



HAL
open science

Early de-escalation of the empirical antibiotic in high-risk febrile neutropenia with bloodstream infection: a retrospective study

Mathieu Simonet

► To cite this version:

Mathieu Simonet. Early de-escalation of the empirical antibiotic in high-risk febrile neutropenia with bloodstream infection: a retrospective study. Human health and pathology. 2021. dumas-03355728

HAL Id: dumas-03355728

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03355728>

Submitted on 28 Sep 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**EARLY DE-ESCALATION OF THE EMPIRICAL ANTIBIOTIC IN HIGH-RISK
FEBRILE NEUTROPENIA WITH BLOODSTREAM INFECTION: A
RETROSPECTIVE STUDY**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE,
DIPLÔME D'ÉTAT

SPÉCIALITÉ :

MÉDECINE INTERNE

Par Mr. Mathieu SIMONET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 17/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury

- M. le Pr. Olivier EPAULARD

Membres :

- Mme le Dr. Patricia PAVESE (directrice de thèse)
- Mme le Pr. Florence ADER
- M. le Dr. Martin CARRE
- M. le Dr. Yvan CASPAR

*L'UFR de médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation
aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à
leurs auteurs.*

Remerciements

J'aimerais remercier en ces quelques lignes toutes les personnes qui m'ont accompagnées jusque-ici, depuis plus ou moins longtemps, et que j'ai eu la chance de croiser durant ces quelques années d'étude, qui sont passées relativement vite grâce à vous !

Aux membres du jury

Pr Olivier EPAULARD, merci pour votre accompagnement durant ces années d'études, qui a commencé dès la 2^e année pour m'apprendre l'examen clinique d'un malade lors du monitorat.

Dr Patricia PAVESE, je te remercie pour ton apprentissage durant ces années d'internat, ainsi que de m'avoir permis de travailler sur ce sujet avec toi.

Dr Martin CARRE, merci d'avoir accepté d'être dans ce jury, merci pour ce semestre passé ensemble que j'ai vraiment apprécié, et où j'ai beaucoup appris en travaillant avec toi, pour ton humanité, ta disponibilité, et parce qu'on aura quand même bien rigolé !

Dr Yvan CASPAR, merci pour ta disponibilité et ta pédagogie durant mon semestre au laboratoire.

Pr Florence ADER, merci d'avoir accepté d'être dans ce jury, c'est un grand plaisir pour moi, et merci pour votre investissement dans la formation des internes avec votre entrain et votre pédagogie toujours très appréciés.

A mes maîtres

Dr Annick BOSSERAY, merci pour votre formation durant ces années d'étude qui a commencée dès le début de mon externat, pour la rigueur que vous m'avez enseignée, votre accompagnement, et de m'avoir donné la motivation et l'envie de faire ce que je fais aujourd'hui.

Dr Barbara COLOMBE, merci pour ta gentillesse et ton apprentissage, toi aussi qui m'as connu depuis l'externat, c'est toujours un réel plaisir de passer du temps avec toi, que ça soit au travail, ou à faire des photoshoot au bord de l'Isère. Ce CHUGA a besoin de plus de médecins comme toi.

Dr Maxime LUGOSI, merci pour ta pédagogie, ton accessibilité, ton sourire rayonnant dès le staff du matin, pour ces discussions toujours très intéressantes, sur la médecine, ou sur n'importe quoi, au cours d'une CV un peu trop longue ou d'une garde en ensemble. Je me souviens pendant une de nos gardes en réa que l'externe que tu

avais impressionné (à défaut de le faire pleurer) m'a dit que je lui faisais penser à toi et que je serai un médecin aussi bon et pédagogue que toi plus tard. Je pense que ce petit fayot voulait juste ne pas se faire réveiller pendant la nuit, mais s'il a seulement en partie raison j'aurai réussi ma carrière.

Dr Anne THIEBAUT et Claude-Eric BULABOIS, merci pour ce semestre passé avec vous, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Dr Florian TERREC, merci pour ton apprentissage qui a commencé dès le début de ton internat, et qui s'est transformé en de nombreuses rencontres escalade / bière.

A l'équipe d'Annecy : les Dr Virginie VISTRAT, Violaine TOLSMA, Mylène MAILLET, Cécile JANSSEN, Emilie PIET, Alice BEREZNE, Antoine BAUDET, Chafika MORATI, Aldric MANUEL, pour votre bienveillance, votre bonne humeur, votre apprentissage qui m'ont donné l'envie de vous retrouver dès la fin de cet internat, à très vite ! Et un mot pour cheffe Rica, une cadre unique en son genre que je suis bien déçu de ne pas retrouver (malgré sa tentative d'assassinat).

Pr Jean-Michel MOLINA, merci de d'avoir accepté ma demande de stage dans votre service pour ce dernier semestre, merci à vous et à toute l'équipe de Lariboisière et de Saint-Louis pour votre accueil et votre formation.

Dr Marion LE MARECHAL, merci de ton aide et de tes conseils durant ce travail.

A ma famille

mes parents, pour m'avoir soutenu dans toutes circonstances, parce que ça a pas du toujours être facile, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours supporté malgré tout.

mes frères Guillaume et Flavien, pour avoir enduré toutes ces punitions communes (la clef wifi a encore disparu?), pour cette entraide toujours présente même à distance (que ça soit l'organisation des courses de Noël, mes problèmes informatiques, ou pour m'aider à trouver mon numéro de sécurité social dans la queue pour me faire vacciner), et à **Marielle**, ma belle-sœur préférée, toujours partante pour pousser la rando un peu plus loin

mes cousins Adam, Lina et Clément, pour toutes ces vacances passées ensemble à Antibes ou ailleurs (pour une initiation au retourné de catamaran, les battles en pédalo au-dessus des méduses ou à la pétanque), pour les dégâts causés pendant les cache-cache dans le noir pour halloween, pour les talents de chanteuse de ma cousine préférée (ce petit bonhomme..)

mes grands-parents, Mamie Paule, merci pour ta gentillesse et ton soutien inconditionnel, pour faire l'effort de me cuisiner du foie quand je viens te voir, **Papi Simon**, pour ton sourire toujours présent et tes tours de magie

A ceux partis trop tôt, **Mémé Francine**, pour ton sourire et ta bonne humeur à toute épreuve, **Papi Guy**, pour toutes ces soirées enfant à regarder des films d'horreur traumatisants, **Mamie Wanda**, pour ces expressions bien à toi qui ont toujours su nous faire rire.

Odile, Fred et Lolo, merci de m'avoir accueilli dans votre famille à bras ouverts.

A Marie, merci de penser à ouvrir la boîte aux lettres, de me faire penser à regarder mon compte bancaire, pour cette complicité partagée, tous ces moments plus ou moins faciles (début d'internat/2e D4) où on a toujours su se soutenir. Après ces nombreuses années à vivre ensemble, on commence les prochaines années séparés, mais ce n'est que le début de notre chemin.

Aux Grenoblois

Antoine, complexe de résumer presque 10 ans d'amitié en quelques lignes, merci d'avoir toujours été présent, pour ton écoute précieuse sans jugement, pour cette complicité et ces fous rires (c'est quoi ça ?), tous ces vendredi aprèm de D3 qu'on préférerait passer à l'appart plutôt qu'en conf, pour essayer de m'apprendre à me poser, et tous ces souvenirs des Pubes en vacances avec **Inès** : des cours de surfs à Lacanau aux nombreuses boîtes de Budapest !

Renaut (BB), Il en aura fallu du temps dans la même classe pour qu'on finisse par se découvrir en médecine, je regrette juste de pas l'avoir fait plus tôt ! Pour toutes ces engueulades sur LOL (mid or feed), m'avoir appris à gérer ma claustrophobie dans un ascenseur en panne, la chir vasc (comme une chaussette), ces soirées au pti bal qui finissaient à 2 au lieu de réviser ce p**** de concours (parfois avec un manque de limite, comme la veille du CCB), ces révisions intenses (pendant lesquelles tu as doublé ma facture d'eau), merci pour ton soutien et cette amitié précieuse. Vous allez me manquer avec **Léa**, tellement hâte de voir le nouveau fils Renaut.

Blandine, une grande sage m'a dit un jour "on a jamais vu une thèse qui se finissait pas", elle avait raison (même si j'en ai pas mal douté !). Merci à toi didine pour cette philosophie, nos discussions beaucoup trop prolongées (pauvre dame d'orange). Ces randos ou bivouac à 2 à dormir à même le sol, à se perdre un peu trop souvent, ces

innombrables soirées à refaire le monde avec une bière ou à danser jusqu'au bout de la nuit (ou de la journée pour la raclette en repos de garde). Malgré la distance on trouve toujours le temps pour un appel (pendant un footing, sous la douche, sur le trajet de l'école, dans les toilettes du boulot), j'espère que c'est pas près de changer ! J'attends la suite des révélations avec impatience.. En attendant je peux enfin remercier **César** pour l'auberge de Pise !

