



HAL
open science

Épidémiologie des infections bactériennes pendant les phases de consolidations et d'intensification retardée chez les patients adultes atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) : une étude issue du protocole GRAALL-2005

Valentine Richez

► To cite this version:

Valentine Richez. Épidémiologie des infections bactériennes pendant les phases de consolidations et d'intensification retardée chez les patients adultes atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) : une étude issue du protocole GRAALL-2005. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01826218

HAL Id: dumas-01826218

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01826218>

Submitted on 29 Jun 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.

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

POUR LE

DIPLÔME d'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Valentine RICHEZ

Née le 26 Avril 1987 à Saint-Raphaël

SPECIALITE : HEMATOLOGIE CLINIQUE- MALADIES DU SANG

**EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS BACTERIENNES PENDANT
LES PHASES DE CONSOLIDATIONS ET D'INTENSIFICATION
RETARDEE CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE
LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) : UNE ETUDE
ISSUE DU PROTOCOLE GRAALL-2005**

SOUTENUE ET PRESENTEE PUBLIQUEMENT

A NICE LE 16 JUIN 2017

Devant le jury composé de :

Madame le Professeur Dominique RAYNAUD

Présidente du jury

Madame le Docteur Faezeh LEGRAND

Co-directeur de thèse

Monsieur le Docteur Thomas CLUZEAU

Co-directeur de thèse

Madame le Docteur Laurence LEGROS

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA

Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH

Assesseur



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2016** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
 M. BALAS Daniel
 M. BATT Michel
 M. BLAIVE Bruno
 M. BOQUET Patrice
 M. BOURGEON André
 M. BOUTTÉ Patrick
 M. BRUNETON Jean-Noël
 Mme BUSSIERE Françoise
 M. CAMOUS Jean-Pierre
 M. CANIVET Bertrand
 M. CASSUTO Jill-patrice
 M. CHATEL Marcel
 M. COUSSEMENT Alain
 Mme CRENESSE Dominique
 M. DAR COURT Guy
 M. DELLAMONICA Pierre
 M. DELMONT Jean
 M. DEMARD François
 M. DOLISI Claude
 M. FRANCO Alain
 M. FREYCHET Pierre
 M. GÉRARD Jean-Pierre
 M. GILLET Jean-Yves
 M. GRELLIER Patrick
 M. GRIMAUD Dominique

M. HARTER Michel
 M. INGLES AKIS Jean-André
 M. JOURDAN Jacques
 M. LALANNE Claude-Michel
 M. LAMBERT Jean-Claude
 M. LAZDUNSKI Michel
 M. LEFEBVRE Jean-Claude
 M. LE BAS Pierre
 M. LE FICHOUX Yves
 Mme LEBRETON Elisabeth
 M. LOUBIERE Robert
 M. MARIANI Roger
 M. MASSEYEFF René
 M. MATTEI Mathieu
 M. MOUIEL Jean
 Mme MYQUEL Martine
 M. OLLIER Amédée
 M. ORTONNE Jean-Paul
 M. SAUTRON Jean Baptiste
 M. SCHNEIDER Maurice
 M. TOUBOL Jacques
 M. TRAN Dinh Khiem
 M VAN OBBERGHEN Emmanuel
 M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. PHILIP Patrick
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DAR COURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)	
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme ICHAI Carole (48.01)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et
Prévention (46.01)	
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)
----------------------	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais
Mme ROSE Patricia Anglais

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et
Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
M. GONZALEZ Jean-François	Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)
M. WELLS Michael	Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur RAYNAUD, présidente du jury :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez ouvert les portes de votre laboratoire et je garde un très beau souvenir de ce semestre à vos côtés. Enfin je vous remercie pour votre implication dans la formation des internes niçois et j'espère pouvoir poursuivre notre chaleureuse collaboration.

A Madame le Docteur LEGROS :

Chère Laurence, je te remercie pour ces années d'internat à tes côtés. Merci pour ta bienveillance et ton enseignement. Je te remercie également pour m'avoir impliquée dans la prise en charge des autogreffes puis pour m'avoir permis d'effectuer ce très riche inter CHU auprès du Professeur Xavier LELEU.

A Monsieur le Professeur DELLAMONICA :

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre enseignement et votre aide lors de quelques gardes d'étages mouvementées. J'espère pouvoir poursuivre notre collaboration dans le futur.

A Monsieur le Professeur ROHRLICH :

Je vous remercie pour ces années d'internat à vos côtés, pour votre enseignement, vos conseils et votre bienveillance envers moi. Je suis fière d'avoir été une de vos élèves et espère pouvoir poursuivre notre collaboration.

A Madame le Docteur LEGRAND, co directrice de thèse :

Chère Faezeh, je te remercie tout d'abord pour m'avoir permis d'entreprendre ce travail de thèse. Je te remercie également pour cette première année d'internat à tes côtés, pour ton enseignement, ton énergie et notre complicité.

A Monsieur le Docteur CLUZEAU, co directeur de thèse :

Cher Thomas, tout d'abord je te remercie d'avoir accepté de co diriger ce travail de thèse. Je te remercie également pour ta bienveillance et ton enseignement depuis le début de mon internat. Merci pour tes riches conseils et pour ton implication dans la formation des internes niçois.

A tous les autres médecins que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat :

Professeur MOUNIER : Je vous remercie pour ces années d'internat à vos côtés. Merci pour votre enseignement au travers des visites professorales, votre bienveillance ainsi que vos riches conseils.

Docteur VINTI : Je vous remercie pour votre enseignement et votre dynamisme. C'est un véritable plaisir de travailler à vos côtés ; je vous remercie pour ces visites rythmées, votre empathie et votre bonne humeur.

Docteur MANNONE : pour ton riche enseignement sur l'hématologie au cours de nos visites à l'UP. Merci pour tes rappels sur les sciences de la Terre entre deux patients sans oublier ces litres de grenadine et dizaines de madeleines engloutis.

Docteur KARSENTI : Cher Jean-Michel, je te remercie pour ces heures passées à tes côtés en hôpital de jour, pour ton enseignement, ta gentillesse et ton empathie.

Professeur FUZIBET : Je vous remercie pour votre chaleureux accueil au sein de votre service. Je vous remercie pour votre enseignement et espère pouvoir poursuivre notre collaboration dans le futur.

Professeur LELEU : Cher Xavier, je vous remercie pour ce très riche inter CHU effectué à vos côtés. Je vous remercie pour ces longues soirées de RCP Myélome riches en enseignement, pour votre confiance dans le suivi des patients protocolaires sans oublier vos consultations sauvages. Enfin merci pour votre accueil au sein de votre très belle équipe médicale et para médicale.

Professeur THYSS : Je vous remercie pour votre enseignement ainsi que pour votre chaleureux accueil au sein de votre établissement. Merci également aux Docteurs PEYRADE et GASTAUD pour ce semestre passé à vos côtés.

Merci à l'équipe du **Docteur Patrick AUBERGER du C3M** : merci à Fred Luciano, Amine et Coline pour ce très riche Master 2 à vos côtés, merci à Guillaume, Patrick et Arnaud pour votre sympathique accueil au sein de votre équipe.

Aux différentes équipes paramédicales que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat :

A l'équipe du 3^{ème} A1 : merci pour votre accueil il y a maintenant 5 ans. Merci pour votre gentillesse, votre dynamisme et votre empathie. Je suis fier d'avoir été votre interne et espère pouvoir continuer mon parcours professionnel à vos côtés. Une pensée particulière pour ma Laeti (ma maman d'hématologie), mon dédédé (syndicat en force), Mélanie (mon plus fidèle chat noir), Eva (pour tes paroles poétiques), ma Rénée (merci pour ta douceur) et Sophie (merci pour ta bonne humeur).

A l'équipe d'HDJ : merci pour votre accueil chaleureux. C'est toujours un plaisir de travailler à vos côtés. Merci pour votre bonne humeur, votre empathie et votre dynamisme !

A l'équipe de l'UP : pour ce premier semestre d'hématologie à vos côtés.

Merci à **l'équipe de médecine interne** pour ces nuits de gardes passées dans votre service et pour l'accueil chaleureux de l'HDJ.

A l'équipe Poitevine : pour votre accueil chaleureux.

A l'équipe du CAL : pour votre accueil, votre empathie et votre dynamisme. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A l'équipe du Professeur Raynaud : pour votre accueil et votre bonne humeur. Merci de m'avoir appris les secrets du pipetage, de la coloration et de la Fish. Au plaisir de vous revoir.

A l'équipe de radiothérapie du CAL : pour votre accueil et votre dynamisme. Merci de m'avoir appris les secrets du contourage et de la dosimétrie.

Enfin, merci aux **équipes de cardiologie de Fréjus** pour votre chaleureux accueil lors de mon premier semestre.

A mes co internes, mes amis :

A Séverine et Laure : mes deux premières co internes de Fréjus devenues mes tendres amies. A ma Séverine pour notre complicité, ta gentillesse et ton énergie. A ma Laure pour ta douceur et notre complicité ; à Cédric pour ta bonne humeur et ta sympathie.

A ma Fanny : ma Balas, pour tous ces bons moments passés ensemble ; quel bonheur de t'avoir à mes côtés. Merci également à Fab pour nos parties de pétanques endiablées.

A David : mon Davidounet, pour ton amitié sincère et ta douceur. Quel bonheur ce semestre à tes côtés....Sans oublier Steevounet bien sûr !

A Laura et Sonia : merci les filles pour ces heures passées dans notre bureau sans fenêtre entre l'hémato et la médecine interne ; pour nos confidences et votre bonne humeur. Merci également à Ghislain et Fred.

A mes co internes de radiothérapie : à Audrey pour ta gentillesse et ta douceur. A ma Alex pour notre complicité et pour ces heures de contournage à la recherche des potins les plus croustillants. A ma Isa, pour ces paquets de céréales engloutis à tes côtés et ces soirées d'été passées devant l'Amour...

A mes co internes d'hémato : à Thomas Pag pour m'avoir fait découvrir la Bamba Triste, à Anne pour ton dynamisme et ton implication dans notre asso et bienvenus à Clémence, Caro et Edmond.

A mes co internes du CAL : merci à Benjamin, Thibault, Victoria, Caro, Juliette, Alexander, Marie pour ces semestres à vos côtés.

A mes co internes de médecine interne : Margaux, Diane, Astrid, Julien Boyer (avant ton remord en anapat), Nihal et Mathilde (CCA maintenant), Audrey, Yanis et Lucas.

A mes co internes Poitevins : à ma Gruchet pour ces 6 mois de folie...Merci d'avoir adouci ce semestre loin de mes proches. Merci pour ces dizaines de cartes café achetées et pour ton tabagisme passif. A Florence, Arthur, Anthony, François et Mathieu, « maman, la trentenaire » vous remercie pour votre accueil.

