

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et Soutenue Publiquement

Le 18 octobre 2019 à Poitiers

Par monsieur Clément BEUVON

**Impact du Seuil de Fièvre dans l'Initiation de
l'Antibiothérapie Empirique chez les patients atteints de
Neutropénie Fébrile**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Membres :

Madame le Professeur France ROBLOT

Monsieur le Docteur José-Miguel TORREGROSSA-DIAZ

Madame le Docteur Maria-Pilar HERNANZ-GALLEGO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et Soutenue Publiquement
Le 18 octobre 2019 à Poitiers
Par monsieur Clément BEUVON

**Impact du Seuil de Fièvre dans l'Initiation de
l'Antibiothérapie Empirique chez les patients atteints de
Neutropénie Fébrile**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

Membres :

Madame le Professeur France ROBLOT

Monsieur le Docteur José-Miguel TORREGROSSA-DIAZ

Madame le Docteur Maria-Pilar HERNANZ-GALLEGO

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT



Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusque début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Une fois n'est pas coutume, deux non plus d'ailleurs... Finalement on n'a jamais su à partir de combien il était coutume... (Stéphane de Groodt et coll.), je commencerai par les membres du jury.

Tout d'abord, un grand merci à toi, **Blandine**, pour ta pédagogie, ton incroyable disponibilité, ton dynamisme et ta sympathie, qui ont fait de toi une excellente directrice de thèse. Ta venue et ton investissement dans le service de Maladies Infectieuses ont apporté, je pense, un souffle nouveau.

Merci à vous, **monsieur le Professeur Roblot**, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de m'avoir soutenu dans mes projets. La confiance que vous m'accordez depuis le début est très gratifiante.

Merci à vous, **madame le Professeur Cazenave-Roblot**, pour votre soutien indéfectible depuis l'externat et votre pédagogie qui a suscité chez moi un intérêt particulier pour les Maladies Infectieuses. Ce travail de thèse, je l'espère, vous fera hommage.

Merci à vous deux, **José et Pilar**, pour votre gentillesse et votre patience durant mon stage au secteur protégé, au cours duquel j'ai découvert cette aventure humaine qu'est l'hématologie. Supporter notre bande de gai-lurons n'a pas toujours dû être simple. Un merci particulier à toi, José d'avoir pris sur ton précieux temps pour réaliser consciencieusement les statistiques de ce travail.

Merci à toi, **Mathieu**, pour ta relecture attentive de ce travail. Ta verve, ta sagacité et ton savoir livresque sont autant de qualités que j'apprécie. Promis je vais finir mon mémoire.

Merci à toi, **Jean Eyraud**, de m'avoir donné envie de pratiquer cet art complexe qu'est la médecine. Tu incarnais pour moi l'Humaniste au sens Rabelaisien, à la fois scientifique, médecin, philosophe et bon vivant.

Merci à tous les médecins qui m'ont accompagné, inspiré et fait partager leur expérience et leurs connaissances pour faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui : le Dr Landron, le Dr Debouverie, le Dr Roy-Péaud, le Dr Luca, le Dr Denis, le Dr Dieval, le Dr Merlet, le Dr Bellarbre, le Dr Le Moal, le Dr Catroux, le Dr Priner, le Dr Joly, le Dr Delbès, Le Dr Leroy, le Dr Bachelet-Rousseau, le Dr Pourraud, le Dr Roncato, le Dr Ciron, le Dr Duboisgueheneuc et bien évidemment tous les susnommés.

Merci en particulier, à toi, Odile, d'incarner si bien ce difficile rôle de « D.R.H des internes de Médecine Interne ». On te doit beaucoup.

Merci aux médecins du service de réanimation dans lequel j'ai passé près d'un an et demi, en stage clinique et durant mon année de master 2. Votre culture de la précision, de la curiosité et de la remise en cause a été d'un apport considérable dans ma formation d'interniste. J'ai également découvert avec vous la recherche clinique dans toute sa rigueur.

Merci à tous les co-internes avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler : Anthony, Deborah, Florence, Clément, Paul, Blandine, Soline, Adeline, Renaud, Benjo, Etienne, Servane, Audrey, Maxime, Adrien, Laura, Pépin, Marion, Gaëtan, Camille, Grégoire, Sylvain Le Papou et Baptiste.