Babine, une de mes premières rencontres en P2, merci pour ta sérénité qui résiste à toute épreuve (sauf en réservant les mauvais billets ou en cas de rattrapage), merci pour tous les dossiers enregistrés dans mon téléphone (messe de paque, concert de piano, retour de soirée en rondade, what did you expect ?), pour tous ces levés de soleil en vacances (quand ça finit pas en bataille de pâte), hâte de vous rejoindre à Annecy avec **Romain** pour de nouvelles péripéties (type traversée de rivière à ski)

Clém, aussi douce que folle, merci pour ton oreille attentive toujours présente en cas de besoin, pour ces soirées champagne au vertiti tous les 2, et tous ces moments à mettre le boxon avec toi (madame mes affaires ! C'est Gilbert Montagné au volant ? ça se gâte !)

Robinou, merci de m'avoir appris ce qu'était un double, pour les nombreux hébergements, ces soirées de qualité au Phenix

Marouard, petit poney, merci pour toutes ces traquenards, ces soirées très intelligentes durant l'externat (soirée déguisée au SAU), pour décompresser après (ou avant) chaque exam

Lucie, merci pour cette belle rencontre (de l'hébergement au WED, au retour de soirée en caddie et aux sorties skis de rando), et surtout de nous avoir supportés durant toutes ces vacances ensemble !

Malik & Chloé, pour toutes ces soirées healthy food (raclette ou tartiflette), ces week-end rando (et ces soirées feed avec heimer)

A tous ceux rencontrés durant mon internat :

Kévin, mon pareunos pour ces 6 mois de dur labeur à la capitale, sans qui ce dernier semestre aurait clairement pas eu la même gueule ! Merci de m'avoir motivé à continuer à creuser mon déficit, d'avoir nourri le poisson, d'avoir supporté mes ronflements, de m'avoir soutenu avant ce rendu de thèse et merci de te préparer à continuer à me soutenir avant le rendu de mémoire d'ailleurs, mais surtout merci d'être toujours là quand il faut décompresser ! (Et merci d'être allé chercher le ventilateur durant cette -presque- dernière soirée de rédaction de thèse étouffante !)

Clémentin, pour cet internat où on aura passé pas mal de temps ensemble (au boulot comme en dehors), du début compliqué en terme d'horaire (soirées courriers) ou de relations sociales, aux nombreuses soirées pour décompresser de tout ça (ton initiation au pti bal), aux aller-retour tonus-dégustation de vin à Strass' (comme dirait le mulhousien), pour m'aider à vider les verres quand ça déborde sur mon balcon, m'avoir appris à allumer un feu, pour toutes ces randonnées plus ou moins facile, et l'organisation de ces vacances trek qui restent d'excellent souvenirs.

Antoine Alphonse, merci de m'avoir soutenu pour ma 1^e fois à l'EFS, pour ces footings/discussion le soir, pour ces repas dominicaux avec dégustation moscow mule, pour avoir essayé de te mettre à l'escalade même si tu voyais pas les prises (hâte de te retrouver à Annecy pour pouvoir continuer à insister!)

Mes colloc d'Annecy, j'ai passé un de mes meilleurs semestre en votre compagnie, **Nathan** notre papa de la colloc (quand je pense qu'il y a "quelques années" je t'aidais à faire tes observ péda entre 2 parties de LOL), **Kiki** tous ces moments passés tous les 2 en rando ou affalé dans le canap pendant que les autres étaient.. où déjà ? (je la met où la gold ?), **Juju** notre cagette au grand cœur (on l'aura poncé ce foyer, parfois à 2, rarement à beaucoup plus.. quand tu ponçais pas le canap), on aura sacrément rigolé les bébés, tellement hâte de fêter notre prochaine retrouvaille à Megèèève !

Schach, une rencontre tardive mais on a su vite rattraper le retard ! Pour tous ces matchs de volley loupés, ces WE de rigolade à Paris ou à Marseille (à écouter du Acid arab)

Hugo, rarement vu quelqu'un d'aussi peu résistant au traquenard (et c'est pour ça qu'on t'adore), merci d'être toujours partant que ça soit pour aller courir, grimper, *bitcher* et toujours pour l'apéro ! **Jules**, mon chonchonneur préféré, même si toi il faut parfois te secouer pour te motiver, je regrette jamais d'avoir insisté ! pour ces WE et soirées mémorables (Nimes, Delta ou sur le port de Marseille)

Antoine SAUT, pour ces nombreuses garde ensemble (heureux hasard), pour toutes ces sorties escalade (où j'ai finalement appris à faire un nœud), soirées lait ou bière (ah non désolé plus pour toi), j'espère qu'on va réussir à se la faire cette colloc au prochain semestre !

Alice et Alizé, notre amitié clandestine qui a débuté avec une sombre histoire de porte et au début d'une petite pandémie, **Alice** pour ta bonne humeur omniprésente (même en cas d'AVC/migraine), **Alizé**, toujours motivé pour une bastille/escalier ou pour une bière

Cécile, merci de m'avoir laissé ma chance, après ces efforts j'ai enfin pu élargir mon horizon musical pour écouter du Ava max avec toi

Jeff, merci de m'attendre au bar en face de l'hôpital pendant 2 heures le vendredi soir, et surtout de m'avoir fait découvrir vroum vroum (le hit de l'été), content d'avoir enfin découvert l'adorable **Hélène** (dont l'existence était suspecte jusqu'à peu)

Laureen, Max, Luce, Alex, pour ces soirées déjantées durant mes quelques squattages à la colloc

Aux collègues co-internes/infirmiers/NDS

L'équipe du 3eC, Chlocho notre maman en ce début d'internat, **Clémentin** nos soirées courriers/pti bal, **Nejma**, une assistante sociale unique, qui m'aura suivi tout le long de cet internat, toujours un plaisir ces petites pauses au soleil sur le parvis.

L'équipe de néphro, Thony, la rencontre des 3 loubards (soirée ti' punch yahourt), **Clémentin** merci de m'avoir refilé toutes tes astreintes avec S***, **Catoche, Louis** et **Thomas** pour ta bonne humeur et ta disponibilité très appréciée ce semestre.

Le semestre à Voiron, merci à **Estelle** d'avoir égayé ces 6 mois (et pour ce gâteau d'anniversaire pour Clémentin), merci **Clémentin** de t'être mis à l'escalade avec moi (avant de m'abandonner lâchement)

Les co-internes d'hémato, Fabien pour ces soirées escalade/bière, **Lucile** (pour montrer les dossiers de soirées internat aux senior), **Nico**, pour cet incroyable maniement de stylo

La fine équipe d'infectio, Beubeu (pour ces nombreuses bières et footing partagés), **Mathou** (pour avoir travaillé avec moi sur cette nouvelle nomenclature d'antibiothérapie, et ces bons vieux critères de Duck), **Juju** (le début d'une belle amitié), **Toto** (pour nous avoir appris la PPP), **Clémentin & Antoine** (parce qu'on adore travailler ensemble, merci pour ces soirées croix de chamrousse après le boulot)

Les potos d'Annecy, Jules & Hugo pour ces nombreux apéro/cookie/veyrier/lac, **Thao** (le monstre qu'on a créé)

L'équipe du 3eA, merci à toute **l'équipe paramédicale** au top, et aux **co internes** exceptionnels pour ce début de coco, **Antoine**, ce semestre studieux pour toi où tu refusais de jouer à jour/nuit à distance, **Alice**, nos pauses petit déj (pendant le staff), **Théo**, notre infirmière préférée **Alizée**, référente sondage (merci pour ces nombreux staff), **Nico**, notre assistant préféré, merci pour ton apprentissage et ton calme (sauf parfois le soir), on avait bien mal au CHU mais on aura bien rigolé !

Les co-internes de Réa, les 3 compères **Kevin, Dr Guenoud et le petit Wheinard** grâce à qui les pauses repas étaient bien plus appréciées, sans oublier **Moumouille & Méloche** que j'ai hâte de retrouver à Annecy), **Léa, Alice, Guillaume, Fabien**

Merci à Giang pour ce semestre au laboratoire, ta bonne humeur et ton enthousiasme.

A l'équipe de Lariboisière Eloïse, Pierre et Marie que j'aurais bien aimé côtoyer plus longtemps, et **aux co-internes de Saint-Louis**, merci de m'avoir accueilli dans votre ville hostile malgré votre patois étrange, pour ces verres hebdomadaires, et pour m'avoir supporté cette dernière semaine de thèse, pour cette ambiance toujours positive dans notre magnifique bureau de F3, **Antoine** (même si t'avais rarement la permission pour plus de 20mn pour l'apéro.. J'attends ta visite à Annecy !), **Loïc** (qu'est-ce qu'on à la ? une petite biopsie ?), **Pierre** (je suis fier que tu aies réussi à retenir mon prénom vu tes difficultés..), **Chloé** (toujours là pour bitcher) **Alexis** (sauvé par la distance, toujours frais les lendemain des apéro) et **Leila**.