A Drew et Mélanie, Alain et Charlotte : certes nous n'avons pas été réellement co internes mais notre amitié a débuté au cours de notre internat. Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

Merci à ma **Laura Grillot**, mon amie de toujours. Notre amitié a débuté dans cette école (Saint Jo), plus précisément pendant ces heures d'études au cours desquelles je faisais tes devoirs pendant que toi tu dormais...Quelques années plus tard les Dance Floor de Saint-Raphaël n'avaient plus de secret pour nous. Merci pour tous. A l'ensemble de nos amis du Golf de Valescure (Nico, Max, Marina, Eve, Bastien...) pour ces bons moments passés ensemble, ces soirées barbecues qui se terminaient finalement toujours au même endroit...

A ma famille :

A mes parents : je vous remercie pour votre soutien et vos sacrifices tout au long de mes études. Vous m'avez portée jusqu'ici, je vous dédie cette thèse.

A ma mère : nous n'avons pas toujours de même mode de communication mais j'ai compris qu'au travers de ton inquiétude sur mon style vestimentaire, mes cheveux et mes rondeurs, ton véritable objectif était de prendre soin de moi.

A mon père, mon plus fidèle sponsor. Merci pour ton soutien et tes conseils au quotidien. Cela fait 30 ans que tu es mon pilier et je reconnais avoir du mal à couper le cordon. Mais Papa promis j'y travaille...

A mes grands frères : pour votre bienveillance au quotidien.

A mon frère Vincent : notre chef de file. Merci pour ta gentillesse et ta générosité ; tu es le plus raisonnable de nous 3.

A mon frère François : pour ta tendresse, ton humour et ta générosité. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles, apaisés par nos rigolades intempestives.

A ma belle-sœur Emeline : pour nos confidences dignes d'une grande sœur. Notre famille a beaucoup de chance de t'avoir parmi nous. A Martine, Etienne et tes petites, Maxou, Antoine et Aurélien pour votre sympathie.

A mes deux petits neveux Victor et Baptiste, mes petits chats.

A ma grand-mère Françoise : pour ta tendresse au quotidien. Merci pour ces journées d'été passées à Saint-Jaume avec mes cousins, vous nous avez tellement gâtés.

A mon grand-père André : pour ta générosité et ta douceur.

A ma grand-mère Micheline et à mon grand-père René : il n'y a pas une journée sans une pensée pour vous. Je ne vous oublie pas...

A ma famille Richez : à ma tante Flo pour ton soutien et à ma cousine Clairette pour notre complicité. A Monique, Manu, Léo et Hugo pour votre gentillesse. Merci également Jean-Michel et Paule, Anne-Laure et Laurent ainsi que mes petits cousins.

A ma famille Boucher : à ma tante Brigitte pour ton chaleureux soutien pendant mon Master 2 et mon inter CHU. A mes cousins Antoine et Florence pour notre complicité et merci à Florent et Philippe. A ma marraine Stéphanie et ta petite famille pour ta douceur et ton soutien. Merci à mes oncles Michel, parti trop vite et à Jean-Pierre.

A l'ensemble de la famille Olivier : merci pour votre accueil chaleureux au sein de votre famille.

A mon Thomas, mon âme sœur...

Pour prendre soin de moi depuis maintenant 3 ans ; pour notre complicité, ta tendresse, ton amour.
Merci de me soutenir dans mes choix ; certains plus difficiles que d'autres...

Je te remercie également d'avoir quitté ta terre natale pour venir t'installer avec moi sur Nice. Je suis consciente des sacrifices que tu as fait pour moi et espère en être à la hauteur.

Merci également pour tes riches conseils même si tu as le sentiment que je ne les écoute pas toujours...

Je t'aime...

Table des matières

RESUME.....	16
Introduction.....	17
1. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte.....	17
✓ Définition et épidémiologie.....	17
✓ Physiopathologie	17
✓ Critères de diagnostic.....	18
✓ Pronostic.....	21
✓ Traitements de première ligne des LAL de l'adulte.....	22
2. Présentation du protocole GRAALL 2005.....	25
✓ Etudes GRAALL 2005 et GRAALL 2005-R.....	26
✓ Etude GRAAPH 2005.....	27
✓ Premiers résultats issus du protocole GRAALL 2005.....	28
3. Infections bactériennes chez les patients atteints d'hémopathies malignes.....	30
✓ Epidémiologie.....	30
✓ Emergence de germes multi résistants.....	31
✓ Choix de l'antibiothérapie empirique.....	31
Etude réalisée.....	37
ABSTRACT.....	40
BACKGROUND.....	41
MATERIALS AND METHODS.....	43
RESULTS.....	45
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	48
REFERENCES.....	50
Serment d'Hippocrate.....	56

RESUME

Introduction. En oncohématologie, les données d'épidémiologie et de prise en charge des infections bactériennes (BI) sont issues de patients présentant des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et/ou allogreffés. Malgré les neutropénies profondes ainsi que l'utilisation prolongée de corticoïdes, peu de données ont été publiées sur l'incidence des BI chez les patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Entre Mai 2006 et Avril 2014, 787 patients adultes atteints de LAL B non Ph1 et LAL T ont été inclus dans le protocole GRAALL-2005. Nous avons rétrospectivement étudié le profil des BI survenues au cours des phases de consolidations et d'intensification retardée (IR). *Patients et méthodes.* Le protocole GRAALL-2005 a étudié l'impact de fortes doses de cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints de LAL non Ph1 ainsi que de l'ajout du rituximab pour les LAL B CD20+. Aucune recommandation concernant l'antibiothérapie empirique au cours des phases de consolidations et IR n'a été dictée par l'étude. Les BI ont été définies par l'identification microbiologique de bactéries chez les patients inclus dans le protocole GRAALL-2005 en cours de traitements de type consolidations et/ou IR. Pour chaque BI, germe et profil de résistance, porte d'entrée clinique, site d'identification microbiologique et stratégie thérapeutique ont été étudiés. *Résultats.* 126 BI ont été analysées : 37 (29%) au cours de la première consolidation, 22 (17%) au cours de la seconde consolidation, 44 (34%) au cours de l'IR et 29 (23%) au cours de la troisième consolidation. La moitié des patients étaient neutropéniques au diagnostic de BI. Le compartiment le plus colonisé par les bactéries était le sang et 68 (54%) infections de cathéters veineux centraux (CVC) ont été décrites. Les bactéries Gram-positives (BGP) étaient plus fréquemment décrites que les bactéries Gram-négatives (BGN) avec une majorité de Staphylococci coagulase négative. 71 (42%) BGN ont été décrits avec une majorité d'entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa*. Pratiquement aucune antibioprophylaxie n'a été prescrite ; l'antibiothérapie empirique à type d'escalade avec l'utilisation d'une Bêta-lactamine en monothérapie a été utilisée pour 91% des BI. 14 (8%) des germes identifiés étaient multi résistants. La majorité des BI ont évolué favorablement entraînant un retard sur la cure suivante dans 75% des cas mais sans impact sur le devenir des patients. *Conclusion.* L'épidémiologie des BI des LAL traitées semble être similaire à celle décrite chez les patients atteints de LAM et/ou allogreffés. En respectant les recommandations de l'ECIL, la plupart des BI ont évolué favorablement. Antibiothérapie empirique en monothérapie et absence d'antibioprophylaxie semblent être des stratégies indispensables pour lutter contre l'émergence des résistances bactériennes.

Introduction

1. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte

✓ Définition et épidémiologie

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations malignes de précurseurs lymphoïdes anormaux bloqués à un stade précoce de différenciation et appelés lymphoblastes. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections hématologiques avec des sous-groupes de pronostic différent, définis par leurs caractéristiques cliniques et biologiques (1). L'incidence des LAL de l'adulte est de 1.5 nouveaux cas pour 100000 habitants par année en France. Les LAL représentent 20% des leucémies aiguës de l'adulte avec un pic de survenue entre 25 et 50 ans (2). Les facteurs étiologiques des LAL restent à ce jour mal connus ; cependant d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux. En effet, les patients atteints de certains syndromes génétiques et immunitaires (syndrome de Down, anémie de Fanconi, neurofibromatose de type 1, syndrome de Bloom et ataxie télangiectasie) ont un risque accru de développer une LAL (3). L'exposition à des radiations ionisantes ou des toxiques tels que des agents de chimiothérapie (inhibiteurs de la topo-isomérase II) pourrait être associée à une majoration du risque de développer une LAL (2) (4). Enfin, des associations avec des facteurs infectieux tels que les virus (*virus d'Epstein-Barr* ou *virus influenza*) ont été décrites (5).

✓ Physiopathologie

Des anomalies cytogénétiques ou moléculaires sont retrouvées dans 60 à 70% des LAL. Ces événements critiques dans l'initiation de la leucémogénèse touchent des gènes codant pour des facteurs de transcription de l'hématopoïèse, des suppresseurs de tumeurs ou des tyrosines kinases et doivent être recherchés au diagnostic pour la stratification pronostique (6). De plus des événements génétiques supplémentaires sont parfois nécessaires pour aboutir à une LAL et/ou conférer un phénotype de résistance. Il s'agit d'un schéma de leucémogénèse multi étapes avec des mutations dites « driver » initiales à partir desquelles plusieurs sous-clones peuvent se développer. Ces anomalies génétiques aboutissent à l'acquisition du phénotype tumoral suite à la perturbation des mécanismes cellulaires impliqués dans la différenciation, la prolifération, l'auto-renouvellement, l'apoptose et la sénescence.

✓ Critères de diagnostic

La symptomatologie est liée à l'expansion médullaire, sanguine et extramédullaire des cellules lymphoblastiques. Ainsi les symptômes cliniques les plus classiques restent aspécifiques traduisant un syndrome tumoral ainsi qu'un tableau d'insuffisance médullaire. Asthénie, dyspnée d'effort, malaises et vertiges, saignements souvent sous forme d'ecchymoses et infections sévères représentent les symptômes initiaux les plus fréquents. L'examen clinique retrouve une pâleur cutanéomuqueuse, des ecchymoses et/ou des pétéchies, plus rarement des adénopathies et/ou une hépatosplénomégalie. Les localisations extramédullaires (peau, reins, testicules, articulations) sont rares chez l'adulte. L'envahissement du système nerveux central doit être systématiquement recherché avec une atteinte préférentielle des nerfs crâniens. Les LAL de la lignée T se présentent fréquemment avec une masse médiastinale pouvant se compliquer d'un syndrome de compression de la veine cave supérieure et/ou d'un épanchement péricardique (1).

Le diagnostic et la classification des LAL sont fondés sur des tests biologiques spécialisés réalisés sur des analyses sanguines et médullaires.

- Cytologie

Le myélogramme, élément indispensable pour le diagnostic, montre une moelle osseuse hypercellulaire infiltrée de façon homogène par des blastes myéloperoxydase (MPO) négatifs en immunohistochimie sans corps d'Auer. Une hypocellularité médullaire accompagnée d'une infiltration lymphoblastique ou d'une nécrose médullaire est plus rare. La classification récente proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe à 20% le seuil d'infiltration lymphoblastique sanguine et/ou médullaire nécessaire au diagnostic de LAL (7).