Merci à tous ceux que l'on oublie trop souvent, en particulier les équipes soignantes qui effectuent un travail formidable au quotidien.

Merci à vous, mes parents, de m'avoir fait si beau, si intelligent, si brillant et si modeste. Plus prosaïquement, merci pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté depuis ma naissance. Sans vous je ne serai pas arrivé où je suis. Merci de m'avoir transmis ce sens de l'humour et de l'autodérision si caustique, il est une des bases fondamentales de mon éducation.

Merci à toi, mon frère, d'être celui que tu es, intelligent, entier et humain. J'ai passé une enfance et une adolescence heureuses avec toi comme grand-frère.

Merci à mes grand-mères et à Véronique pour l'amour sans faille qu'elles m'ont donné et merci à mes grands-pères auxquels je pense souvent. Je pense qu'ils auraient été fiers de me voir accomplir ce parcours professionnel.

Merci à mes oncles et tantes, en particulier à Frédéric, qui dès ma première année de médecine m'a fait découvrir l'histologie au microscope. Tes petits cours privés quand je passe à Paris sont toujours un plaisir pour moi.

Merci à ma belle-famille de m'avoir accueilli si gentiment et de m'avoir accepté tel que je suis. Bon courage à toi, Nathan, qui saute dans le grand bain juste après ta sœur et moi.

Merci aux copains d'enfance d'être toujours restés à mes côtés, en particulier Max, Bouc, Ariane, Zoé, Justine, Manon, Bouli, Léa et ce bon vieux GG mon ami à jamais (désolé pour toi). On ne se voit pas assez souvent.

Merci à toi, François, d'être si marrant et si insupportable à la fois. Ta pugnacité et ton acuité intellectuelle sont exemplaires pour moi. Bien souvent nous apparaissions inséparables auprès des gens et nous le sommes.

Merci aux copains de fac pour ces formidables années passées ensemble, par ordre d'apparition : François, Poulet, Théo, Olive, PM, Agnès, JP la grande Toutoune, la véritable, toi mon Jipsou, ma Jipette, mon Jipouille, mon JP BKK... et Toutoune (l'autre, la petite), Laura, Léa, Poupette, Marania, Djo, Moumoune, Simon, Marie, Maxime. Merci à tous ceux que j'ai connus après ou dans un autre contexte : Simon, Justine, Galou, Blandine, Margaux, Emma, Benoît, Alexandre, Marilou et tous ceux que j'oublie peut-être.

Merci à Jean-Mi, alias Matthieu, mon alter et gros, avec qui j'ai partagé tant de choses en si peu de temps. Ce stage d'hématologie aura scellé à jamais notre amitié.

Merci à la fanfare des P2LR d'exister, cette troisième famille, en perpétuel renouvellement, mais qui sait se montrer toujours aussi accueillante. Un merci

particulier à Loulou (mon premier « coup de foudre amical »), Manon, Juju, Anto et Laure que j'aimerais voir plus souvent et à Paulo d'être aussi fou.

Merci aux copains de Shinin' Woods (Simon, Sylvain, Olive), de m'offrir une fois par semaine l'occasion de faire des gros solos et d'être contents de ça ; et merci aux Bro de Zapruder (Etienne, Régis, Fiak) pour ces tournées de l'espace.

Merci à tous les frèrrrr du M2 et du DES billard (car oui, monsieur Roblot, il existe un 48^{ème} DES).

Merci à mon cheval, qui, je le dis sans arrière-pensée, ne passera probablement pas l'hiver.

Merci au piano de l'internat de sonner faux, mais pas trop quand même. Plus généralement merci à la musique cette invention si géniale de la nature.

Ah oui ! Et merci à toi, Salomé, qui a accédé récemment au rang de femme de ma vie. Je t'aime.