A tous les co-internes de médecine interne et d'infectieux, pour ces congrès pleins d'apprentissage, ces séminaires Jacques Ninet toujours en de très bonnes compagnies, à **Salomé, Sophie, Nico, Olivier** (merci pour ta relecture de dernière minute !), **Adrien, Orlane, Lauriane, Grégoire**.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Mis à jour le 4 septembre 2020

Page 1 sur 4

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

Mis à jour le 4 septembre 2020

Page 2 sur 4

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

Mis à jour le 4 septembre 2020

Page 3 sur 4

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Abbreviations

ANC: absolute neutrophil count

ASP: Antibiotic Stewardship Program

BSI: Bloodstream Infection

CDI: Clinical documented Infection

CNS: Coagulase-negative staphylococcus

DOT: Days Of Therapy

ECIL-4: European Conference on Infections in Leukaemia-4

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase

FUO: Fever of unknown origin

GNB: Gram negative Bacteria

GVHD: Graft versus host disease

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation

ICU: Intensive care unit

IDS: Infectious Disease Specialist

MDI: Microbiologically documented infection

MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Résumé

Introduction : Les infections sont la principale cause de morbi-mortalité en hématologie. Une fièvre survient dans plus de 80% des neutropénies fébriles à haut risque et nécessite une antibiothérapie immédiate à large spectre. Les recommandations de l'European Conference on Infections in Leukaemia préconisent de réaliser une désescalade adaptée au germe identifié avec la molécule au spectre le plus étroit. Cependant elles ne sont pas souvent suivies par les cliniciens et les programmes de bon usage de l'antibiothérapie sont rarement instaurés en hématologie. Notre objectif est d'évaluer le taux de désescalade à 96 heures d'une bactériémie dans un service d'hématologie et de mesurer l'impact de la mise en place d'un programme instauré début 2019 concernant l'innocuité de la désescalade et la consommation d'antibiotiques.

Méthode : Tous les patients avec une hémoculture positive prélevée dans le service de soins intensifs d'hématologie du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019 ont été inclus rétrospectivement. La désescalade était définie soit par l'arrêt d'une bithérapie, soit par la modification de l'antibiothérapie pour une molécule à spectre plus étroit.

Résultats : 135 bactériémies ont été analysées, parmi elles 110 (81%) survenaient chez des patients qui étaient neutropéniques lors de la désescalade. Les causes les plus fréquentes de neutropénies étaient un conditionnement d'allogreffe (n= 44, 33%), une chimiothérapie d'induction (n= 32, 24%), un conditionnement d'autogreffe pour myélome ou lymphome (n= 21, 16%). La désescalade était réalisée dans 22% (n= 30) des patients, comprenant 16% (n= 18/110) des patients neutropéniques. Elle était considérée optimale dans 83% (n=25/30), correspondant à 100% (n= 12/12) et 72% (n=13/18) respectivement pour les patients non-neutropéniques et neutropéniques. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les complications chez les patients avec désescalade : une récurrence fébrile apparaissait dans 27%

(n= 8/30) et 28% (n= 29/105) respectivement pour les patients avec et sans désescalade ($p= 1$). Une nouvelle bactériémie survenait dans respectivement 3% (n=1 /30) et 8% (n= 8/105) des patients avec et sans désescalade ($p= 0.25$). Les complications cliniques dans les 7 jours nécessitant un transfert en réanimation survenaient dans 10% (n= 3/30) des patients avec désescalade et 3% (n=3/105) des patients sans, la désescalade n'étant pas en cause des complications. Aucune différence concernant le ratio de désescalade a été mise en évidence entre 2018 (22%, n= 17/79) et 2019 (23%, n= 13/56). En cas de désescalade pour les patients neutropéniques, elle était décelée optimale respectivement dans 60% (n= 6/10) et 88% (n=7/8) des cas en 2018 et 2019. La durée moyenne et l'écart interquartile de la prescription d'antibiotique pour la bactériémie en jours de traitement était respectivement de 15 [12-23] et 13 [10-19] ($p= 0.33$) en 2018 et 2019. La moyenne et déviation standard en jour de traitement pour les carbapénèmes était respectivement de 4,9 (9,7) et 3,7 (6,3) en 2018 et 2019 ($p = 0,88$).

Conclusion : La désescalade est donc possible et sûre pour certains patients neutropéniques fébrile à haut risque sélectionnés, particulièrement en cas d'apyrexie et d'absence de foyer infectieux, comprenant le moindre signe digestif ou une mucite de grade 3 ou 4. Le partage de la culture entre infectiologue et hématologue permet d'envisager plus sereinement cette désescalade mais c'est un travail de longue haleine et les changements d'habitude de prescription ne peuvent pas être brutaux.

Abstract

Introduction: Infections are the main cause of morbidity and mortality for hematological patients. Fever will occur in above 80% of the high-risk neutropenia episodes and require immediate broad-spectrum antibiotics. European Conference on Infections in Leukaemia-4 (ECIL-4) recommendations advocate to realize a de-escalation “according to the organism identified using narrower-spectrum agents”. However, they are usually not applied by clinicians and antibiotic stewardship programs (ASP) in hematology are not often implemented.

The objectives of our study were to evaluate the rate of de-escalation within 96 hours after bacteremia in a hematological unit and to measure the impact of an ASP, implemented at the beginning of 2019, regarding the safety of de-escalation and antibiotic consumption.

Patients and method: Every patient with positive blood culture sampled in the Department of Hematologic Intensive Care Unit from January 1st 2018 to December 31st 2019 was retrospectively included. De-escalation was defined either by discontinuation of one of the antibiotics in case of combination (e.g., anti-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotic) or by switching for an antibiotic with a narrower spectrum of activity.

Results: 135 bacteremia were analyzed, among them 110 (81%) corresponded to neutropenic patients at the time of de-escalation. The most frequent causes of neutropenia were hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) conditioning regimens (n=44, 33%), induction chemotherapy (n= 32, 24%) and autologous HSCT conditioning regimens, for myeloma or lymphoma (n = 21, 16%). De-escalation was carried out for 22% (n= 30) of the patients, including 16% (n= 18/110) of the neutropenic patients. The de-escalation was considered optimal in 83% (n= 25/30), corresponding to 100% (n= 12/12) and 72% (n= 13/18), respectively of the non-

neutropenic and neutropenic patients. There was no statistical difference regarding complications for patients who underwent de-escalation: recurrence of fever occurred in 27% (n= 8/30) and 28% (n= 29/105) respectively for patients with and without de-escalation (p = 1). A new episode of bacteremia occurred in respectively 3% (n=1/30) and 8% (n= 8/105) of the patients with and without de-escalation (p = 0.25). Clinical deterioration within seven days of bacteremia required intensive care unit (ICU) admission for 10% (n= 3/30) of the patients with de-escalation and 3% (n= 3/105) of the patients without de-escalation, the de-escalation was not the cause of the complication. No difference concerning the ratio of de-escalation was observed between 2018 (22%, n= 17/79) and 2019 (23%, n= 13/56) (p = 0,981). When realized, the de-escalation for neutropenic patients was classified as optimal for respectively 60% (n= 6/10) and 88% (n= 7/8) patients in 2018 and 2019. The median duration and interquartile range of the antibiotic prescription for the bacteremia in days of therapy (DOT) were respectively 15 [12-23] and 13 [10-19] (p = 0,33) in 2018 and 2019. The average and standard deviation of DOT for carbapenem were respectively 4,9 (9,7) and 3,7 (6,3) in 2018 and 2019 (p = 0,88).

Conclusion De-escalation for high-risk febrile neutropenia with BSI is possible and safe for selected patients under certain conditions, especially fever regression and the absence of focal infection, including any digestive symptoms and stage 3 or 4 mucositis. The common work between hematologists and Infectious disease specialist (IDS) provides a more regulated de-escalation but sustained attempts are required and drastic changes in prescription cannot be expected so quickly.

EARLY DE-ESCALATION OF THE EMPIRICAL ANTIBIOTIC IN HIGH-RISK FEBRILE NEUTROPENIA WITH BLOODSTREAM INFECTION: A RETROSPECTIVE STUDY

Introduction

Infections are the main cause of morbidity and mortality in hematological patients^{1,2}, because of altered immune response due to both underlying disease and very immunosuppressive treatments. These infections occur mainly during chemotherapy-induced neutropenia.

Fever will occur in above 80% of the high-risk neutropenia episodes³⁻⁵. Infections are responsible for 2 out of 3 deaths during an induction chemotherapy in patients treated for acute leukemia, and are among the main causes of intensive care unit (ICU) admissions^{4,6}. Risk factors for ICU admission consecutively to febrile neutropenia are polymicrobial bloodstream infections (BSI) and an inappropriate empirical antibiotic treatment⁷.