- Immunophénotypage

Un phénotype immunologique des cellules leucémiques peut être déterminé dans plus de 98% des LAL par des techniques de cytométrie en flux (8). Les blastes lymphoïdes sont classés selon leur immunophénotype en sous-type B ou T à l'aide d'un large panel d'anticorps monoclonaux. La classification EGIL fait référence (9) (Tableau 1). Le premier groupe inclut les LAL pro-B, les LAL communes, les LAL pré-B et les LAL B matures. Dans les LAL pro-B, les cellules leucémiques expriment CD19, CD79a ou CD22 mais pas les autres marqueurs de différenciation de la lignée B. Les LAL communes sont positives pour le CD10. Les LAL pré-B expriment des immunoglobulines (Ig) cytoplasmiques. Les LAL matures se distinguent

par l'expression d'Ig de surface (habituellement des IgM). Les LAL de la lignée T se distinguent en fonction de leur stade de développement. L'expression intracytoplasmique de CD3 est le marqueur le plus spécifique de la lignée T. Alors que les sous-types les plus précoces n'expriment pas CD3 à la surface cellulaire (sCD3⁻), ils l'expriment dans le cytoplasme (cCD3⁺). Les marqueurs CD4 et CD8 sont soit positifs, soit négatifs ; CD2 est négatif. Les sous-types les plus matures sont positifs pour à la fois sCD3 et cCD3, pour CD2, et soit pour CD4, soit pour CD8. Des marqueurs myéloïdes (principalement CD13 et CD33) sont exprimés par les lymphoblastes dans 15% à 50% des cas, et plus particulièrement en cas de LAL à chromosome Philadelphie ; cependant les études récentes n'ont pas mis en évidence d'implication sur le pronostic (10). Contrairement aux LAL de l'enfant, l'expression de CD34 est corrélée chez l'adulte à une évolution défavorable.

Tableau 1. Classification EGIL des LAL				
Toutes les LAL B ont au moins 2 des 3 Ag suivants: CD19+, CD22+ (s ou c), cCD79a+				
	CD10	Cμ	s Ig	
B-I (pro-B)	-	-	-	
B-II (commune)	+	-	-	
B-III (pré-B)	±	+	-	
B-IV (B mature)	±	±	+	
Pour affirmer le caractère T: cCD3+				
	CD7	CD2 et/ou CD5 et/ou CD8	CD1a	sCD3
T-I (pro-T)	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+ (au moins un)	-	-
T-III (thymocytes corticaux)	±	+ (au moins un) CD4+ et CD8+	+	±
T-IV (T mature) Groupe a: TCR% + Groupe b: TCR% +	±	+ (au moins un) CD4+ ou CD8+	-	+

Ag : antigène ; s : de surface ; c : cytoplasmique ; Ig : immunoglobuline ; μ : chaîne lourde μ .

- Cytogénétique et biologie moléculaire

Les anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes sont fréquentes dans les LAL. Les résultats de l'étude cytogénétique et moléculaire sont aujourd'hui essentiels non seulement à la classification mais également à la stratification pronostique et à la décision thérapeutique. L'analyse du caryotype standard est complétée par la détection de certaines anomalies chromosomiques récurrentes en hybridation fluorescente *in situ* (FISH) et, de plus en plus fréquemment, par une analyse plus fine du génome (puces CGH array, SNP) et du nombre de copie des gènes (délétion, duplication...). L'enjeu premier de ces techniques est de diagnostiquer une translocation t(9;22) donnant naissance au transcrit de fusion *BCR-ABL* signature des LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph1) dont la prise en charge a été révolutionnée par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (11). D'autres anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires ayant un impact diagnostique mais aussi pronostique doivent être recherchées :

- la translocation t(12;21)(p13;q22) codant pour le transcrit *ETV6-RUNX1*. *ETV6* et *RUNX1* sont deux gènes nécessaires pour l'hématopoïèse normale; le transcrit de fusion provoque une surexpression du récepteur à l'érythropoïétine et l'activation en aval de la voie de signalisation JAK/SAT.
- un réarrangement du gène *MLL* survenant en 11q23 est retrouvé notamment dans les LAL des nourrissons, les LAM et les leucémies secondaires à un traitement par inhibiteurs de la topo-isomérase II. Plus de 80 gènes partenaires associés à ce réarrangement de *MLL* sont identifiés mais les paires les plus courantes sont *MLL-AF4* correspondant à une translocation t(4;11)(q21;q23), *MLL-ENL* correspondant à une translocation t(11;19)(q23;p13.3) et *MLL-AF10* correspondant à une translocation (10;11)(p13-15;q14-21).
- le transcrit *TCF3-PBX1*, issu de la translocation t(1;19)(q23;p13), lie les protéines HOX et interfère avec la différenciation hématopoïétique.
- la présence d'une hypodiploïdie (<44 chromosomes), hyperdiploïdie (>50 chromosomes) et/ou d'un caryotype complexe (≥ 5 anomalies clonales).
- les altérations génomiques (délétions et autres mutations) d'*IKZF1*, gène codant un facteur de transcription appelé *Ikaros*, nécessaire pour le développement de toutes les lignées lymphoïdes.

- plus particulièrement pour les LAL T, les mutations *NOTCH1/FBXW7* associées ou non aux anomalies *RAS/PTEN* doivent être recherchées.
- un réarrangement de *CRLF2* et autres réarrangements du locus de la chaîne lourde des Ig en 14q32.33 : il en résulte une surexpression de la protéine CRLF2 à la surface cellulaire. Ces altérations sont associées à des mutations activatrices des gènes *JAK* et des altérations d'*IKZF1*.
- un profil d'expression génique similaire à celui des LAL BCR-ABL sans chromosome Philadelphie (*LAL dite BCR-ABL1 like*): on note dans ce cas l'absence de réarrangement chromosomique récurrent mais il existe cependant dans plus de 40% des cas une association à des délétions focales d'*IKZF1* (6) (12) (13).

Enfin, l'étude des réarrangements des chaînes lourdes des Ig pour la lignée B et des chaînes du TCR pour la lignée T permet de construire des outils spécifiques permettant une évaluation prospective de la maladie résiduelle (MRD) dite Ig-TCR pour chaque patient au cours du traitement avec un seuil de détection aux alentours de 10^{-5} (14).

✓ Pronostic

Un grand nombre de facteurs cliniques et biologiques sont reconnus pour leur valeur pronostique dans les LAL de l'adulte. Ces facteurs comprennent des caractéristiques cliniques et biologiques initiales de la maladie, ainsi que la réponse initiale au traitement. Au cours de ces dernières années au sein des essais cliniques, des modèles pronostiques ont été élaborés dans le but d'adapter la thérapeutique à l'agressivité de la maladie. Environ 25% des LAL sont classées en LAL de risque « standard » et 75% peuvent être considérées à « haut risque ». Les facteurs initiaux généralement retenus pour définir les LAL de haut risque sont un âge supérieur à 35 ans, une hyperleucocytose (leucocytes $>30\,000/\text{mm}^3$ pour LAL B et leucocytes $>100\,000/\text{mm}^3$ pour LAL T), LAL de stade précoce, LAL Ph1, translocations t(4 ;11) et t(1 ;19), présence d'un caryotype complexe, mutations du gène *Ikaros* et statut non muté du gène *NOTCH1*. A noter que l'existence au diagnostic d'un syndrome tumoral comme une atteinte du système nerveux central ou la présence d'une masse médiastinale sont des facteurs dernièrement gommés par les éléments de cytogénétique et biologie moléculaire (15). Après l'institution du traitement, les facteurs de pronostic défavorable sont la corticorésistance définie par la présence d'une blastose circulante supérieure à $1000/\text{mm}^3$ à la fin de la préphase, l'absence de rémission complète après l'induction définie par une blastose médullaire supérieure à 5% à la fin de la cure d'induction et enfin la valeur de la MRD après

traitements d'induction et consolidations. Cependant grâce aux derniers résultats d'études randomisées, la MRD est devenue le principal facteur pronostique, effaçant les éléments statiques historiquement connus (cités ci-dessus), permettant d'identifier les mauvais répondeurs aux chimiothérapies et donc de guider les stratégies d'escalade versus désescalade de traitements (indication de l'allogreffe) (16).

✓ Traitements de première ligne des LAL de l'adulte

Le traitement des LAL a représenté le premier succès des chimiothérapies. C'est aussi avec les LAL que sont apparus, dans les années 1960, les protocoles « randomisés » multicentriques qui ont permis des progrès considérables en termes de thérapeutiques. Compte tenu de la rareté de la maladie et de la morbi-mortalité associée à sa prise en charge, le traitement des LAL doit se faire dans des centres spécialisés. Il est également important de favoriser l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques. La prise en charge des LAL est adaptée au pronostic déterminé au diagnostic (âge, phénotype, nombre de globules blancs, envahissement neuroméningé, cytogénétique et biologie moléculaire) et à la réponse thérapeutique initiale avec l'évaluation de la MRD. Ainsi les LAL de risque « standard » sont traitées moins agressivement que les LAL « à haut risque ». Les ITK sont systématiquement associés dès le début de la chimiothérapie dès que le diagnostic de LAL Ph1 est posé.

- Principes généraux de la chimiothérapie

La prise en charge des LAL comprend, pour les patients âgés de moins de 60 ans éligibles à un traitement intensif, une poly-chimiothérapie d'induction selon un schéma d'inspiration pédiatrique de type Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). La chimiothérapie est précédée d'une préphase de corticoïdes d'une semaine, permettant de juger de la corticosensibilité de la maladie, d'attendre sa caractérisation cytogénétique et/ou moléculaire (en pratique présence ou non du chromosome Philadelphie) et de prévenir le syndrome de lyse tumorale. L'induction comprend l'administration de quatre à cinq agents chimiothérapeutiques (classiquement une anthracycline, un alkylant, un corticoïde, un poison du fuseau et de la L-asparaginase) avec pour objectifs l'obtenir une rémission complète (RC) définie à ce stade par la normalisation de l'hémogramme avec une moelle riche comportant moins de 5% de lymphoblastes. La maladie n'est donc plus détectable cytologiquement mais la plupart du temps la MRD reste positive. La consolidation consiste en l'administration successive de chimiothérapies différentes de l'induction, notamment du méthotrexate (MTX) et de la

cytarabine (AraC) à fortes doses, de l'étoposide ou du cyclophosphamide. Cette phase permet aussi d'assurer une prophylaxie méningée et de diminuer la MRD. Les schémas d'induction sont ensuite repris pour un ou deux cycles sous forme d'intensifications retardées pour les patients non greffés. Après six à huit mois de consolidation et d'intensification, la phase d'entretien de deux ans comporte une chimiothérapie essentiellement ambulatoire par une association de MTX et de 6-mercaptopurine, avec des réinductions mensuelles de vincristine et de prednisone la première année. Les bénéfices de schémas d'inspiration pédiatrique sur les schémas adultes ont d'abord été montrés dans les populations d'adolescents (15-20 ans). Plus globalement chez l'adulte de moins de 60 ans, cela a permis une nette amélioration des résultats en termes de taux de RC post-induction (allant de 80-90% à 90-95%) et de survie à cinq ans (allant de 30-40% à 55-60%). Il faut cependant souligner une survie plus faible à partir de 45 ans en raison d'un excès de toxicité de ces protocoles. Enfin l'impact de la dose intensité sur la survie a également été démontré ; cela sous-entend donc l'importance de la prise en charge des patients atteints de LAL par des équipes spécialisées aptes à gérer les toxicités des traitements sans retarder les blocs de chimiothérapies (17).