Table des matières

1. Introduction	1
1.1. Risque infectieux du patient atteint de leucémie aiguë.....	1
1.2. Définition de la neutropénie fébrile	2
1.3. Stratégie de prise en charge de la neutropénie fébrile	3
1.3.1. Stratification du risque de complications chez les patients ayant une neutropénie fébrile	3
1.3.2. Recommandations de prise en charge de la neutropénie fébrile à haut risque	5
1.3.3. Rationnel d'une antibiothérapie précoce.....	6
1.3.4. Vers une nouvelle stratégie de prise en charge ?	7
1.4. Antibiorésistance en onco-hématologie.....	8
1.5. Hypothèse et retombées attendues.....	9
2. Article Original	11
Abstract:.....	12
Introduction	13
Methods	15
Study design and patients.....	15
Ethics	15
Data collection.....	15
Treatment protocol.....	16
Febrile episodes.....	17
Endpoints.....	18
Statistics	18
Results	20
Discussion.....	22
List of abbreviations.....	25
Disclosure	26
Authors' contributions	26
Funding	26
Tables	27
Figures	30
Supplementary data:	32

3. Conclusion	37
3.1. Résumé des principaux résultats.....	37
3.2. Cohérence avec les données de la littérature	38
3.3. Limites de l'étude	43
3.4. Conclusion et perspectives	43
4. Références	45
5. Résumé	53

Liste des abréviations

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

ECIL : European Council of Infection and Leukemia

ESMO : European Society of Medical Oncology

IDSA : Infectious Disease Society of America

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

1. Introduction

1.1. Risque infectieux du patient atteint de leucémie aiguë

Les patients traités pour une leucémie aiguë reçoivent des fortes doses de chimiothérapie induisant une atteinte fonctionnelle et une déplétion profonde et prolongée des polynucléaires neutrophiles circulants (1). L'aplasie est définie par une neutropénie sévère de grade 4 c'est-à-dire un compte de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$. La relation quantitative entre la profondeur de la neutropénie et le risque infectieux est connue depuis longtemps chez les patients atteints de leucémie aiguë (2,3). Les infections restent l'une des causes majeures de morbi-mortalité chez les patients atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) quelle que soit la phase de traitement (4).

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une infection bactérienne lors d'une neutropénie sont :

- La profondeur de la neutropénie : les patients ayant un taux de PNN $< 100/\text{mm}^3$ sont plus à risque que les patients avec un taux de PNN entre $500/\text{mm}^3$ et $1000/\text{mm}^3$ et ceux avec un taux $> 1000/\text{mm}^3$ (2)
- La rapidité d'installation de la neutropénie (2)
- La durée de la neutropénie (2)
- La présence d'une mucite favorisée par les chimiothérapies cytotoxiques (5)

La durée de la neutropénie a également été associée à un plus mauvais pronostic (6). D'autres facteurs d'immunodépression tels que la prise d'un traitement immunosuppresseur, la radiothérapie ou un antécédent de splénectomie sont des facteurs de risque d'infection fréquemment associés.

1.2. Définition de la neutropénie fébrile

La présentation des infections chez les patients neutropéniques se résume parfois à une fièvre isolée (7,8). La définition de la fièvre et de la température normale ainsi que les techniques de mesure ont été longtemps débattues par la communauté scientifique (9–11). La fièvre en situation d'aplasie a également reçu plusieurs définitions (12–15). Avant 1992, la fièvre était définie comme une température orale $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ une fois ou $> 38^{\circ}\text{C}$ à deux occasions ou plus sur une période de 12 heures (12). En 1997, l'IDSA (*Infectious Disease Society of America*) a pris comme définition de la fièvre en situation d'aplasie une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux reprises à au moins une heure d'intervalle ou $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ une fois (16). Cette définition a alors été adoptée par la majorité des sociétés savantes publiant des recommandations de prise en charge des patients présentant une neutropénie fébrile (15,17). Ce seuil semble néanmoins reposer uniquement sur des avis d'experts (14) car, à notre connaissance, aucune étude de la littérature ne permet de le justifier. Les sociétés savantes internationales d'oncologie et d'hématologie ne considèrent pas les mêmes seuils de température pour définir la fièvre en aplasie (18) (Tableau 1). Par ailleurs, la technique de mesure de la température doit être prise en compte, certains auteurs ayant souligné que chez les patients ayant reçu des chimiothérapies cytotoxiques la mucite pouvait fausser la prise orale de température (19).