BSI represent 27-36% of febrile neutropenia^{7,8}, with a mortality rate ranging from 12 to 42%⁹. Factors increasing the risk of mortality 30 days after the onset of bacteremia are also inadequate initial antimicrobial therapy and therefore infections caused by Extended spectrum Beta-lactamase (ESBL)-producing isolates, with a mortality rate increased by 3 times¹⁰. The presence of ESBL-producing bacteria in BSI is itself increasing with antibiotic therapy exposure and length of hospitalization^{9,11,12}.

Because of a high mortality in case of an untreated bacterial infection in neutropenic patients, an immediate initiation of broad-spectrum empirical antibiotherapy is mandatory for febrile neutropenia (usually beta-lactam with activity against *Pseudomonas aeruginosa*),¹³ the delay before its administration, being correlated with the survival of patients⁵.

However, to reduce morbidity and mortality secondary to inadequate initial antimicrobial therapy for BSI in neutropenic patients it is necessary, as in every

infection, to implement antibiotic stewardship programs (ASP). They are known effective to reduce the emergence of drug-resistance¹⁴, the complications of prolonged courses of antibiotic (invasive fungal infections, *Clostridium difficile* infections, organ toxicity), and the cost of treatments¹⁵. ASP have been successively implemented in some hematological units^{16,17}

The majority of febrile neutropenia are fever of unknown origin (FUO)¹⁸ : fever without clinical symptom or microbiological documentation. The recommendations of European Conference on Infections in Leukaemia-4 (ECIL-4)¹³ concerning FUO are to stop antimicrobial therapy after 48 hours of apyrexia. Several studies post-ECIL confirm that after 48 hours without fever and absence of clinically documented infection (CDI) or microbiologically documented infection (MDI), the discontinuation of antibiotic does not increase the complications or fever relapse, the latter occurring from 14% to 42%, with a median of 8 days regardless of the antibiotic pursuit^{7,19–21}.

Concerning MDIs, these recommendations advocate to realize a de-escalation “according to the organism identified using narrower-spectrum agents”, without further details regarding the source of bacteremia or the clinical state of the patient. According to the three post-ECIL studies, which does not include only high risk febrile neutropenia, de-escalation in agranulocytosis patients with BSIs can be realized from 25% to 50%^{8,17,22}, with a significant decrease in carbapenem use¹⁷. It was realized, according to microbiologic results, if there was no CDI requiring a broader-spectrum, and in one study⁷ the presence of severe mucositis or neutropenic enterocolitis was considered as a digestive infection which contraindicates de-escalation.

Antibiotic stewardship in hematology is not often implemented due to many limitations like the lack of dedicated literature or the clinicians’ reluctance^{23,24}. Indeed, de-escalation for these high-risk agranulocytosis patients can be difficult because of their major immunosuppression, and the high risk of recurrence of bacteremia. Due to the mucosal toxicity of the chemotherapy, these patients frequently develop mucositis or

neutropenic enterocolitis which are a potential persistent source of digestive translocation²⁵.

It is recognized that agranulocytosis patients are a heterogeneous population and the risk of complications or severe infections in case of fever is very different, depending on their underlying disease or the chemotherapy regimen causing the neutropenia. Febrile neutropenia are separated into high and low risks usually based on their anticipated duration and depth: high-risk patients have prolonged (more than seven days), and profound neutropenia (Absolute neutrophil count (ANC) less than 100 cells/mm³)²⁶. In this study, we will focus on high-risk patients, which includes mainly neutropenia induced by induction and consolidation chemotherapy for acute leukemia or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) conditioning regimen⁶.

Our main objective was to evaluate the rate of de-escalation within 96 hours after bacteremia in a hematological unit.

Our secondary objective was to measure the impact of an ASP, implemented during our study at the beginning of 2019, regarding the safety of de-escalation and antibiotic consumption.

Patients & Method

- **Setting**

Grenoble Alpes is a University Hospital in France of more than 2000 hospital beds. The intensive care hematology department comprises 14 single-occupancy rooms, all laminar-air-flow rooms. The level of bacterial resistance in the hospital is similar, or lower than the national range (< 10% of ESBL-producing bacteria and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)).

No gut decontamination, nor quinolone prophylaxis is used before or during neutropenia.

Patients hospitalized in this area had either prolonged neutropenia due to chemotherapy or complications of recent allogeneic HSCT, the latter were usually non-neutropenic.

We started an ASP in the Intensive care unit (ICU) of hematology department in January 2019: a weekly staff with an Infectious Disease Specialist (IDS) was organized, who could be joined during the week for telephonic advice. The aim was to avoid escalation when not required and realize de-escalation when possible, following ECIL guidelines and post-ECIL criteria.

- **Patients' eligibility and microbiologic procedure**

Microbiological data were collected by the bacteriologist. Standard-of-care testing of positive blood cultures was conducted, the identification of the bacteria was available 24 hours after direct examination and the antibiotic sensitivity testing 48 hours later. We did not use faster identifications methods as polymerase chain reaction or Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry on blood culture, nor β -lactam test in routine.

Each patient with positive blood culture which was sampled in the department of hematologic intensive care unit from January 1st 2018 to December 31st 2019 was eligible for this study. We did not exclude suspicion of contaminant. Fungal positive blood cultures were excluded.

Each episode of bacteremia was eligible even if the patient had already been included but only if it was a different bacterium. On the other hand, a recidivism of bacteremia with the same pathogen was only included after a seven days delay.

- **Objectives and definitions**

This study was a retrospective descriptive analysis from January 1st 2018 to December 31st 2019.

The primary endpoint was the rate of de-escalation within 96H after positive blood culture. The de-escalation was retrospectively classified as authorized if at the 72-96h reevaluation the patient presented a favorable clinical evolution (absence of fever, clinically stable) and if it was microbiologically possible (regarding the antibiogram of the bacteria). Patients with focal infection were excluded, especially digestive symptoms. To define digestive infection, we considered grade 3 or 4 mucositis as a focal infection (as in *Le Clech et al.* study⁷), diarrhea or abdominal pain were considered as clinical symptoms of neutropenic enterocolitis.

The secondary endpoints were the failure of de-escalation, when realized, and the impact of the ASP concerning antibiotic prescription and de-escalation.

The failure of de-escalation includes both clinical (fever relapse or clinical deterioration requiring ICU admission during 7 days following the bacteremia) and microbiological criteria (a new episode of bacteremia, different from the first one, included in the spectrum of the suspended antibiotic). A fever relapse was defined as the recurrence of fever within 7 days after the bacteremia if there was at least 24 hours of apyrexia.

The impact of the ASP was evaluated by comparing the ratio of de-escalation and the antibiotic consumption between 2018 and 2019, the latter being the year of the implementation of this program.

- **De-escalation and antibiotic classification**

De-escalation of the empirical antibiotic treatment was defined as either discontinuation of one of the antibiotics in case of combination (e.g., anti-MRSA antibiotic) or switch for an antibiotic with a narrower spectrum of activity. We used the classification of beta-lactams proposed by *Weiss and colleagues*²⁷ (Table 1) : they realized a consensual ranking according to both the spectrum and the resistance-promoting potential of the molecules after successive questionnaires filled by experts²⁷. Were also considered as de-escalation: an empiric rank 4 beta-lactam

switched for fluoroquinolone or cotrimoxazole, because of a narrower spectrum and ecologic impact, and the modification of a rank 4 antibiotic for ceftazidime in case of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia.

If the de-escalation was realized, it was classified into “optimal” if the spectrum was the narrowest possible, or “partial” if a de-escalation was realized but the spectrum was still too large (corresponding mainly at the discontinuation of an anti-MRSA antibiotic or switch from carbapenem to a rank 4 beta-lactam).

Patients were classified as “neutropenic” or “non-neutropenic” depending on their ANC at the time of de-escalation (neutropenia was defined by ANC < 500/mm³).

- **Antibiotic consumption**

The carbapenem consumption was measured by days of therapy (DOT), defined by the sum of the days of exposure for carbapenem; a day being equivalent to 24 hours (for example, if a carbapenem was started in the evening and discontinued the next morning, only 1 day was notified). The information was retrieved from the institution’s electronic medical record system. For each bacteremia, the carbapenem consumption accounted for the whole hospital stay, and if a patient was included more than one time during the same hospital stay, only one DOT was filled.

The duration of treatment was calculated from day one of bacteremia until discontinuation of all antibiotics.

- **Data collections**

Clinical and therapeutic data were retrospectively collected from all consecutive’s episodes of bacteremia for both neutropenic and non-neutropenic patients.

We collected for each patients : 1) characteristics of the sepsis, including the presence of clinical symptoms, stage of mucositis (systematically notified in the hospitalization discharge summary), neutropenic enterocolitis (either clinical signs with severe

diarrhea or abdominal pains, or radiologic signs with ileitis or colitis), 2) details of the antibiotic prescription after the direct examination of the positive blood culture and its modification after antibiogram, 3) clinical evolution at 96h and 7 days from the positive blood culture and complications (which were clinical deterioration, fever or bacteremia relapse within 7 days after the positive blood culture).