Pour les patients âgés de plus de 60 ans, l'enjeu est de limiter les toxicités sans sous-traiter les patients. Une adaptation des doses d'anthracyclines et une éviction de la L-asparaginase sont habituelles. Les scores de comorbidités aident à la sélection des patients éligibles à un traitement intensif (induction, allogreffe à conditionnement atténué) dont le bénéfice reste à ce jour débattu.

- Atteinte du SNC

Les lymphoblastes peuvent se disséminer dans les méninges d'emblée ou à la rechute ; une exploration systématique du liquide céphalorachidien (LCR) par ponction lombaire est pratiquée durant la préphase. En l'absence d'atteinte du SNC, la prophylaxie comprend des injections intrathécales triples (MTX, AraC et prednisone) qui ont lieu tout au long des différentes phases du traitement. Les fortes doses d'AraC et de MTX passent la barrière hémato-méningée et ont également un rôle curatif en cas d'atteinte méningée. L'irradiation encéphalique prophylactique et curative a été abandonnée par les protocoles pédiatriques ; ainsi chez l'adulte les nouveaux essais thérapeutiques prévoient plutôt une augmentation du nombre d'injections intrathécales pour tous les patients avec une majoration des doses de MTX chez les patients âgés de moins de 45 ans.

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les patients adultes atteints de LAL présentent un risque important de rechutes. Au vue du pronostic défavorable de ces situations, des stratégies d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloCSH) en première RC (RC1) se sont développées (18). Cependant devant l'efficacité des protocoles d'inspiration pédiatrique chez les patients âgés de moins de 60 ans et de la toxicité de l'alloCSH, les indications de greffe en RC1 ont été révisées. Actuellement l'indication d'alloCSH est plutôt réservée aux patients à haut risque et/ou présentant une RC tardive. L'impact pronostique récent de la MRD a également joué dans la balance de l'alloCSH ; la problématique des derniers protocoles thérapeutiques étant de stratifier l'indication de greffe selon la profondeur de la MRD (19) (20). Cependant le développement des greffes alternatives (unités de sang placentaire, greffe haplo-identique, donneur non apparentés avec *mismatch*) et la possibilité d'effectuer des conditionnements atténués maintiennent la stratégie d'alloCSH attractive chez les adultes âgés de moins de 60 ans.

- Traitements de support

La proximité d'une unité de soins intensifs est essentielle eu égard aux complications potentiellement graves infectieuses ou métaboliques (lyse tumorale) pouvant survenir durant le traitement (surtout pendant la phase d'induction). La iatrogénie des chimiothérapies doit être surveillée : insuffisance rénale aigue avec le MTX, défaillance hépatique, pancréatite aigüe, réactions anaphylactiques, thromboses notamment cérébrales sous L-asparaginase. La prise en charge de la dénutrition, de la perte d'autonomie, de la douleur, des troubles anxio-dépressifs et la prévention de l'infertilité sont indissociables de la prise en charge spécifique de la maladie.

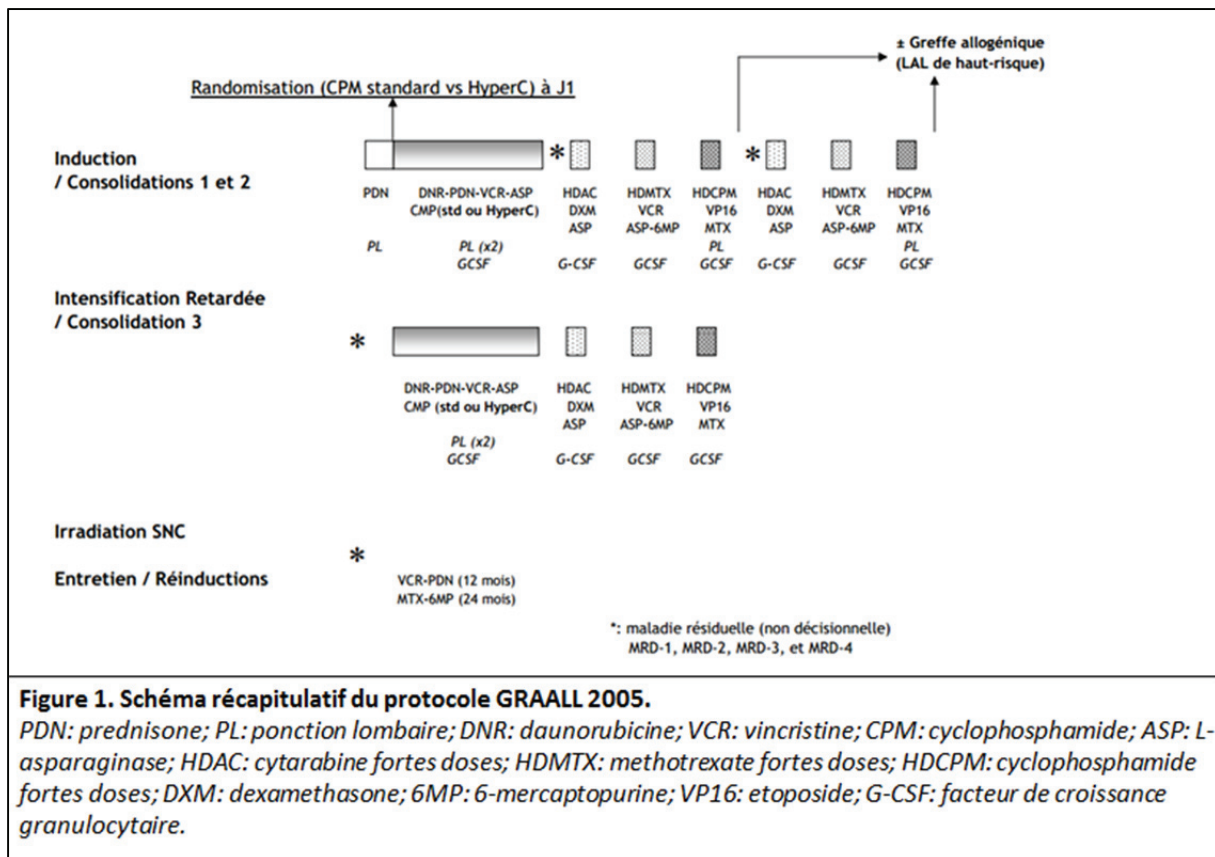
2. Présentation du protocole GRAALL 2005

Le protocole GRAALL 2003, premier essai thérapeutique issu de l'intergroupe GRAALL (*Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) a été mené chez les sujets âgés de moins de 60 ans atteints de LAL *de novo*. Cette étude de phase 2 a démontré la faisabilité d'une chimiothérapie intensive de type « pédiatrique » chez des adultes jeunes avec une limite d'âge atteignant néanmoins 60 ans mais aussi la tolérance d'une induction renforcée chez les patients cortico et/ou chimio résistants. Ont été également validés des éléments pronostiques liés à la réponse précoce au traitement ; l'indication de greffe allogénique a été portée selon les critères pronostiques propres à la LAL mais aussi selon ceux liés à la réponse thérapeutique et donc aux résultats de MRD (13) (15). Enfin les résultats de cette étude ont permis la construction d'un essai thérapeutique de phase 3 (protocole GRAALL 2005).

Le protocole GRAALL 2005 était une étude de phase 3 multicentrique de traitement des LAL de l'adulte jeune (18-59 ans) avec pour objectifs d'étudier l'impact de fortes doses de cyclophosphamide en induction et de l'ajout du rituximab pour les LAL B CD20+. Cette étude a été conduite entre 2006 et 2014 par 56 centres français et 9 centres suisses. Le protocole GRAALL 2005 était stratifié dès la fin de la préphase de corticoïdes sur le caractère Philadelphie [présence d'une t(9 ;22) et/ou du transcrite de fusion *BCR-ABL*] et pour les LAL de la lignée B non-Ph1 sur l'expression du CD20 ou non et se subdivisait donc en trois études. Les deux premières études GRAALL 2005 et GRAALL 2005-R s'adressaient aux LAL non-Ph1 avec pour objectif principal la survie sans événement pour l'ensemble des patients randomisés. Les objectifs secondaires étaient les taux de RC en 1 ou 2 cures, la mortalité précoce liée à l'induction, les profils de toxicité liés à l'induction, la mortalité en RC1, les incidences cumulées de rechutes hématologiques, la survie sans rechute ainsi que la survie globale. La troisième étude GRAAPH 2005 était indépendante et s'adressait aux LAL Ph1 avec pour objectif principal le pourcentage de patients avec une MRD évaluée sur *BCR-ABL* inférieure à 10^{-4} après induction et consolidation. Les objectifs secondaires étaient les taux de RC hématologique en 1 ou 2 cures, la mortalité précoce liée à l'induction, les profils de toxicité liés à l'induction, la mortalité en RC1, le pourcentage de patients éligibles pour la greffe en RC1, la mortalité liée à la procédure de greffe, l'incidence cumulée de rechutes hématologiques, la survie globale ainsi que la survie globale des patients allogreffés en RC1.