Tableau 1. Seuils de température définissant la fièvre en période de neutropénie dans les recommandations internationales

Recommandations	Seuil de fièvre considéré
IDSA, Pizzo et coll., 1990	Température > 38,5°C une fois ou > 38°C à deux occasions ou plus sur une période de 12h
IDSA Hughes et coll., 1992	Température > 38,3°C ou > 38°C à deux occasions ou plus sur une période de 12h
IDSA Freifeld et coll., 2010	Température ≥ 38,3°C ou deux mesures ≥ 38°C à 1h d'intervalle
ESMO, Klastersky et coll., 2016	Température > 38,3°C ou deux mesures > 38°C à 2h d'intervalle
ASCO, Taplitz et coll., 2018	Température ≥ 38,3°C ou température ≥ 38°C persistante à 1h

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society of Medical Oncology; IDSA: Infectious Disease Society of America

La définition de la fièvre au cours de l'aplasie repose donc sur un faible niveau de preuve alors même que cette définition conditionne la prise en charge thérapeutique du patient ayant une neutropénie fébrile. En France, les services d'hématologies ont également des pratiques disparates.

1.3. Stratégie de prise en charge de la neutropénie fébrile

1.3.1. Stratification du risque de complications chez les patients ayant une neutropénie fébrile

L'évaluation du risque chez un patient atteint de neutropénie fébrile repose sur deux grands piliers : la stratification du risque de complications et l'administration d'une antibiothérapie empirique large spectre.

La stratification du risque de complications a fait l'objet de nombreuses publications depuis les années 80. En 1988, Talcott et coll. proposaient un système de classification dans lequel quatre groupes de patients à risque étaient distingués selon qu'ils étaient hospitalisés ou non au moment de la survenue de la neutropénie fébrile et selon le contrôle de leur maladie néoplasique (20). Par la suite, le score MASCC a été proposé pour distinguer les patients éligibles à une prise en charge ambulatoire (Tableau 2). Dans l'étude prospective multicentrique princeps évaluant 756 patients atteints de neutropénie fébrile plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Un score ≥ 21 indiquait une faible probabilité de complications médicales graves avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 79% (21).

Tableau 2. Score de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

Caractéristiques	Nombre de points
Age < 60 ans	2
Absence de BPCO	4
Tumeur solide ou absence d'antécédent d'infection fongique	4
Retentissement de la neutropénie fébrile	
- Symptômes modestes ou absents	5
- Symptômes modérés	3
Patient ambulatoire lors du début de la fièvre	3
Absence de déshydratation	3
Absence d'hypotension	5

NB : le score maximal est de 26. Un score total ≥ 21 indique que le patient a un faible risque de développer une complication.

Néanmoins, ce score semble mal adapté à certaines populations de patients notamment les patients atteints de LAM, hospitalisés et traités par des protocoles de chimiothérapies intensives. Si dans cette étude la durée prévisible de la neutropénie et sa profondeur n'étaient pas associées au risque de complication (21), celles-ci sont systématiquement prises en considération dans les recommandations internationales.

Ainsi selon l'IDSA, les patients ayant une neutropénie profonde $\leq 100/\text{mm}^3$ et prolongée ≥ 7 jours sont considérés à haut risque de complications (15). Les patients atteints de LAM rentrent donc dans cette catégorie.

1.3.2. Recommandations de prise en charge de la neutropénie fébrile à haut risque

L'intérêt d'une antibiothérapie large spectre empirique chez les patients en aplasie fébrile est connu depuis longtemps tant sur le plan individuel que collectif (22). Les recommandations de prise en charge actuelles préconisent de débiter cette antibiothérapie dès la survenue de la fièvre (15,18). Les recommandations IDSA proposent même d'initier une antibiothérapie probabiliste chez les patients en aplasie qui présentent des signes d'infection que la fièvre soit présente ou non, ce qui souligne l'absence de spécificité de la fièvre dans cette situation (15).

Le traitement empirique recommandé chez les patients à haut risque de complications comporte au minimum l'administration intraveineuse d'une β -lactamine large spectre couvrant *Pseudomonas aeruginosa* en tenant compte des antécédents infectieux du patient et des facteurs de risque d'infection à bactéries multirésistantes (BMR) (15,23). L'ECIL-4 (*European Council of Infection and Leukemia-4th*) propose une stratégie d'escalade thérapeutique ou de désescalade à 72-96 heures de prise en charge par antibiothérapie probabiliste selon l'évolution clinique (23).