No patient objected to the use of their medical data. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and local and national ethics rules (MR-04 law)

- **Statistical analysis**

For descriptive analysis, continuous variables were expressed as means with standard deviation or as medians with interquartile range (IQR) when not normally distributed, and categorical variables were expressed as absolute numbers with percentages.

For univariate analysis, continuous variables were compared using a Student's t test (normal distribution) or Mann-Whitney U test (skewed distribution) and categorical variables using chi-square or Fisher test.

Analyses were performed with use of the RStudio® software version 1.2.5042 (R foundation for Statistical Computing).

RESULTS

- **Population and infections**

Overall, 135 bacteremia were enrolled, including 93 patients, during 2 years (79 bacteremia in 2018 and 56 bacteremia in 2019). The patients' characteristics are summarized in Table 2. The majority of patients were neutropenic (n= 110, 81%) at the time of de-escalation. Half of the 25 non-neutropenic patients recently received

allogeneic HSCT and were hospitalized for infectious complications or graft versus host disease (GVHD) (n= 14, 10%).

The populations were comparable between 2018 and 2019, except for the gender and for the proportion of HSCT conditioning which represented 24% (n= 19/79) in 2018 and 45% (n= 25/56) in 2019 (p = 0,02).

Almost half of the bacteremia occurred in allogeneic HSCT recipients (n= 64, 47%). The most frequent causes of neutropenia were HSCT conditioning regimens (n=44, 33%), induction chemotherapy (n= 32, 24%) and autologous HSCT conditioning regimens, for myeloma or lymphoma (n = 21, 16%).

The in-hospital mortality rate was 10% (n= 13), and 13% (n= 17) of bacteremia episodes required ICU admission.

The most frequent pathogens were 1) Gram-negative bacteria (GNB) (n= 56, 41%), including Enterobacteriaceae (n=42, 31%) and non-fermenting GNB (n= 14, 10%), 2) staphylococci (n= 32, 24%), including coagulase-negative staphylococci (CNS) (n= 28, 21%) and staphylococcus aureus (n= 5, 3%), 3) polymicrobial BSI (n= 27, 20%), 4) streptococcus and enterococcus (n= 15, 11%). The percentage of each bacteria is resumed in Figure 1.

The antibiotic used for treatment of BSI after direct examination was a monotherapy in 63% (n= 85), divided as follows : 1) rank-4 beta-lactam (n= 58, 43%), including piperacillin-tazobactam (n= 43, 32%), cefepime (n= 10, 7%), ceftazidime (n= 5, 4%), 2) carbapenem (n= 14, 10%), 3) fifth-generation cephalosporin (n= 5, 4%), 4) vancomycin or daptomycin (n= 5, 4%), 5) ceftriaxone for non-neutropenic patients (n= 2, 1%), and 6) ceftolozane-tazobactam (n= 1, 1%).

Drug combination was prescribed for 37% (n= 50), including carbapenem plus MRSA coverage (n= 10, 7%) and rank 4 beta-lactam plus MRSA coverage (n= 40, 30%).

- **Primary objective**

De-escalation was theoretically authorized in 50% (n= 68) of the global patients, which was identical for neutropenic patients 49% (n= 54/110). The majority of patients with authorized de-escalation received induction chemotherapy or HSCT conditioning regimen (n= 40/68, 58%).

Concerning the patients without possibility of de-escalation: 75% (n= 50/67) had a focal infection, mostly a digestive infection (n= 30/67, 45%), and fever was persistent or recurring in 61% (n= 41/67). The de-escalation could not be realized in 9% (n= 6/67) because of microbiological reasons for bloodstream infection with *Pseudomonas aeruginosa*, group 3 Enterobacteriaceae or ESBL-producing bacteria.

Almost a quarter of patients classified with an abdominal infection only had mucositis stage 3 or 4 without digestive symptoms (n= 7/30, 23%).

De-escalation was carried out for 22% (n= 30) of the patients; Including 16% (n= 18/110) of the neutropenic patients, and 48% (n= 12/25) of the non-neutropenic patients. It corresponds to 33% (n= 18/5) and 86% (n= 12/14) of the deemed possible de-escalation, respectively for neutropenic and non-neutropenic patients.

The 30 de-escalation consisted of 1) reducing the spectrum of Gram-negative coverage in 15 patients (50%), 2) discontinuing MRSA coverage in 4 patients (13%), 3) both reducing the spectrum of Gram-negative coverage and discontinuing MRSA coverage in 4 patients (13%), 4) discontinuing Gram-negative coverage and use of an anti-staphylococci antibiotic in monotherapy in 4 patients (13%), including 3 neutropenic patients, 5) daptomycin switched for monotherapy of cefazolin in 2 non-neutropenic patients (7%), 6) discontinuing MRSA coverage used in monotherapy for 1 patient (3%), the bacteremia was considered as a contamination.

The de-escalation was considered optimal in 83% (n= 25/30); Including 100% (n= 12/12) and 72% (n= 13/18), respectively for the non-neutropenic and for the

neutropenic patients. The details of classification between neutropenic and non-neutropenic patients are summarized in Figure 2.

Secondary objective

Safety of de-escalation

a. fever and bacteremia recurrence

The outcomes of the patients depending on the de-escalation is summarized in Table 3. Recurrence of fever within 7 days following the bacteremia occurred respectively in 27% (n= 8/30) and 28% (n= 29/105) ($p = 1$) of the patients with and without de-escalation.

A new episode of bacteremia occurred in respectively 3% (n= 1/30) and 8% (n= 8/105) patients with and without de-escalation ($p = 0.049$).

The only relapse of bacteremia for the patient with de-escalation was in the spectrum of the discontinued antibiotic. It was a patient hospitalized for digestive GVHD who received anti-thymocyte globulin and was neutropenic; Piperacillin-Tazobactam was discontinued after a CNS central catheter infection, and a new bacteremia at *E. coli* with no resistance occurred during her last day of neutropenia, secondary to urinary tract infection. Piperacillin-Tazobactam was reintroduced as soon as the fever relapsed and there was no complication.

Among the 8 recurrences of bacteremia for patients without de-escalation, only 1 de-escalation was theoretically authorized, and it was the only bacterium in the spectrum of the current antibiotic: a *Klebsiella pneumoniae* with a minimum inhibitory concentration close to the breakpoint for piperacillin-tazobactam in a HSCT recipient with absence of mucositis; Piperacillin-tazobactam was switched for cefepime and no complication occurred.

b. Clinical deterioration

Clinical deterioration within seven days of bacteremia required ICU admission for respectively 10% (n= 3/30) and 3% (n= 3/105) of the patients with and without de-escalation. These events were too scarce to see if the difference was statistically significant. Concerning the 3 patients who were transferred to ICU after de-escalation, there were neutropenic and all died later in ICU.

Impact of the ASP

a. de-escalation

De-escalation was deemed possible for 46% (n= 36/79) and 57% (n= 32/56) patients, respectively in 2018 and 2019, and was realized in 22% (n= 17/79) and 23% (n= 13/56) patients before and after the ASP implementation (p = 0,981). If we focus on neutropenic patients, it was realized in respectively 16% (n= 10/64) and 17% (n= 8/46) (p = 1).

When realized, the de-escalation was classified as optimal for respectively 76% (n= 13/17) and 92% (n= 12/13) in 2018 and 2019, and for neutropenic patients it was respectively for 60% (n= 6/10) and 88% (n= 7/8) patients in 2018 and 2019. The classification of de-escalation and its comparison between 2018 and 2019 is detailed in Figure 3.

b. antibiotic consumption

The median duration and interquartile range of the antibiotic prescription for the bacteremia in DOT were respectively 15 [12-23] and 13 days [10-19] (p = 0,33) in 2018 and 2019.

The average and standard deviation of DOT for carbapenem were respectively 4,9 (9,7) and 3,7 days (6,3) in 2018 and 2019 (p = 0,88).

DISCUSSION

The results of this study showed that de-escalation is possible for high-risk febrile neutropenia with BSI, under certain conditions, without any related complication (including no difference in recurrence of fever).

Our rate of de-escalation was 22%, and only 16% for neutropenic patients. This is a little less than previous studies which suggested a ratio of de-escalation from 25 to 50%^{8,17,22}. *Gustinetti et al.*⁸ retrospective study included 110 allogeneic HSCT recipients, they observed an early de-escalation rate, within 96 hours, of 25.5% and an overall de-escalation rate of 55.9% until engraftment; However only 20% of the patients had BSI. *Mokart et al.*²² observational prospective study observed a de-escalation rate of 44% within 12 days, but they included 101 neutropenic patients with various underlying pathologies containing Lymphoma, Myeloma and only 10% of allogeneic HSCT recipients. Only 68% of them were still neutropenic at the time of de-escalation, and only 11% had BSI. There was a necessity of re-escalation for 5%.