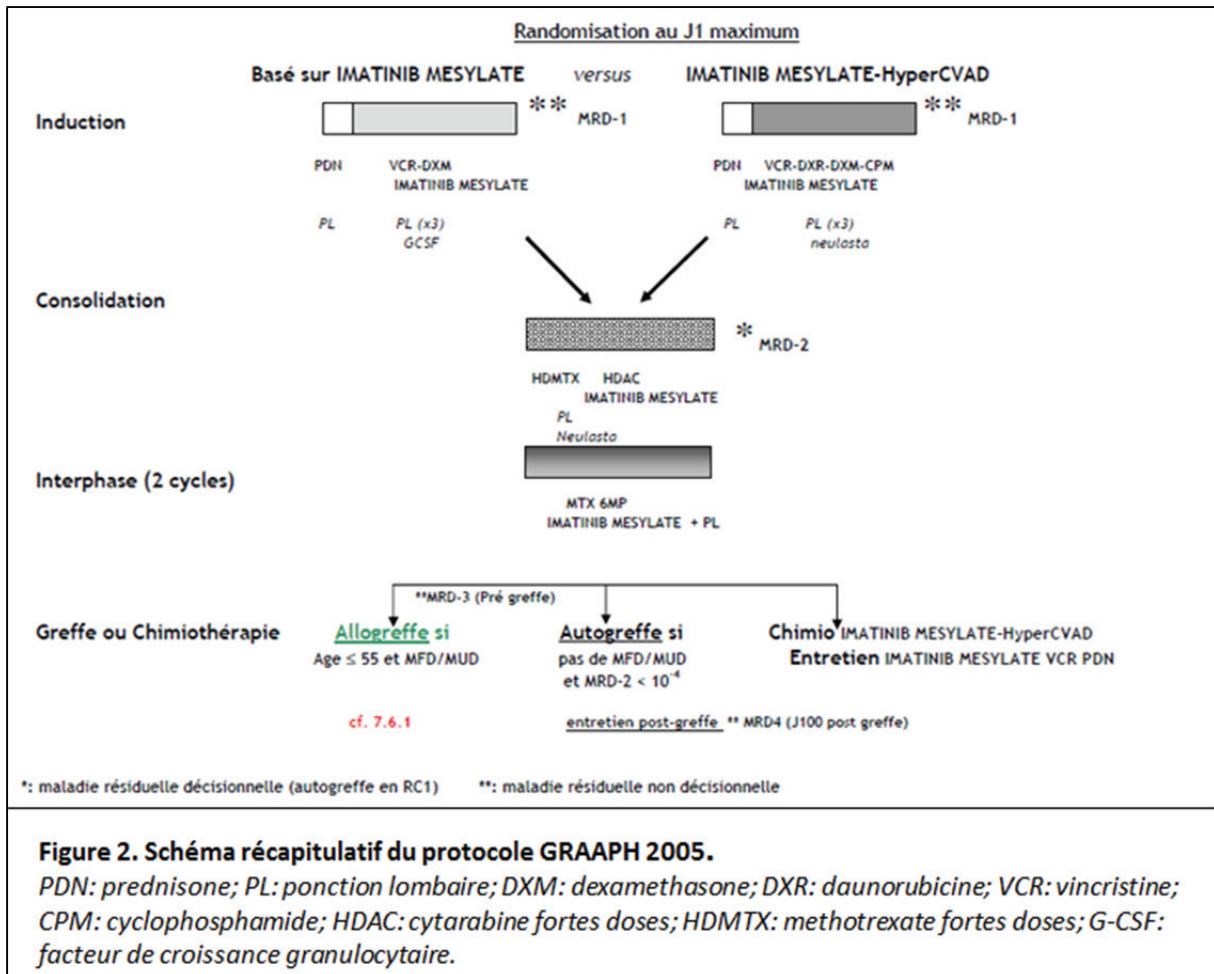
✓ Etudes GRAALL 2005 et GRAALL 2005-R

Dans ce groupe de LAL non-Ph1, de la lignée B comme de la lignée T (environ 75% de l'ensemble des patients inclus), une randomisation intervenait au J1 de la chimiothérapie d'induction (en fin de préphase) entre un bras « standard » (bras A) et un bras « HyperC » (bras B) ; les patients du bras « standard » recevant des doses conventionnelles de cyclophosphamide associé aux molécules classiques (prednisone, daunorubicine, vincristine, L-asparaginase) pendant leur cure d'induction et (pour les patients non allogreffés en RC1) pendant leur cure d'intensification retardée. Les patients du bras « HyperC » recevaient quant à eux des doses accrues de cyclophosphamide pendant leur cure d'induction et (pour les patients non allogreffés en RC1) pendant leur cure d'intensification retardée. L'objectif premier de cette comparaison A/B était la survie sans événement. Les patients non allogreffés en RC1 effectuaient une consolidation comportant deux parties identiques (consolidations n°1 et n°2) constituées chacune de trois « blocs » différents, reposant sur la délivrance de bolus de chimiothérapie à fortes doses (successivement AraC, MTX et cyclophosphamide) en association avec d'autres agents cytotoxiques plus faiblement dosés. Après l'intensification retardée (schéma identique à l'induction) s'enchaînait une troisième consolidation comprenant de nouveaux trois blocs, reprises des blocs des consolidations n°1 et n°2 (Figure 1). L'ensemble de ces phases de traitement comprenait également des injections intrathécales de chimiothérapie à visée prophylactique ou curative. Dans ce sous-groupe de LAL de la lignée B non-Ph1 exprimant l'antigène CD20 (environ 40% des patients inclus dans l'étude GRAALL 2005, soit environ 30% de l'ensemble des patients inclus), une randomisation supplémentaire intervenait au J1 de la chimiothérapie d'induction (à la fin de la préphase) entre un bras « sans rituximab » (Bras 0) et un bras « rituximab » (bras 1). Les patients, également randomisés dans l'étude GRAALL 2005 susmentionnée, étaient traités selon le bras « standard » ou « HyperC » de cette étude. Seuls les patients du bras « rituximab » recevaient des perfusions additionnelles de rituximab pendant leur cure d'induction, de consolidation, d'intensification retardée et d'entretien. L'objectif premier de cette comparaison 0/1 était la survie sans événement.



✓ Etude GRAAPH 2005

Dans ce groupe de LAL Ph1 (environ 25% de l'ensemble des patients inclus), une randomisation bien distincte de celle de l'étude GRAALL 2005 intervenait au J1 de la chimiothérapie d'induction (à la fin de la préphase) entre une stratégie d'induction « basée sur l'IMATINIB MESYLATE » (bras A) ou d'induction standard « IMATINIB MESYLATE-HyperCVAD » (bras B). Dans les deux bras, l'IMATINIB MESYLATE était à la même dose journalière de 800 mg, mais la durée d'administration était plus longue dans le bras A que dans le bras B du fait des concepts différents de ces deux stratégies. Seule la première cure d'induction différait entre ces deux bras, les cures suivantes (consolidation/rattrapage, associant toujours IMATINIB MESYLATE et chimiothérapie) étaient similaires pour l'ensemble des patients. L'objectif premier de cette comparaison était la non infériorité du taux de rémission moléculaire (MRD inférieure à 10^{-4}) à l'issue des deux cures (induction et consolidation) dans le bras A par rapport au bras B (Figure 2).



D'un point de vue pratique, chaque patient devait être équipé d'une voie veineuse centrale et recevait une prophylaxie de la pneumocystose par sulfaméthoxazole-triméthoprime ou aérosols de pentacarinat. Une antibioprofylaxie à large spectre active sur les bactéries Gram-positives (BGP) et bactéries Gram-négatives (BGN) devait être mise en place pendant les trois premières semaines de stéroïdes dès que la neutropénie était inférieure à 0.5 G/L. Une prophylaxie antivirale par valaciclovir devait être utilisée lors de la randomisation « avec rituximab ». L'ensemble des objectifs principaux et secondaires des trois études ont rendus nécessaires la centralisation des prélèvements de MRD.

✓ Premiers résultats issus du protocole GRAALL 2005

D'un point de vue biologique, cet essai thérapeutique randomisé a confirmé la valeur pronostique de certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires (réarrangement du gène *MLL*, mutation du gène *Ikaros*, mutations *NOTCH1/FBXW7* associées ou non aux anomalies

RAS/PTEN) ainsi que de l'évaluation de la MRD. Ces éléments pronostiques semblent gommer l'impact des éléments historiquement décrits et doivent guider la prise en thérapeutique des patients atteints de LAL (indication d'alloCSH) (21). Avec un suivi médian de 30 mois, l'étude GRAALL 2005-R a montré un avantage significatif en termes de survie de l'addition du rituximab pour les patients atteints de LAL B non-Ph1. En effet l'estimation de la survie sans évènement à deux ans était de 65% dans le bras rituximab contre 52% dans le bras contrôle. L'ajout du rituximab a été bien toléré hormis des réactions allergiques à l'asparaginase plus décrites dans le bras avec l'anticorps monoclonal (22). Avec un suivi médian de 4.8 années, l'étude GRAAPH 2005 a montré des résultats équivalents en termes de taux de réponses complètes et de survie entre le bras de traitement proposant un renforcement des doses d'ITK associés à une chimiothérapie réduite en intensité et le bras standard. Cette étude a validé l'efficacité d'une induction comprenant une chimiothérapie « réduite en intensité » mais renforcée par les ITK ; la place de l'alloCSH restant le traitement de référence pour les patients atteints de LAL Ph1 en RC1 (23).

3. Infections bactériennes chez les patients atteints d'hémopathies malignes

✓ Epidémiologie

Les patients atteints d'hémopathies malignes, en particulier ceux atteints de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et/ou allogreffés, présentent une immunodépression sévère secondaire à la maladie mais surtout aux chimiothérapies intensives reçues. Sur cette population souffrant de neutropénies profondes et durables, les complications infectieuses bactériennes et fongiques sont les causes les plus fréquentes de morbi/mortalité (24). Le renforcement des règles d'hygiène, l'hospitalisation en chambres stériles et flux laminaires ainsi que le recours à une antibiothérapie prophylactique et/ou empirique ont permis ces dernières années de diminuer la mortalité par infections (au moins de cinq fois) chez les patients atteints de leucémie aiguës (25). Le signe clinique le plus fréquent en cas d'infection bactérienne chez le patient neutropénique est l'hyperthermie ; l'aplasie fébrile est une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant très rapidement se compliquer d'un sepsis sévère nécessitant un transfert en service de soins intensifs. Dans 60% des aplasies fébriles, aucun germe n'est identifié. Le compartiment le plus souvent colonisé par les bactéries est le sang, suivent après les poumons et les urines (26). L'incidence des bactériémies est expliquée par l'effraction des muqueuses par les séquences thérapeutiques intensives ainsi que par les pancytopenies profondes favorisant la translocation dans le sang des microorganismes digestifs (27). Les facteurs de risques d'infections sévères les plus décrits sont un âge supérieur à 60 ans, comorbidités, mucites sévères, présence d'un cathéter veineux central, neutropénie supérieure à sept jours et la colonisation rectale par des germes multi résistants (MDR) (28). Entre 1960 et 1970 les bactériémies étaient essentiellement secondaires à des BGN; à partir des années 80 a été décrite une augmentation de l'incidence des BGP expliquée par l'utilisation de cathéters veineux centraux, d'antibiothérapies prophylactiques et empiriques ciblant les BGN et par l'incidence des mucites secondaires aux chimiothérapies intensives (29) (30). Actuellement les bactériémies sont causées dans 60% des cas par des BGP avec une prédominance pour le *Staphylococcus coagulase négative* ; cependant les infections à BGN ont un taux de mortalité plus élevé (31). Il faut également ajouter que l'épidémiologie microbiologique ainsi que les résistances bactériennes sont propres à chaque pays avec une grande diversité géographique.

✓ Emergence de germes multi résistants

La sélection naturelle a doté les bactéries de mécanismes de résistance ou d'adaptation face à certains stress (rayonnement UV, chaleur, froid...) mais surtout molécules toxiques auxquelles elles sont confrontées dans leur environnement (métaux lourds et substances antibiotiques). Cette adaptation naît généralement de mutations génétiques aléatoires ou fait suite à des échanges de gènes de résistances entre des bactéries (transformation génétique, transduction). La résistance provient le plus souvent d'une perméabilité cellulaire sélectivement renforcée pour l'antibiotique ou d'une activité enzymatique détruisant la molécule biocide (sécrétion de bêta-lactamases par exemple) (32). En oncologie l'utilisation d'antibiothérapies prophylactiques et/ou empiriques à large spectre a contribué à la sélection de pathogènes résistants. L'antibioprophylaxie par ciprofloxacine a favorisé l'émergence de bactéries résistantes aux fluoroquinolones mais aussi de *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant (MRSA), de germes tels que *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* MDR et enfin de colites à *Clostridium difficile* (33) (34). L'antibiothérapie empirique par pénicillines et céphalosporines a favorisé l'émergence bactéries sécrétant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) résistantes donc à des antibiothérapies empiriques de première intention (35). En conséquence, le recours aux antibiotiques de type carbapénèmes en stratégie empirique a favorisé le développement de bactéries sécrétrices de carbapénémases. Les hospitalisations répétées et prolongées, séjours en soins intensifs, utilisation de sondes vésicales et patients âgés avec comorbidités sont également des facteurs de risques de contracter une bactérie résistante (36).