En cas de persistance d'une fièvre sans documentation microbiologique à 72-96 heures, la présence d'une infection fongique invasive ou d'infections virales doit être considérée et recherchée par la réalisation de tests biologiques orientés, par la réalisation d'un scanner du thorax et des sinus voire par la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (23).

1.3.3. Rationnel d'une antibiothérapie précoce

Le délai d'administration des antibiotiques est reconnu comme facteur de risque de décès chez les patients en choc septique (24). Plusieurs auteurs soulignent également l'intérêt pronostique d'initier dans l'heure une antibiothérapie probabiliste large spectre chez le patient atteint de neutropénie fébrile mais cette attitude reste débattue (25,26). Une étude prospective portant sur 307 neutropénies fébriles avait montré une association entre le délai d'administration des antibiotiques et la mortalité à 28 jours (26). Toutefois cette étude prenait en compte un seuil de fièvre défini par une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux reprises qui est plus élevé que celui proposé par la plupart des recommandations (15,17). Par ailleurs, le bénéfice d'une antibiothérapie précoce ne dépendait pas de la sensibilité des bactéries en cause à l'antibiotique utilisé. Cela suggère que la mortalité ne dépend pas directement de la mise en route précoce d'une antibiothérapie efficace mais plutôt de l'intervention d'une équipe médicale. Ceci est cohérent avec de nombreuses études menées dans le choc septique qui montrent l'intérêt d'une prise en charge précoce globale allant au-delà de la seule antibiothérapie (27).

Une autre étude rétrospective menée chez 105 patients admis en onco-hématologie pour neutropénie fébrile, définie par une température $> 38^{\circ}\text{C}$, a montré que le délai d'administration des antibiotiques était corrélé à la durée d'hospitalisation mais pas à l'admission en unité de soins intensifs ni à la mortalité (28).

L'étude la plus récente sur le sujet a analysé rétrospectivement 3219 admissions pour neutropénie fébrile chez des patients atteints d'hémopathies. Il a été montré que le délai d'administration des antibiotiques était corrélé à la mortalité toutes causes à 30 jours et à l'admission en soins intensifs (29). Néanmoins, l'impact sur la mortalité n'était significatif que lorsque ce délai dépassait 3 heures. Dans cette étude la

présence de signes hémodynamiques de gravité était davantage associée à la mortalité après ajustement que le délai d'initiation de l'antibiothérapie. L'évaluation clinique semble, là encore, être le point majeur de la prise en charge initiale pour identifier et traiter précocement les patients à risque de complications sévères.

Ces résultats semblent cohérents avec de précédentes études qui n'avaient pas réussi à démontrer de lien entre la mortalité et le délai d'administration des antibiotiques, après ajustement sur les facteurs confondants tels que le choc (30).

1.3.4. Vers une nouvelle stratégie de prise en charge ?

L'ensemble des données précédemment exposées suggèrent que la prise en charge du patient en aplasie fébrile repose en premier lieu sur une évaluation médicale précoce pour identifier et traiter les patients à risque de complications (31). Le délai d'initiation d'une antibiothérapie probabiliste semble être davantage un marqueur de la rapidité de la prise en charge médicale qu'un réel facteur pronostic. Par ailleurs, la fièvre, lorsqu'elle survient durant l'aplasie, est à elle seule un signe peu spécifique d'infection. Le faible taux de documentation microbiologique des épisodes de fièvre en aplasie suggère une forte prévalence de causes non infectieuses. En 2011, Pagano et coll., rapportaient 39,4% de fièvres inexplicées chez 747 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquées (7). Les patients reçoivent donc probablement de nombreuses lignes d'antibiothérapie empiriques large spectre injustifiées.

Il semble donc possible de proposer chez les patients en aplasie présentant de la fièvre une prise en charge personnalisée, en distinguant les patients à risque qui bénéficieraient d'une antibiothérapie précoce, des patients dont la fièvre est le seul symptôme évocateur d'infection pour lesquels l'antibiothérapie pourrait être différée.