Our smaller de-escalation rate is not surprising because of several reasons: more patients were neutropenic at the time of de-escalation (81%), the majority of our patients were high-risk febrile neutropenia and all had BSI, which are among the most severe infections. Effectively, a MDI is the cause of more than half of the febrile neutropenia with sepsis or septic shock²⁸, and BSI have a mortality rate of 20,9% (ranging from 12% to 46%)⁹ instead of 4% for overall high-risk febrile neutropenia²⁹.

Indeed, the fact that we excluded FUO, for which growing reports are available concerning the safety of de-escalation^{7,17,19-21} and only included BSI could lower the de-escalation ratio. A major source of bacteremia in neutropenic patients is digestive translocation, and BSI with GNB are predictors of septic shock and associated with increased early death³⁰. In that case the de-escalation is only safe if there is no risk of iterative translocation due to an uncontrolled infection. A digestive infection was

described for 45% of the unauthorized de-escalation in our study), the other reasons were a distinct focal infection requiring empirical broad-spectrum antibiotic, recurrent or persistent fever and microbiological issues. Therefore, one of the most important and difficult choices is to be sure before de-escalation that the patient doesn't have a persistent source of digestive translocation, neutropenic patients being poorly symptomatic. Thus, de-escalation was not authorized if the patient had any digestive symptoms which could be caused by neutropenic enterocolitis (diarrhea or abdominal pain), or if the patient had stage 3 or 4 mucositis, as *Le Clech et al.*⁷ study, knowing it is a risk factor for increased documented infection³¹. New episodes of bacteremia occurred almost exclusively for patients without de-escalation: only 1 patient with de-escalation instead of 8 of them without de-escalation, of which 7 de-escalation were not authorized. That comforts the fact that our criteria are relevant to select patients with a very low risk of recurrence of bacteremia, and for the two patients with theoretically authorized de-escalation, only one was realized by the clinicians, and none of them had complications.

De-escalation was realized more often for patients without agranulocytosis: 48% vs 16% for agranulocytosis patients, and was optimal for every non-neutropenic patient, instead of 72% of the agranulocytosis patients.

There was no impact on relapse of fever due to de-escalation, which was observed in 27% or 28% within 7 days after bacteremia. It occurred a few more in *Le Clech et al.* study (40-42%) but they monitored it during 15 days⁷. *Snyder et al.*²⁰ study observed only 15-19% of relapse of fever, but within 3 days, whereas *Petteys et al.* described it for 4,2-7,2% within 3 days³². It confirms that recurrence of fever is quite usual for high-risk neutropenic patients and does not depend on antibiotic modifications or signs of a clinical infection.

No statistical difference was observed for ICU admissions following the bacteremia, and the 3 clinical deteriorations after de-escalation did not rely on antibiotic modification. The first one, who received a consolidation chemotherapy, had a pneumonia with bacteremia at *Stenotrophomonas maltophilia*, which motivated the de-escalation from meropenem to ticarcillin-clavulanate and cotrimoxazole. Later he required oro-tracheal intubation for an ARDS. The second one was hospitalized for idiopathic aplastic anemia and treated by meropenem and daptomycin for a bacteremia at CNS, switched for ceftazidime and linezolid before an acute respiratory distress requiring ICU admission; She died after 2 months of intensive care because of multiples complications of aplasia, its treatment being ineffective. The last one received an induction chemotherapy and developed a methicillin-sensitive CNS bacteremia treated by piperacillin-tazobactam and vancomycin which was stopped after antibiogram reception; She developed a generalized eruption attributed to aracytine, quickly a toxic epidermal necrolysis secondary to aracytine occurred and she died of multiple visceral failure.

Although the number of patients in this study might be too low to see any difference, because of the low incidence of sepsis and septic shock caused by bacteremia, which were respectively 7% (n= 8) and 4% (n= 5), and were equivalent to previous study, *Guarana et al.* study³⁰ showed a prevalence of 3,2% of septic shock among 1305 febrile neutropenia. Our in-hospital mortality rate of 10% is similar to previous studies which described a global mortality for neutropenic patients with treated infection of 6%³³ and a mortality after BSI of 13,2%³⁴.

The impact of the ASP was evaluated by the failure of the de-escalation and the consumption of antibiotic, with a focus on carbapenems. However, there were events with low incidence causing difficulty to have significant differences. Indeed, in our hematological unit the use of carbapenem and combined therapy was already low (only

17% of carbapenem for empiric treatment and 37% of combined therapy), and only 13% (n= 17) of the BSI required ICU admission.

The implementation of the ASP did not increase the de-escalation rate, but only 24% of the patients received a HSCT conditioning in 2018 compared to 45% in 2019, which could lower our de-escalation possibility in 2019, these patients being the more fragile. However, if we focus on optimal de-escalation for neutropenic patients, it was realized for 60% (n= 6/10) in 2018 and 88% (n= 7/8) in 2019, the only patient with an inadequate antimicrobial spectrum reduction in 2019 was transferred in ICU for septic shock after a polymicrobial BSI. Thus, the ASP only showed an improvement concerning the quality of de-escalation, and not the quantity. Due to the retrospective design of this study, the reason for the absence of de-escalation cannot be pointed out. Our suppositions are either reluctance of clinicians or missing data causing wrong classification of the patients as “authorized de-escalation”.

The antibiotic consumption has been impacted by the ASP, the duration of antibiotic prescription for each episode of bacteremia being reduced in 2019 compared to 2018. A non-significant trend is observed for the consumption of carbapenem: more than one day of difference in carbapenem prescription for each hospitalization before and after implementation of the ASP. The difference was not significant because the use of carbapenems is scarce, but it could logically be impacted by the ASP for two reasons: mainly the absence of escalation from class 4 beta-lactam to carbapenem in case of persistent fever without sepsis, and de-escalation which encouraged to switch carbapenem after the result of antibiotic sensitivity testing every time it is possible. Several studies observed a statistical diminution of antibiotic consumption, including carbapenem consumption, after implementation of an ASP^{14,17,35,36}.

This study has some limitations: the first one is the retrospective design. Even if the hospitalization reports were always structured on the same model with details of clinical symptoms or results of the CT scan if realized in case of fever and mucositis stage, there was inevitably a lack of information. For example, data concerning the clinical state and symptoms of the patient at the time of fever and during the days following, which could impact a lot the final decision of de-escalation. The second one is that the data were collected by only one operator -including information relevant to the classification in authorized de-escalation or not. Although our criteria were well defined beforehand, and the classification was approved by the IDS after the data collection. The last one is the limited number of patients included to analyze de-escalation of bacteremia which was realized in less than one over five patients. Even more, to compare scarce events as ICU admission or death secondary to de-escalation. However, our number of patients was equivalent to the three previous studies^{8,17,22} concerning de-escalation during BSI, and none of clinical complications or recurrence of bacteremia could be attributed to de-escalation.

CONCLUSION

De-escalation is possible for BSI during high-risk febrile neutropenia, for selected patients. The exclusion of persistent or recurrent fever and focal infection, including stage 3 or 4 mucositis and any digestive symptoms, seems safe to avoid failure of de-escalation.

The common work between hematologist and IDS provides a more regulated de-escalation but sustained attempts are required and drastic changes in prescription cannot be expected so quickly. The impact of an ASP needs to be evaluated over a longer period.

TITRE :

EARLY DE-ESCALATION OF THE EMPIRICAL ANTIBIOTIC IN HIGH-RISK FEBRILE NEUTROPENIA WITH BLOODSTREAM INFECTION: A RETROSPECTIVE STUDY

CONCLUSION:

Introduction: Infections are the main cause of morbidity and mortality for haematological patients. Fever will occur in above 80% of the high-risk neutropenia episodes and require immediate broad spectrum antibiotics. European Conference on Infections in Leukaemia-4 (ECIL-4) recommendations advocate to realise a de-escalation "according to the organism identified using narrower-spectrum agents". However, they are usually not applied by clinicians, and antibiotic stewardship programs (ASP) in haematology are not often implemented.

The objectives of our study were to evaluate the rate of de-escalation within 96 hours after bacteremia in an haematological unit and to measure the impact of an ASP, implemented at the beginning of 2019, regarding the safety of de-escalation and antibiotic consumption.

Patients and method : Every patient with positive blood culture sampled in the Department of Haematologic Intensive Care Unit from January 1st 2018 to December 31st 2019 was retrospectively included. De-escalation was defined by either discontinuation of one of the antibiotics in case of combination (e.g., anti-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotic) or switch for an antibiotic with a narrower spectrum of activity.