✓ Choix de l'antibiothérapie empirique

A l'ère de l'émergence des résistances bactériennes, l'ECIL (*European Conference on Infections in Leukemia*) a édité des recommandations pour la prise en charge des infections bactériennes chez les patients atteints d'hémopathies malignes surtout en cas de neutropénie fébrile (37). Deux approches d'antibiothérapies empiriques s'affrontent : escalade versus désescalade d'antibiotiques. Dans la stratégie d'escalade, l'antibiothérapie initiale cible les entérobactéries ainsi que le *Pseudomonas aeruginosa* sans efficacité sur les germes BLSE ni sur les bactéries MDR et/ou carbapénèmes-résistantes. Classiquement l'antibiothérapie choisie est une Bêta-lactamine de type ceftazidime, cefepime ou encore piperacilline-tazobactam. En cas de persistance de l'état fébrile, de détérioration de l'hémodynamique ou

d'identification microbiologique, l'antibiothérapie doit être soit adaptée à l'antibiogramme du germe identifié ou élargie en cas d'absence de bactérie isolée. Cette stratégie est adaptée à un centre au sein duquel la prévalence des germes MRD est faible et pour un patient ayant peu de facteurs de risques de développer des infections à bactéries MDR. Dans la stratégie de désescalade, l'antibiothérapie initiale présente un large spectre d'action ciblant un maximum de germes MRD. L'antibiothérapie choisie en première intention est une carbapénème de type imipenem ou meropenem. En cas d'identification d'une bactérie, l'antibiothérapie doit être bien évidemment adaptée à l'antibiogramme. En l'absence de germe identifié, 48h à 72h après et en dehors de toute défaillance multiviscérale, le traitement empirique devra être réduit à un spectre d'action plus étroit. Cette stratégie est adaptée à des centres avec des prévalences de germes MDR élevées, chez des patients instables hémodynamiquement et/ou à risque d'infections à germes résistants (38) (39).

En oncohématologie, les données d'épidémiologie des infections bactériennes mais aussi les stratégies de prise en charge des neutropénies fébriles sont issues de patients présentant des LAM et/ou allogreffés. Malgré les neutropénies profondes et durables ainsi que l'utilisation prolongée de corticoïdes, peu de données ont été publiées sur les infections bactériennes survenues et traitées chez les patients adultes atteints de LAL. Entre mai 2006 et avril 2014, 787 patients adultes atteints de LAL B non Ph1 et T en première ligne thérapeutique ont été inclus dans le protocole GRAALL-2005, une étude prospective randomisée et multicentrique de phase 3. Nous avons rétrospectivement étudié l'épidémiologie ainsi que la prise en charge des infections bactériennes survenues pendant les phases de consolidations et d'intensification retardée des patients inclus dans le protocole GRAALL-2005.

Bibliographie

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 1 juin 2013;381(9881):1943-55.
2. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol*. févr 1997;24(1):3-16.
3. Taub JW. Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. avr 2001;23(3):175-8.
4. Shore DL, Sandler DP, Davey FR, McIntyre OR, Bloomfield CD. Acute leukemia and residential proximity to potential sources of environmental pollutants. *Arch Environ Health*. déc 1993;48(6):414-20.
5. Timonen TT. A hypothesis concerning deficiency of sunlight, cold temperature, and influenza epidemics associated with the onset of acute lymphoblastic leukemia in northern Finland. *Ann Hematol*. sept 1999;78(9):408-14.
6. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:389-96.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
8. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. sept 2012;26(9):1908-75.
9. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. oct 1995;9(10):1783-6.
10. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 17 mars 2011;117(11):3163-71.
11. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JWG, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 1 mars 2002;99(5):1536-43.
12. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, Lambert J, Beldjord K, Lengliné E, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2013;31(34):4333-42.

13. Clappier E, Grardel N, Bakkus M, Rapon J, De Moerloose B, Kastner P, et al. IKZF1 deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from pulses during maintenance therapy: results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951. *Leukemia*. nov 2015;29(11):2154-61.
14. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3189-97.
15. Garand R, Beldjord K, Cavé H, Fossat C, Arnoux I, Asnafi V, et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia*. févr 2013;27(2):370-6.
16. Stow P, Key L, Chen X, Pan Q, Neale GA, Coustan-Smith E, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 10 juin 2010;115(23):4657-63.
17. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):911-8.
18. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 10 janv 2013;121(2):339-50.
19. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 30 août 2012;120(9):1868-76.
20. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 16 avr 2015;125(16):2486-2496; quiz 2586.
21. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 12 juin 2014;123(24):3739-49.
22. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1044-53.

23. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 11 juin 2015;125(24):3711-9.
24. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2003;36(9):1103-10.
25. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber MJ, Carmeli Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2015;21(1):30-4.
26. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2 avr 2016;7(3):280-97.
27. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 1 mai 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
28. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. févr 2007;39(3):173-8.
29. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 1999;29(3):490-4.
30. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. avr 1996;15(4):291-6.
31. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. nov 2007;30 Suppl 1:S51-59.
32. Hrabák J, Chudácková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. *Clin Microbiol Rev*. janv 2013;26(1):103-14.
33. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2005;41(4):435-40.
34. Pépin J, Saheb N, Coulombe M-A, Alary M-E, Corriveau M-P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-

- associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 nov 2005;41(9):1254-60.
35. Park SY, Kang C-I, Joo E-J, Ha YE, Wi YM, Chung DR, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist Larchmt N.* oct 2012;18(5):518-24.
 36. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol.* déc 2014;15(13):e606-619.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol.* nov 2014;21(6):451-8.

Etude réalisée

Epidemiology of bacterial infections during consolidations and late intensification chemotherapies in adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): a study on behalf of GRAALL

Valentine Richez¹, Faezeh Legrand², Fressia Honeynam³, Emmanuelle Tavernier³, Maria Pilar Gallego Hernanz⁴, Thibaut Leguay⁵, Stéphane Lepretre⁶, Karin Bilger⁷, Ana Berceanu⁸, Victoria Cacheux⁹, Yves Chalandon¹⁰, Clara Mariette¹¹, Norbert Ifrah¹², Véronique L'héritier¹³, Nicolas Boissel¹⁴, Pierre-Simon Rohrllich¹, Hervé Dombret¹⁴, Thomas Cluzeau^{1,15}

1. Cote D'azur university, Nice Sophia Antipolis University, Hematology department, CHU of Nice, Nice, France
2. Hematology, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France
3. Hematology, Lucien Neuwirth Cancer Institute, Saint-Priest-en-Jarez, France
4. Hematology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France
5. Hematology, Bordeaux University Hospital, Pessac, France
6. Hematology, Henri Becquerel Anti-Cancer Center, Rouen, France
7. Hematology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France
8. Hematology, Besançon University Hospital, Besançon, France
9. Hematology, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France
10. Division of Hematology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
11. Hematology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France
12. Hematology, Angers University Hospital, Angers, France
13. GRAALL Coordination, Lyon-Sud University Hospital, Pierre-Bénite, France
14. Hematology, Saint-Louis University Hospital, Paris, France
15. INSERM U1065, Mediterranean center of molecular medicine, Nice, France

Running title: Epidemiology of BI in ALL patients

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, bacterial infections, epidemiology, GRAALL

Figures: 1

Tables: 3

Correspondence: Thomas Cluzeau, M.D, Ph.D, CHU of Nice, Hematology department, 151

Route Saint Antoine de Ginestière, 06200 Nice, France

Phone: +33492035841; Fax: +33492035895; Mail: cluzeau.t@chu-nice.fr

ABBREVIATIONS

ALL: acute lymphoblastic leukemia

AML: acute myeloblastic leukemia

BI: bacterial infections

BSIs: bloodstream infections

CVC: central venous catheters

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

ESBLs: extended spectrum beta-lactamases

G-CSF: granulocyte colony stimulating factor

GRAALL: Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

HSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

MDR: multidrug-resistant

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

OS: overall survival

WBC: white blood cell

ABSTRACT

Background. Epidemiology and management of bacterial infections (BI) are well known in patients with acute myeloid leukemia (AML) and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Despite severe neutropenia and prolonged treatment with corticosteroids, BI are little described during chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL). Between May 2006 and April 2014, 787 non Philadelphia ALL adult patients were included in GRAALL-2005 study. We retrospectively reviewed the occurrence of BI during consolidations and late intensification treatments. *Patients and methods.* The GRAALL-2005 study evaluated the impact of high-dose cyclophosphamide in all non Philadelphia ALL and of rituximab in patients with CD20+ B-cell ALL. No recommendation concerning empirical antibiotic strategy during consolidations and late intensification treatments were advised. BI were defined as identification of bacterial pathogens in patients treated during consolidations and late intensification chemotherapies. Microbiologically pathogens, recipients of identification, resistance pattern and management were described for each BI. *Results.* We analyzed 126 BI: 37 (29%) in first consolidation, 22 (17%) in second consolidation, 44 (34%) in late intensification and 29 (23%) in third consolidation. Half of the patients were neutropenic at diagnosis of BI. The most common recipient of BI was bloodstream and 68 (54%) infections of CVC were observed. Gram-positive pathogens were most frequent microbiologically documented infections (52%), with more especially coagulase-negative Staphylococci. 71 (42%) gram-negative organisms with a majority of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* species were observed. Whereas most of patients had not prophylactic therapy (96%), escalation empirical strategy was preferred to de-escalation strategy for 115 (91%) BI using betalactam alone. Excluding staphylococci, only 14 (8%) germs identified were multiple drug resistance (MDR). Most of BI evolved favorably and treatment delays occurred in 95 (75%) without impact on patient's outcome. *Conclusion.* BI epidemiology in ALL patients seemed similar than those described in AML patients or after HSCT. Following ECIL recommendations, most of BI presented a favorable evolution. Empirical monotherapy and no prophylactic treatment were major to decrease emergence of resistant pathogens.