1.4. Antibiorésistance en onco-hématologie

L'antibiorésistance est un enjeu majeur de santé publique (32). Elle concerne particulièrement les patients d'onco-hématologie en aplasie fébrile (33). L'épidémiologie actuelle est marquée par l'émergence de BMR, notamment d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ou résistantes aux fluoroquinolones dans les isolats sanguins (34). Il a été montré que l'antibiorésistance et l'inadéquation du traitement empirique sont des facteurs pronostiques péjoratifs au cours de l'aplasie fébrile notamment en ce qui concerne les bactériémies dues aux bacilles Gram négatif (BGN) (35). Une étude multicentrique internationale visant à évaluer l'impact sur la mortalité de l'antibiorésistance de *P. aeruginosa* chez des patients atteints de neutropénie fébrile est actuellement en cours (36). Le recours systématique à l'antibiothérapie empirique en cas de fièvre et l'usage systématique de prophylaxies est très certainement responsable de l'émergence de résistances (23,27). Il a notamment été montré que l'arrêt de la prophylaxie par fluoroquinolones chez les patients atteints d'hémopathies permettait de faire diminuer considérablement le taux de BGN résistants aux antibiotiques ainsi que le nombre de bactériémies à BLSE (37).

Une des solutions proposées pour lutter contre l'antibiorésistance est de réduire les durées d'administration des antibiotiques (38). Actuellement, l'ECIL- 4 recommande de ne pas incrémenter l'antibiothérapie en cas de fièvre persistante en aplasie si le patient est stable cliniquement (23). Par ailleurs, l'arrêt des antibiotiques à 48h d'apyrexie après 72h d'antibiothérapie efficace en l'absence de documentation microbiologique est désormais admis chez les patients fébriles présentant une hémopathie maligne en cours de traitement quel que soit le seuil de PNN (39,40).

1.5. Hypothèse et retombées attendues

Les données précédemment exposées amènent à reconsidérer le délai de mise en route d'un traitement antibiotique empirique chez des patients d'onco-hématologie à haut risque infectieux présentant uniquement de la fièvre. La réévaluation à la hausse du seuil de température motivant l'initiation d'une antibiothérapie empirique chez des patients sélectionnés pourrait réduire la consommation d'antibiotiques et améliorer ainsi l'écologie bactérienne du patient et de la collectivité.

Dans le secteur protégé du service d'hématologie adulte du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers, un protocole de traitement de l'aplasie fébrile existe depuis plus de 4 ans. Jusqu'en mars 2018, une antibiothérapie large spectre empirique était débutée dès la survenue de la fièvre définie par une température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou deux mesures $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à au moins une heure d'intervalle, en accord avec les recommandations de l'IDSA (15). Depuis mars 2018, le protocole du service a changé pour les patients atteints de LAM. Le seuil de fièvre motivant la mise en route d'une antibiothérapie empirique est désormais $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

Dans cette étude, nous proposons d'évaluer rétrospectivement l'impact de ce protocole sur la consommation d'antibiotiques. Notre hypothèse est que la modification à la hausse du seuil de température à partir duquel une antibiothérapie probabiliste est débutée, permet de réduire la consommation d'antibiotiques sans risque pour le patient atteint de LAM ayant une neutropénie fébrile.

2. Article Original

Evaluation of a new cut-off to start empirical antibiotic therapy in acute Febrile neutropenia in Acute Myeloid Leukemia

Authors: BEUVON Clément¹; TORREGROSSA-DIAZ José-Miguel³; GALLEGO-HERNANZ Maria-Pilar³; PUYADE Mathieu¹; ROBLOT Pascal¹; LELEU Xavier³; ROBLOT France²; RAMMAERT Blandine²

- 1) Service de Médecine Interne ; Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers, 2 rue de La Milétrie 86000 Poitiers France
- 2) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales ; Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers, 2 rue de La Milétrie 86000 Poitiers France
- 3) Service d'onco-hématologie; Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers, 2 rue de La Milétrie 86000 Poitiers France

Corresponding author information

Pr Blandine Rammaert, MD, PhD

Service de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales

Centre hospitalier universitaire de Poitiers

2 rue de la Milétrie

CS 90577

86021 Poitiers cedex

Email : blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

Abstract:

Background: Reduction of Empirical Antibiotic Therapy (EAT) duration could reduce antibiotic resistance in febrile neutropenic patients. We aim to evaluate whether starting an EAT strategy based on a modified fever cut-off of 38.5°C can reduce antibiotic use in neutropenic patients with AML.

