 8,9 jours (5;12) à 5,4 jours (4;5,5); p=0,0002.

Critères d'évaluation secondaires :

- Durée médiane de fièvre de 3 jours (2;4); p=0,49
- Mortalité précoce; p=1
- Transfert en réanimation; p=1
- Rechute de fièvre; p=1
- Délai médian avant la recrudescence fébrile : 8 et 4 jours; p=0,099
- Survenue secondaire d'une infection compliquée : p=0,79
- Infection fongique invasive ou à *Clostridium difficile* : p=0,20

Au total, 60% des patients n'ont pas eu de nouvel épisode fébrile, 16,9% une FUO, 15,4% une infection cliniquement documentée (CDI) et 7,7% une infection microbiologiquement documentée (MDI).

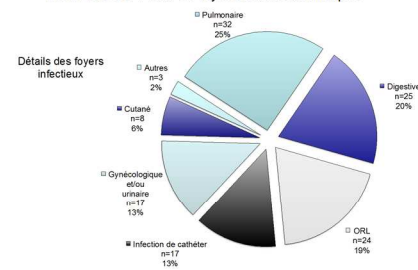
➔ Les recommandations de l'ECIL-4 (arrêt à 48h d'apyrexie) sont applicables

➔ L'arrêt des antibiotiques à J5 chez les patients présentant une FUO est réalisable que les patients soient aapyrétiqes ou fébriles.

#### Epidémiologie des neutropénies fébriles :

- Critères cliniques :

- 238 épisodes répartis en 82 FUO (34,5%), 106 CDI (44,5%) et 50 MDI (21%)
- Parmi les MDI : 74,5% des patients étaient bactériémiques et 25,5% présentaient une bactériurie isolée
- Parmi les CDI : 18% de foyers infectieux multiples



- Documentation microbiologique : 46,6%

- 23,4% d'infection polymicrobienne
- 51,2% des prélèvements microbiologiques positifs étaient les hémocultures
- Bacilles Gram négatifs = 61,1%
  - Principalement *E. coli* et *P. aeruginosa*
  - 11,1% de BLSE
- Cocci Gram positifs = 37,6%
  - Principalement Staphylocoques à coagulase négative (SCN) et *Streptococcus spp*
  - 64% de SCN résistants à la métilcilline dont 77,8% avec CMI ≥ 2mg/l à la vancomycine
- Au total : 34% des bactéries isolées d'hémocultures étaient résistantes à la pipéracilline-tazobactam

➔ Diminution de la consommation globale d'antibiotiques : 699,05 à 616,82 DDJ/1000JH

- Devenir des patients :

- 13 décès dont 8 de cause infectieuse et 5 de cause hématologique
- 34 transferts en réanimation, principalement secondaires à des infections respiratoires ou digestives

➔ Facteurs de risque de réanimation : (en analyse univariée)

- Infection polymicrobienne (RR=3,93, IC95%(2,13-7,21); p=0,0005)
- Antibiothérapie probabiliste inadéquate (RR=2,59, IC95%(1,34-4,99); p=0,01)

### CONCLUSION

Notre étude montre que l'arrêt de l'antibiothérapie probabiliste à J5 chez les patients ayant une neutropénie fébrile de type fièvre d'origine inconnue est sans danger si les patients sont soigneusement sélectionnés, et cela quelle que soit la neutropénie même en cas de fièvre persistante.

Cette étude de faisabilité nécessite d'être confirmée par un plus large essai randomisé (PHRC 2017).

LE CLECH Lenaïg - Arrêt précoce des antibiotiques dans la neutropénie fébrile en hématologie : étude observationnelle prospective d'évaluation des pratiques (ANTIBIOSTOP)

**RESUME :** Les neutropénies fébriles sont responsables d'une morbi-mortalité importante chez les patients suivis pour une hémopathie maligne. L'objectif principal de cette étude prospective monocentrique était d'évaluer l'arrêt précoce de l'antibiothérapie empirique chez les patients présentant une fièvre d'origine inconnue (FOI). Au cours de la première période de l'étude les antibiotiques étaient arrêtés après 48h d'apyrexie, et au cours de la deuxième période, à J5 que les patients soient apyrétiques ou non. L'objectif secondaire était de décrire l'épidémiologie globale des neutropénies fébriles (NF) du service d'Hématologie du CHRU de Brest. Du 01/02/14 au 30/09/15, 238 épisodes de NF ont été recensés chez 123 patients. L'âge médian était de 58 ans. Les leucémies aiguës myéloïdes étaient majoritaires (44%). 65 patients présentant une FOI ont suivi le protocole, permettant une réduction significative de la durée d'antibiothérapie (8,9 à 5,4 jours,  $p=0,0002$ ) sans conséquence clinique. Sur les 238 NF, 44% étaient documentées cliniquement, 21% documentées microbiologiquement et 35% étaient des FOI. 14,3% des épisodes de NF se sont compliqués d'un transfert en réanimation et 13 décès sont survenus. Notre étude montre que les antibiotiques peuvent être arrêtés précocement sans risque chez les patients neutropéniques présentant une FOI, mais ces données devraient être confirmées par une plus large cohorte.

**MOTS CLES :**

NEUTROPENIE FEBRILE

ANTIBIOTHERAPIE

EPIDEMIOLOGIE BACTERIENNE

HEMOPATHIES MALIGNES

**JURY :**

**Président** M. Christian BERTHOU

**Membres du Jury**

Mme Gaëlle GUILLERM

M. Jean-Philippe TALARMIN

M. Pascal HUTIN

Mme Rozenn LE BERRE

Mme Geneviève HERY-ARNAUD

**DATE DE SOUTENANCE :**

29 mars 2016

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

23 bis route de Kérézoun

29280 PLOUZANE