BACKGROUND

Bacterial infections (BI) are a major cause of morbi-mortality in patients with hematological malignancies, especially in acute myeloblastic leukemia (AML) patients and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Isolation of neutropenic patients in single rooms, observance of contact precautions and basic hygiene procedures, use of prophylactic and empirical therapies decreased mortality by BI in patients with hematological malignancies (1). Bloodstream infections (BSIs) are the most frequent microbiologically documented BI (2). In patients experiencing neutropenia, occurrence of BSIs is influenced by risk factors such as mucositis, presence of central venous catheters (CVC), gastrointestinal bacterial colonization, AML, previous antibiotic treatments and prolonged neutropenia and hospital stay (3). During 1960s and 1970s, incidence of gram-negative infections was high in hematology setting. Nevertheless, incidence of gram-positive pathogens increased during mid-1980s and 1990s as a result of extensive use of CVC, early-generation fluoroquinolones prophylaxis and broad-spectrum empirical anti-gram-negative antibacterial therapy (4). Afterwards, coagulase-negative Staphylococci are reported as the most common bacterial etiologic agents isolated from blood cultures but gram-negative enteric pathogens still the major cause of mortality in febrile neutropenic patients (5).

Initiating prophylaxis and broad-spectrum empirical antibacterial therapy results in decreased mortality in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. But use of such therapy has increased the risk of selection of resistant pathogens (6) (7). Fluoroquinolone prophylaxis led emerging fluoroquinolone resistance, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), multidrug-resistant (MDR) *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, and *Clostridium difficile* infections (8) (9). Empirical carbapenem use in patients receiving fluoroquinolone prophylaxis has increased and may increase carbapenem-resistant bacterial infections (10). Moreover, production of one or more extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) is the main resistance mechanism against broad-spectrum penicillins and cephalosporins in enteric gram-negative pathogens (11). In addition, prolonged hospitalizations, intensive care unit stay, severity of illness, healthcare-associated infections, presence of urinary catheter and older age are considered as major risk factors for resistant bacterial infections (12).

ECIL (*European Conference on Infections in Leukemia*) has developed recommendations for the management of BI in hematology patients, particularly for febrile neutropenic patients

with escalation and de-escalation approaches for empirical therapy (13). The choice of empirical antibiotic therapy should depend, first, upon the local bacterial epidemiology and prevalent resistance pattern and secondly on patients-related risk factors for resistant bacterial infections and the severity of the febrile neutropenia episode (14).

In acute lymphoblastic leukemia (ALL), only few data has been published concerning BI during chemotherapy. We retrospectively reviewed the occurrence and consequences of BI during consolidations and late intensification treatments from ALL patients treated in the prospective, randomized and multicenter phase 3 GRAALL-2005 study.

MATERIALS AND METHODS

Patients

From 2006 to 2014, ALL patients treated in the trial setup in 2005 by the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL-2005) were included. This trial was a prospective multicenter randomized phase 3 clinical trial (*ClinicalTrial.gov*: NCT00327678). Patients were eligible for this study if they were 18 to 59 years old and had newly diagnosed ALL. We used this cohort of patients to perform a retrospective study describing epidemiology of BI and empirical antibiotic strategies in non Philadelphia ALL patients. We analyzed during consolidations and late intensification treatments bacterial adverse events of patients enrolled in GRAALL-2005 excluding patients treated in GRAAPH-2005 protocol. Informed consent was obtained from all patients at inclusion.

Bacterial infections

We retrospectively analyzed all databases of adverse events and infections complications. We defined BI as identification of bacterial pathogens in patients treated during consolidations and late intensification chemotherapies. We described microbiologically pathogens, recipients of identification and their resistance pattern for each bacterial situation. We defined a MDR pathogen in case of resistance to at least two antibiotics used in empirical therapy (cephalosporins, carbapenems or piperacillin-tazobactam) or at least three of following antibiotic classes: antipseudomonal penicillins, cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones. We studied clinical presentations, type of CVC, number of fever days, complications and transfer to intensive care unit. For each patient, we analyzed prophylactic or empirical strategy and duration of treatment. Finally, we studied the impact of BI on chemotherapy and outcome of patients.

GRAALL-2005 treatment

The GRAALL-2005 study evaluated the impact of high-dose cyclophosphamide and of rituximab in patients with CD20+ ALL. After inclusion in the GRAALL trial, patients were treated by three different sub-protocols according to their ALL characteristics: GRAALL-2005-B, GRAALL-2005-T and GRAALL-Rituximab-2005 (GRAALL-R-2005) for CD20+ B-ALL. Philadelphia positive ALL were excluded and were treated in GRAAPH-2005. All patients received 7 days of corticosteroids, and then continued for 8 or 14 days, and chemotherapy according to their protocol. In GRAALL-R-2005, patients were randomized to

receive rituximab or not. Only during induction, a broad-spectrum antibiotic treatment effective on gram-negative and positive germs was recommended when the neutrophil count was less than 0.5 G/L. There was no recommendation concerning empirical antibiotic strategy during consolidations and late intensification treatments. Instructions of Pneumocystis prophylaxis was the use of trimethoprim/sulfamethoxazole or pentamidine.

Statistical analysis

Continuous variables are described using median [Interquartile range] (minimum; maximum) and qualitative variables using count and percentage. Non continuous variables were compared using chi square test. Withney test was used for continuous variables. Overall survival (OS) was calculated from the date of HSCT until death or last follow up. OS was assessed by Kaplan Meier method. Statistical analyses were performed with SPSS v.22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Patients

We retrospectively analyzed data from 93 patients from 27 french centers who experienced at least one BI. A total of 126 BI during consolidations and late intensification chemotherapies of GRAALL-2005 study (1.35 episodes per patient) were observed. Patient's characteristics are presented in Table 1; the median age was 37 years (range, 18 to 59 years) with 35% \geq 50 years old. 62% of patients were male and 38% of population studied had comorbidities. 58 patients (62%) had a B-cell ALL, 31 patients (34%) had a T-cell ALL and 4 patients (4%) had an unclassifiable ALL according to EGIL classification.

Characteristics of bacterial infections

We analyzed 126 BI: 37 (29%) during first consolidation, 22 (17%) during second consolidation, 44 (34%) during late intensification and 29 (23%) during third consolidation (Table 2). 52% of patients were neutropenic at BI diagnosis. Most of them used granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). 97% of patients had a CVC and only 14% had a nutritional support. Hyperthermia was described for 79% of BI. Bloodstream was the most common recipient of BI and 68 (54%) infections of CVC were described; next gastrointestinal tract (12%), urinary tract (9%) and mucositis (3%) occurred. 168 bacterial pathogens were identified (1.3 germs per BI) (Table 3). Gram-positive pathogens predominated as the etiology of microbiologically documented infections (52%), more especially coagulase-negative Staphylococci. 71 (42%) gram-negative organisms with most of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* species (83%) were observed. BI needing intensive care were caused by gram-negative pathogens. Only 9 (5%) *Clostridium difficile* infections were described. Four (2%) streptococci germs were diagnosed, only two during cytarabine block, one during cyclophosphamide block and one during late intensification. 13 (8%) enterococci pathogens were analyzed, five (38%) during methotrexate block. High dose of cyclophosphamide and rituximab did not increase BI rate.

Treatment of bacterial infections and outcome

96% of patients had not prophylactic therapy including digestive decontamination. Escalation strategy was preferred to de-escalation strategy for 115 (91%) BI. Betalactam (piperacillin-tazobactam) monotherapy was mainly used. Aminoglycosides were combined to betalactam for all patients needing intensive care treatment. Therapy was escalated for 30 (24%) BI.

Patients received a median number of one antibiotic (range, 0 to 4). Only 56% of infected CVC were removed and 82 % were infected by enteric pathogens. CVC were removed only in case of clinical deterioration for coagulase negative Staphylococci infections. Finally, 89% of staphylococci identified were methicillin-resistant. 30 pathogens (18%) were piperacillin-tazobactam-resistant, 30 (18%) were cephalosporin-resistant, 4 (2%) were carbapenem-resistant and 14 (8%) were MDR with only two ESBLs pathogens described. 13 (10%) BI needed intensive care treatment. Nevertheless, most of BI evolved favorably. Only four (3%) BI justified protocol exclusion of patients secondary to BI. Delays of the following cure occurred in 95 (75%) patients. Median OS was 86 months (range, 78 to 95 months) and was similar to OS observed in all patients reported in GRAALL-2005 protocol (Figure 1). Outcome of gram-negative infections (Enterobacteriaceae and Pseudomonas) was not significant different between outcomes of staphylococci infections.

DISCUSSION

Most of data concerning epidemiology and management of BI were described for patients with AML and after HSCT. We retrospectively analyzed 126 BI in 93 patients treated for ALL in GRAALL-2005 study during consolidations and late intensification chemotherapies. 37 (29%) BI were described during first consolidation, 22 (17%) BI during second consolidation, 44 (34%) during late intensification and 29 (23%) BI during third consolidation. Bloodstream was the most common recipient described and 68 (54%) infections of CVC were analyzed. Our data confirmed that in patients experiencing neutropenia, the presence of CVC and mucositis witch might result in seeding of residing microorganisms of gastrointestinal system into bloodstream, enhancing occurrence of BSIs (3) (15). We also described 168 bacterial pathogens. We confirmed that epidemiology of BI in neutropenic patients treated with CVC was predominated by gram-positive pathogens; more especially by coagulase-negative Staphylococci (4) (16). Gram-negative infections were dominated by two digestive pathogens like Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Most of BI needed intensive care were caused by gram-negative pathogens therefore we confirmed that gram-negative enteric pathogens still the major cause of morbi-mortality in febrile neutropenic patients (5). However, we retrospectively analyzed data of patients selected, which bacterial adverse where declared and pathogens microbiologically identified. Majority of enterococci infections occurred during high dose of methotrexate witch break down mucosal barriers and promote digestive pathogens emergence (17). We suggest that empirical strategy associating betalactam and vancomycin during methotrexate block could decrease incidence of enterococci infections.

Adding rituximab to the ALL chemotherapy protocol improved the outcome for adults patients with CD20-positive non Philadelphia ALL treated in GRAALL-R-2005 (18). Despite rituximab causes lymphocyte depletion, adding rituximab did not increased BI rate. However most of data missed and patients were selected. Moreover, longer follow up could be necessary to evaluate the bacterial impact of lymphocyte depletion.

In GRAALL-2005 protocol, there was no recommendation concerning empirical antibiotic strategy during consolidations ant late intensification treatments. We confirmed that majority of centers followed ECIL recommendations with no use of prophylactic therapy and prescription of escalation strategy in monotherapy for majority of patients without clinical deterioration (13) (19). Treatment was escalated to an antibiotic or a combination with a

broader spectrum for 30 (24%) BI and most of BI presented a favorable evolution. Excluding staphylococci, only 14 (8%) germs identified where MDR. We confirmed than no use of prophylactic therapy and escalation empirical strategy with monotherapy lead to protect resistance of pathogens according to ECIL challenge (12). Most of staphylococci identified were methicillin-resistant; however, infections were selected with exclusion of colonization. CVC were removed only in case of clinical deterioration, *Staphylococcus aureus* and enteric infections as describes in guidelines (20).

In our retrospective data, most of BI delayed following cure challenging dose intensity of pediatric-inspired therapy like GRAALL-2005 protocol (21). However, patients studied had an overall survival similar as population included in GRAALL-2005 protocol. Consolidations and late intensification promoted BI without impact on outcome of patients. Our retrospective study confirmed feasibility of pediatric-inspired protocols in treatment of adult ALL patients.