Methods: A retrospective study was conducted from September 2015 to May 2019 in a tertiary cancer center where cut-off of fever to start EAT has changed over time. Conventional temperature cut-off (CC) was based on IDSA fever definition, and modified cut-off (MC) was defined by a temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. The primary endpoint was the duration of antibiotic treatment from fever onset through day 7 (D7) for each febrile episode.

Results: 138 episodes were included, 61 in CC group and 77 in MC group. After adjusting for comorbidities and duration of neutropenia, modification of fever cut-off to start EAT was associated to reduction of antibiotic use at D7 ($p < 0.001$), with a median reduction of 2 days. Total duration of antibiotic, admission in ICU, and septic shock were not significantly different between groups. EAT was never started in 11 (14.8%) episodes in MC group.

Discussion: Modification of fever cut-off at 38.5°C to start EAT could safely reduce antibiotic use in neutropenic patients with AML and febrile neutropenia. This approach led to a significant reduction in antibiotic prescriptions in the first seven days of fever.

Keywords: febrile neutropenia; hematological malignancy; infection; antibiotic stewardship

Introduction

Infections remain a leading cause of mortality in patients with acute myeloid leukemia (AML). These patients have an increased risk of bacterial infections when absolute neutrophil count (ANC) drops below $0.5 \times 10^9/L$ (2,4). Fever often represents the only sign of infection in neutropenic patients (8). Therefore, current guidelines recommend early empiric administration of broad-spectrum antibiotic therapy after fever onset in neutropenic patients (15). Fever is defined as a single oral temperature measurement of $\geq 38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) or a temperature of $\geq 38^\circ C$ sustained over a 1-h period. However, fever of unknown origin (FUO) represents a frequent diagnosis in neutropenic AML patients (7), and broad-spectrum antibiotic therapy could be reduced or avoided in many cases.

In the era of antimicrobial resistance, recent studies have focused on optimizing management of febrile neutropenia particularly in patients with hematological malignancies receiving high dose of chemotherapy. These patients have repeated and prolonged broad-spectrum antibiotic therapy courses with important effects on microbial resistance (34,37,41). Early discontinuation of empirical antibiotic therapy (EAT) after resolution of FUO in high-risk patients with hematological malignancies despite ANC has been proposed by the 4th European Council of Infection and Leukemia (ECIL-4) to reduce antibiotic use (23). The feasibility and safety of this approach has been confirmed in prospective studies (39).

Although international guidelines recommend a strategy based on prompt EAT at the time of fever onset (15,23), most of the studies failed to demonstrate that delayed EAT have an impact on morbidity and mortality (30,42,43). A recent study has shown that a 3-hour-delay to administrate antibiotics did not impact mortality in patients with febrile neutropenia (29). In this study, the time to antibiotics was less associated to mortality

than clinical signs of infection or severity signs. Moreover, the temperature cut-off usually used to define fever during neutropenia, and thus starting empirical broad-spectrum antibiotic therapy is based on expert opinion with poor evidence (15,18).

In the present study, we aim to evaluate whether an EAT strategy based on a modified fever cut-off of 38.5°C can reduce antibiotic use in neutropenic patients with AML.

Methods

Study design and patients

We retrospectively screened all patients hospitalized in a 1200-bed tertiary referral hospital (Poitiers, France) between 1st September 2015 and 31st May 2019. All patients ≥ 18 years old diagnosed with AML admitted in hematology unit for induction chemotherapy, re-induction or consolidation chemotherapy were screened for eligibility from hospital computerized database. Exclusion criteria were as followed: other disease than AML, AML-3 (in FAB classification), previous autologous or allogenic stem-cell transplantation, systemic corticosteroid treatment > 1 mg/kg per day for at least 7 days, and patients having received antibiotics during the 48h before inclusion.

Ethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The National Data Protection Authority (Commission Nationale Informatique et Libertés), which is responsible for protection of individual data in France, approved the panel and its procedures.