Results: 135 bacteremia were analysed, among them 110 (81%) corresponded to neutropenic patients at the time of de-escalation. The most frequent causes of neutropenia were hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) conditioning regimens (n=44, 33%), induction chemotherapy (n= 32, 24%) and autologous HSCT conditioning regimens (for myeloma or lymphoma) (n = 21, 16%). De-escalation was carried out for 22% (n= 30) of the patients, including 16% (n= 18) of the neutropenic patients. The de-escalation was considered optimal in 83% (n= 25), corresponding to 100% (n= 12) and 72% (n= 13), respectively of the non-neutropenic and neutropenic patients. The safety of patients was not statistically different for those who underwent de-escalation: fever recurrence occurred in 27% (n= 8) and 28% (n= 29) respectively for patients with and without de-escalation (p = 1). A new episode of bacteremia occurred in respectively 1 and 8 patients with and without de-escalation (p = 0.25). Clinical complications within seven days of bacteremia required intensive care unit (ICU) admission for 10% (n= 3) of the patients with de-escalation and 3% (n= 3) of the patients without de-escalation, the de-escalation was not the cause of the complication. No difference concerning the ratio of de-escalation was observed between 2018 (22%, n= 17) and 2019 (23%, n= 13). When realized, the de-escalation for neutropenic patients was classified as optimal for respectively 60% (n= 6) and 88% (n= 7) patients in 2018 and 2019. The median duration and interquartile range of the antibiotic prescription for the bacteremia in days of therapy (DOT) were respectively 15 [12-23] and 13 [10-19] (p = 0,33) in 2018 and 2019. The average and standard deviation of DOT for carbapenem were respectively 4,9 (9,7) and 3,7 (6,3) in 2018 and 2019 (p = 0,88).

Conclusion De-escalation is possible and safe for selected patients with high risk febrile neutropenia with bloodstream infections under certain conditions, especially fever regression

and the absence of focal infection, including any digestive symptoms and stage 3 or 4 mucositis.

The common work between haematologist and IDS provides a more regulated de-escalation but sustained attempts are required and drastic changes in prescription cannot be expected so quickly.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine
Pr. Patrice MORAND



26 Août 2024

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Olivier EPAULARD



Professeur Olivier EPAULARD
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pôle Urgences Médecine Aigue
N° RPPS 10003123717
CHU Grenoble Alpes

Appendix

Table1. Consensual ranking of β -lactams proposed by Weiss et al.²⁷

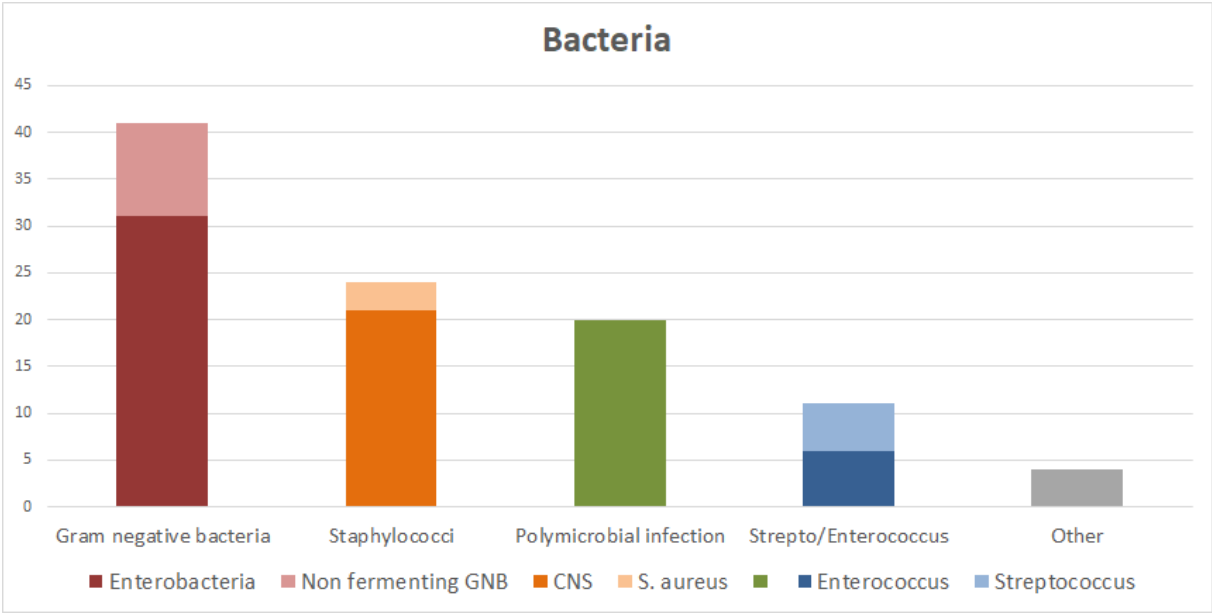
Rank	Molecule(s)
1	Amoxicillin
2	Amoxicillin + Clavulanic Acid
3	Third-generation cephalosporin Ureido/carboxy-penicillin
4	Piperacilin + Tazobactam Ticarcilin + Clavulanic Acid Fourth-generation cephalosporin, Antipseudomonal third-generation cephalosporin
5	Ertapenem
6	Imipenem Meropenem Doripenem

Table2. Characteristics of the patients.

	TOTAL N=135	%	PRE* N = 79	POST* N = 56	Comparison
Sex					
Male	86	63,7	61	25	< 0,001
Female	49	36,3	18	31	
Underlying pathologies and treatment					
HSCT conditioning	44	32,6	19	25	0,02
Induction chemotherapy	32	23,7	22	10	0,255
autologous HSCT conditioning	21	15,6	16	5	0,122
Allogeneic HSCT complications	16	11,9	8	8	0,64
Consolidation chemotherapy	10	7,4	8	2	0,194
idiopathic aplastic anemia	5	3,7	1	4	0,16
Other complications	2	1,5	2	0	-
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	2	1,5	2	0	-
GVHD	1	0,7	0	1	-
Myeloma	1	0,7	1	0	-
Azacytidine	1	0,7	0	1	-
Allogeneic HSCT					
Yes	64	47,4	27	37	< 0,001
No	71	52,6	52	19	
Focal infection					
None	58	43,0	35	23	0,844
Cutaneous	20	14,8	12	8	1
Digestive	43	31,9	24	19	0,804
Digestive and cutaneous	1	0,7	1	0	-
Digestive and pulmonary	1	0,7	1	0	-
ORL	1	0,7	1	0	-
Pulmonary	8	5,9	4	4	0,718
Urinary	3	2,2	1	2	-
Mucositis stage					
0	77	57,0	51	26	0,073
1	13	9,6	5	8	0,195
2	20	14,8	11	9	0,875
3	13	9,6	6	7	0,483
4	9	6,7	5	4	1
Sepsis gravity					
Septic shock	6	4,4	3	3	0,299
Sepsis	10	7,4	8	2	
No gravity	119	88,1	68	51	

*: Pre and post ASP, corresponding to 2018 and 2019.

Figure 1. Description of the bacteremia (in percentage).



GNB : Gram negative bacteria; CNS : Coagulase-negative staphylococcus

Figure 2. Comparison of de-escalation between neutropenic and non-neutropenic patients.