CONCLUSION

To conclude, epidemiology of BI in ALL patients seems to be similar as infections described in patients with AML or HSCT. Most of BI presented a favorable evolution following ECIL recommendations. Empirical therapy in monotherapy and no use of prophylactic treatment are important to decrease emergence of pathogens.

ACKNOWLEDGMENTS

Danielle Ragonneau, Lenaig Le Leclech, Caroline Bonmati, Felipe Suarez, Martine Escoffre-Barbe, Celine Philippon, Mario Ojeda-Urbe and Severine Lissandre for their contribution to the study.

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS

V.R collected the data; F.L, F.H, E.T, M.H, T.L, S.L, K.B, A.B, V.C, Y.C, C.M, N.I, V.L, N.B, PS.R and H.D edited the manuscript; V.R and T.C wrote the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

All authors have nothing to disclose

REFERENCES

1. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber MJ, Carmeli Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2015;21(1):30-4.
2. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2 avr 2016;7(3):280-97.
3. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. févr 2007;39(3):173-8.
4. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 1999;29(3):490-4.
5. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. nov 2007;30 Suppl 1:S51-59.
6. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis*. févr 2013;1(1):37-43.
7. Mebis J, Goossens H, Berneman ZN. Antibiotic management of febrile neutropenia: current developments and future directions. *J Chemother Florence Italy*. févr 2010;22(1):5-12.
8. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2005;41(4):435-40.
9. Pépin J, Saheb N, Coulombe M-A, Alary M-E, Corriveau M-P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2005;41(9):1254-60.
10. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer*. 15 févr 2010;116(4):967-73.
11. Park SY, Kang C-I, Joo E-J, Ha YE, Wi YM, Chung DR, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist Larchmt N*. oct 2012;18(5):518-24.
12. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol*. déc 2014;15(13):e606-619.

13. 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.
14. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol*. nov 2014;21(6):451-8.
15. 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.
16. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. avr 1996;15(4):291-6.
17. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence*. 2 avr 2016;7(3):252-66.
18. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1044-53.
19. 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.
20. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 nov 2012;10(11):1412-45.
21. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):911-8.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.

Characteristics	Number of patients n=93
Median age (range), years	37 (18-59)
Sex (%)	
Men	57 (62)
Women	36 (38)
Comorbidities (%)	
No	57 (62)
Yes	36 (38)
ALL diagnosis* (%)	
B-cell ALL	58 (62)
T-cell ALL	34 (34)
Unclassifiable ALL	1 (4)
High WBC B/T** (%)	
No	47 (81) / 19 (56)
Yes	11 (19) / 15 (44)
CNS involvement*** (%)	
No	90 (97)
Yes	3 (3)
Cytogenetic features (%)	
t(4;11)(q21;23) / MLL-AFF1	6 (7)
Complex	14 (15)
Hypodiploidy	4 (4)
Complex + hypodiploidy	13 (14)
Others	56 (60)
Randomization (%)	
Standard	38 (40)
HyperC****	55 (60)
Rituximab randomization (%)	
No	82 (88)
Yes	11 (12)

*Diagnosis of ALL was according to EGIL classification.

** High white blood cell (WBC) was defined as $WBC \geq 30 \times 10^9$ /liter for B-cell ALL and as $WBC \geq 100 \times 10^9$ /liter for T-cell ALL.

***CNS denotes central nervous system.

****HyperC is randomized treatment with hyperfractionated cyclophosphamide during induction and late intensification.

Table 2. Characteristics of the Bacterial Infections at Baseline.

	Consolidation 1 n=37 (%)	Consolidation 2 n=22 (%)	Late intensification n=44 (%)	Consolidation 3 n=29 (%)
Treatment : Cytarabine block	15 (40)	9 (41)		17 (59)
Methotrexate block	15 (40)	9 (41)		10 (34)
Cyclophosphamide block	7 (20)	4 (18)		2 (7)
Fever : No	10 (27)	8 (36)	12 (37)	3 (10)
Yes	27 (73)	14 (64)	32 (73)	26 (90)
Neutropenic patient : No	20 (57)	14 (64)	21 (48)	11 (38)
Yes	17 (46)	8 (36)	23 (52)	18 (62)
Prophylactic therapy: No	35 (95)	19 (86)	41 (93)	26 (90)
Yes	2 (5)	3 (14)	3 (7)	3 (10)
Empirical therapy: Escalation strategy	30 (81)	21 (95)	38 (86)	26 (90)
De-escalation strategy	5 (14)	1 (5)	4 (10)	2 (7)
Others	2 (5)	0 (0)	2 (4)	1 (3)
Recipient of BI: CVC*	18 (49)	11 (50)	25 (57)	14 (48)
Urinary tract	2 (5)	2 (9)	5 (11)	2 (7)
Gastrointestinal tract	7 (19)	4 (18)	3 (7)	1 (3)
Mucositis	2 (5)	0 (100)	0 (100)	2 (7)
Others	8 (22)	5 (23)	11 (25)	10 (35)
Bloodstream infection : No	5 (14)	2 (9)	2 (5)	0 (0)
Yes	32 (86)	20 (91)	42 (95)	29 (100)
Intensive care treatment: No	30 (81)	22 (100)	41 (93)	26 (90)
Yes	7 (19)	0 (0)	3 (7)	3 (10)
Favorable outcome: No	0 (0)	2 (9)	1 (2)	1 (3)
Yes	37 (100)	20 (91)	43 (98)	28 (97)
Following cure delayed: No	8 (22)	7 (32)	13 (26)	9 (31)
Yes	29 (78)	15 (68)	31 (74)	20 (69)

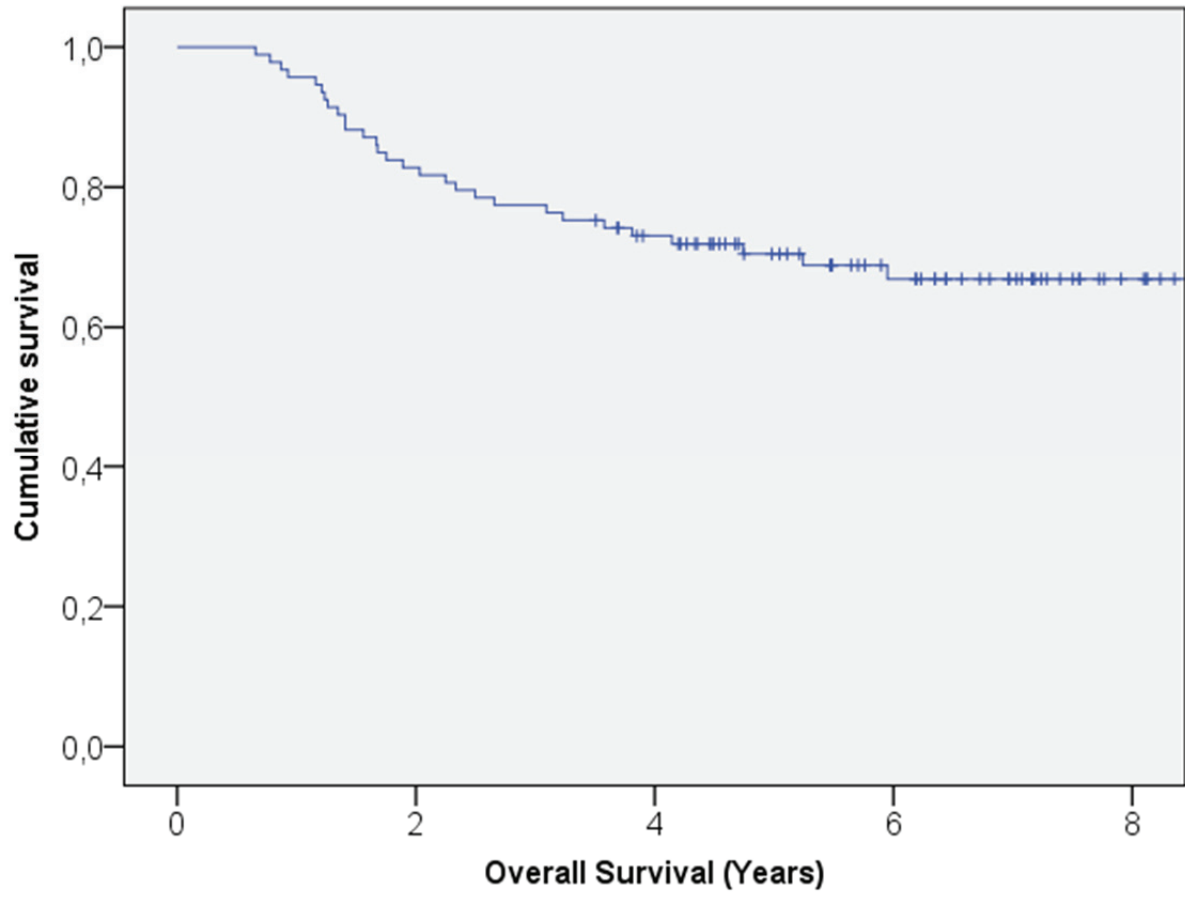
*CVC : central venous catheters.

Table 3. Characteristics of the Pathogens at Baseline.

	Consolidation 1 n=37 (%)	Consolidation 2 n=22 (%)	Late intensification n=44 (%)	Consolidation 3 n=29 (%)
Gram-negative pathogens	27 (51)	11 (38)	18 (33)	15 (47)
Gram-positive pathogens	23 (43)	14 (48)	35 (65)	16 (50)
Others	3(6)	4 (14)	1 (2)	1 (3)
Enterobacteriaceae	17 (31)	5 (17)	14 (26)	11 (34)
Pseudomonas	6 (11)	2 (7)	3 (6)	1 (3)
Clostridium difficile	3 (6)	4 (14)	1 (2)	1 (3)
Staphylococcus	15 (29)	8 (28)	28 (52)	13 (41)
Enterococcus	6 (11)	2 (7)	4 (8)	1 (3)
Streptococcus	3 (6)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Acinetobacter	2 (4)	3 (10)	1 (2)	1 (3)
Others	1 (2)	5 (17)	2 (4)	4 (13)
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	11 (73)	3 (38)	21 (75)	11 (85)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (7)	2 (24)	3 (11)	2 (15)
Others	3 (20)	3 (38)	4 (14)	0 (0)
Resistance: Piperacillin-tazobactam R*	10 (26)	5 (24)	8 (31)	7 (37)
Cephalosporin R*	13 (34)	6 (29)	6 (23)	5 (26)
Carbapenem R*	1 (3)	0 (0)	2 (8)	1 (5)
MDR**	5 (13)	4 (19)	3 (12)	2 (10)
Staphylococcus methicillin R*: No	0 (0)	2 (25)	4 (14)	1 (8)
Yes	15 (0)	6 (75)	24 (86)	12 (92)

*R: resistant; MDR: multidrug-resistant.

Figure 1. Kaplan-Meier plot of overall survival of study population.



Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort. Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.