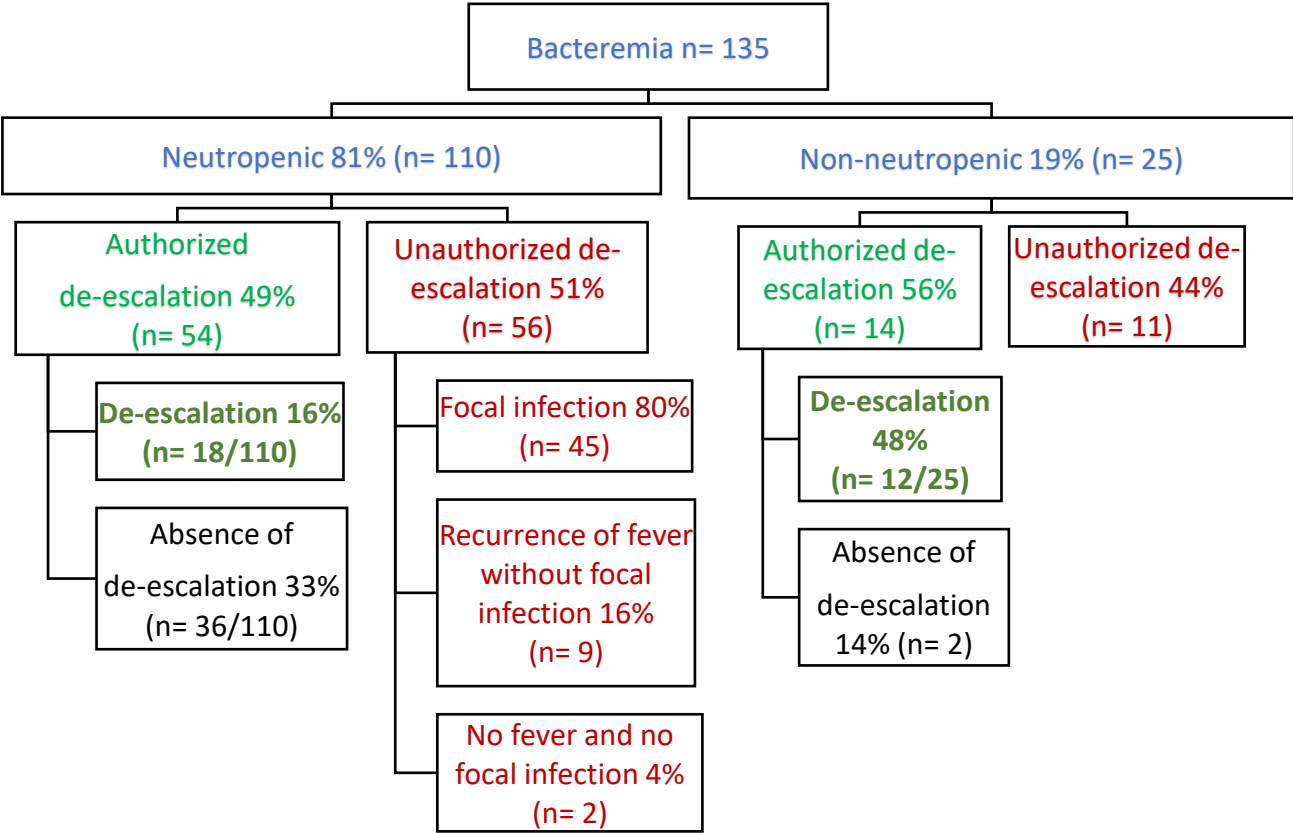


Figure 3. Classification of de-escalation when realized: comparison between 2018 and 2019.

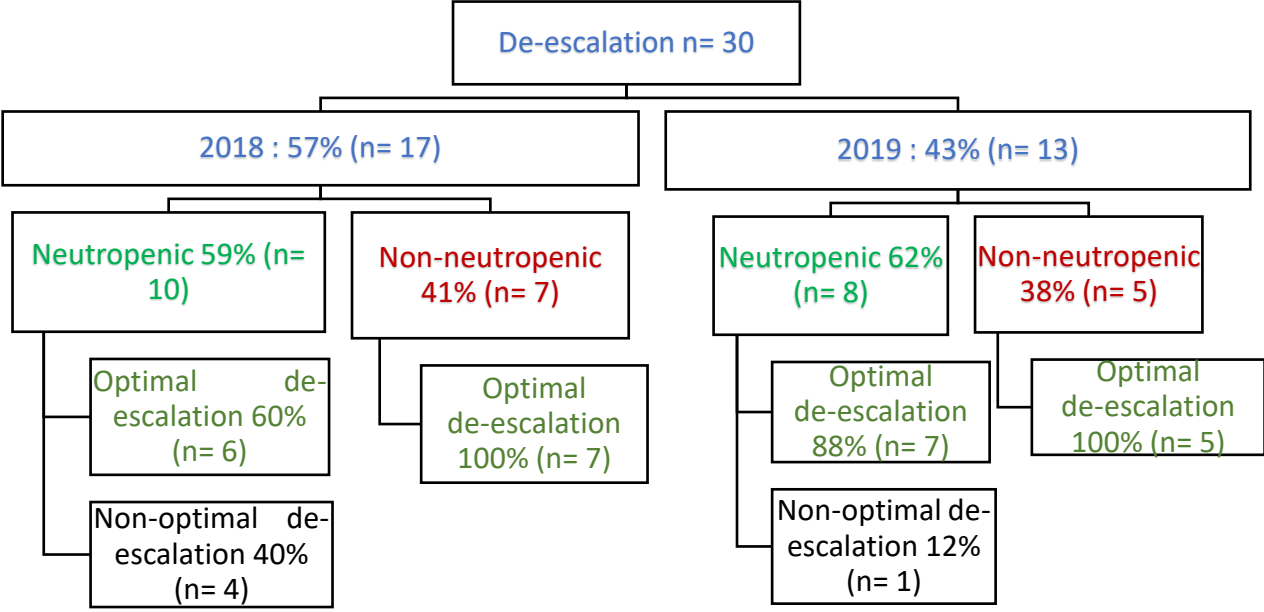


Table 3. Outcomes of patients before and after ASP.

De-escalation	Yes = 30 (%)	No = 105 (%)	Comparison
Recurrence or persistent fever within 7 days			
<i>NA</i>	0	1 (1)	
<i>No</i>	17 (57)	54 (51)	
<i>Persistent fever</i>	5 (17)	21 (20)	
<i>Yes</i>	8 (27)	29 (28)	1
recurrence of bacteremia within 7 days			
<i>Yes</i>	1 (3)	8 (8)	0,049
<i>No</i>	29 (97)	97 (92)	
Clinical deterioration requiring ICU admission			
<i>Yes</i>	3 (10)	3 (3)	
<i>No</i>	27 (90)	102 (97)	

References

1. O'Connor, D. *et al.* Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* **124**, 1056–1061 (2014).
2. de Lima, M. C. *et al.* Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)* **92**, 283–289 (2016).
3. Slobbe, L., Waal, L. van der, Jongman, L. R., Lugtenburg, P. J. & Rijnders, B. J. A. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: A prospective observational safety study. *European Journal of Cancer* **45**, 2810–2817 (2009).
4. Buchheidt, D. *et al.* Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients: Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* **82**, S127–S132 (2003).
5. Rosa, R. G. & Goldani, L. Z. Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob. Agents Chemother.* **58**, 3799–3803 (2014).
6. Schmidt-Hieber, M., Teschner, D., Maschmeyer, G. & Schalk, E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **17**, 983–995 (2019).
7. Le Clech, L. *et al.* Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infectious Diseases* **50**, 539–549 (2018).
8. Gustinetti, G. *et al.* De-Escalation and Discontinuation of Empirical Antibiotic Treatment in a Cohort of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

- Recipients during the Pre-Engraftment Period. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **24**, 1721–1726 (2018).
9. Trecarichi, E. M. *et al.* Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *Journal of Infection* **58**, 299–307 (2009).
 10. Gudiol, C. *et al.* Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **66**, 657–663 (2011).
 11. Tumbarello, M. *et al.* Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. *ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER.* **50**, 7 (2006).
 12. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. 11.
 13. Averbuch, D. *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* **98**, 1826–1835 (2013).
 14. On behalf of the San Martino Antimicrobial Stewardship Group *et al.* Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy. *Infection* **45**, 849–856 (2017).
 15. Liew, Y. X., Lee, W., Kwa, A. L.-H. & Chlebicki, M. P. Cost effectiveness of an antimicrobial stewardship programme. *Int J Antimicrob Agents* **46**, 594–595 (2015).

16. Webb, B. J. *et al.* Antimicrobial Stewardship in a Hematological Malignancy Unit: Carbapenem Reduction and Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 960–967 (2020).
17. Ia Martire, G. *et al.* De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **37**, 1931–1940 (2018).
18. Cordonnier, C. *et al.* Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. **8**.
19. Aguilar-Guisado, M. *et al.* Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet Haematology* **4**, e573–e583 (2017).
20. Snyder, M., Pasikhova, Y. & Baluch, A. Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review. *Open Forum Infectious Diseases* **4**, ofx226 (2017).
21. Rearigh, L., Stohs, E., Freifeld, A. & Zimmer, A. De-escalation of empiric broad spectrum antibiotics in hematopoietic stem cell transplant recipients with febrile neutropenia. *Ann Hematol* **99**, 1917–1924 (2020).
22. Mokart, D. *et al.* De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* **40**, 41–49 (2014).
23. Verlinden, A., Mikulska, M., Knelange, N. S., Averbuch, D. & Styczynski, J. Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant* **55**, 1588–1594 (2020).

24. Seo, S. K., Lo, K. & Abbo, L. M. Current State of Antimicrobial Stewardship at Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Centers in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **37**, 1195–1200 (2016).
25. Neshar, L. & Rolston, K. V. I. Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* **56**, 711–717 (2013).
26. Freifeld, A. G. *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. *Clinical Infectious Diseases* **52**, e56–e93 (2011).
27. Weiss, E. *et al.* Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clinical Microbiology and Infection* **21**, 649.e1-649.e10 (2015).
28. Legrand, M. *et al.* Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* **40**, 43–49 (2012).
29. Hann, I., Viscoli, C., Paesmans, M., Gaya, H. & Glauser, M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *British Journal of Haematology* **99**, 580–588 (1997).
30. Guarana, M., Nucci, M. & Nouér, S. A. Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* **63**, e01250-19 (2019).
31. Elting, L. S. *et al.* The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* **98**, 1531–1539 (2003).
32. Petteys, M. M. *et al.* Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. *J Oncol Pharm Pract* **26**, 632–640 (2020).

33. Beyar-Katz, O. *et al.* Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, (2017).
34. Treccarichi, E. M. *et al.* Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection* **21**, 337–343 (2015).
35. Madran, B. *et al.* Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control* **46**, 420–424 (2018).
36. Guisado-Gil, A. B. *et al.* Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Management of Patients with Hematological Diseases. *Antibiotics (Basel)* **10**, 136 (2021).