Data collection

Medical records of all patients hospitalized for chemotherapy of AML were reviewed retrospectively between June 2019 and July 2019. Demographic data, comorbidities, previous MDR infections, previous invasive fungal diseases, type of chemotherapy, and treatments were recorded. MDR infections were defined as resistance to at least two antibiotics used in empirical therapy (3rd or 4th generation cephalosporins, carbapenems or piperacillin/tazobactam) or resistance to at least three of the following

antibiotic classes: antipseudomonal penicillin, cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides and fluoroquinolones (23). The diagnosis work-up during febrile neutropenia was done in accordance with international recommendations (23). For each febrile episode, sites of infection, pathogen isolated and antibiotic susceptibility testing were recorded.

Each febrile episode was classified retrospectively as fever of infectious origin or of unknown origin (FUO) by using a combination of culture results, imaging, and clinical data according to French guidelines (supplemental Table 1). Other diagnoses of fever like thrombosis were also recorded. FUO was defined as febrile episodes without any microbial documentation or clinical explanation. The EAT management at 48 h (escalation, de-escalation or maintaining) and the reason of antibiotic discontinuation were reported. Escalation was defined as a switch from initial EAT to a larger-spectrum therapy or a combination of initial EAT with an anti-Gram-positive antibiotic or an aminoglycoside. De-escalation was defined as a switch from initial EAT to a narrower-spectrum therapy once antibiotic susceptibility profile of bacteria was established (23).

Treatment protocol

Clinical examination and at least two series of blood cultures were obtained as soon as temperature was $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustained over a 1-h period (15). Administration of antipseudomonal β -lactam antibiotic combined or not with an anti-Gram-positive antibiotic and/or an aminoglycoside at fever onset was recommended for all AML patients hospitalized in the department of hematology in our center according to international guidelines (15). Before March 2018, EAT was started as soon as temperature was $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustained over a 1-h period. After March 2018, EAT was started when temperature was $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Antibacterial prophylaxis

other than Cotrimoxazole for *Pneumocystis* pneumonia prophylaxis is not routinely used in our hematology department.

Febrile episodes

Febrile episodes were considered for inclusion if they met the following criteria:

- body temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or sustained temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ over a 1-h period (15). Tympanic but not oral temperature was recorded because of mucositis effect on temperature measurement (19).
- occurrence during severe neutropenia defined as ANC $< 0.5 \cdot 10^9/\text{L}$ or leucocyte count $< 1 \cdot 10^9/\text{L}$. Febrile episode was considered only during the period of neutropenia. Thus, the end of neutropenia was considered as the end of fever when fever persisted after neutrophil recovery.
- Several consecutive febrile episodes could be recorded during the same hospital stay for a patient. Episodes were considered distinct if separated by 24h apyrexia and 48h antibiotic-free period. Apyrexia was defined as a temperature $< 38^{\circ}\text{C}$ for at least 24 h.

Febrile episodes were classified in two groups according to fever cut-off used to start EAT: conventional cut-off group (CC) and modified cut-off group (MC). CC group gathered febrile episodes for which EAT was started when temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sustained over a 1-h period (15). MC group gathered febrile episodes for which EAT was started when temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$.

Endpoints

The primary endpoint was the duration of antibiotic treatment from fever onset through day 7 (D7) for each febrile episode. A period of seven days was chosen to avoid overlapping of two consecutive febrile episodes for a same patient and evaluate the impact of empiric strategy.

The secondary endpoints were total duration of antibiotic treatment during one febrile episode, time-to-apyrexia, intensive care unit (ICU) admission, septic shock occurrence, crude (all-cause) mortality at D7 and D30.

Statistics

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation or median and interquartile ranges, and categorical variables were expressed as absolute values and percentages. Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and Student's t test or Mann-Whitney test for continuous variables after checking for normality with the Shapiro-Wilk test, were appropriately used.

Age, comorbidities, nadir of albuminemia during febrile neutropenia, G-CSF use, AML phase of treatment, type of chemotherapy, duration of neutropenia were considered as possible covariates associated with antibiotic duration and poor clinical outcome.

A regression model was performed in order to estimate the implication of the temperature cut-off and other variables in the antibiotic duration. Variables with a p-value < 0.1 or those considered clinically critical were introduced in the model. Potential confounders and effect modifiers were searched by standard procedures. A composite criterion including diabetes, respiratory and heart failure was used to describe the main comorbidities. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Analysis was performed by using STATA software (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

Results

Between September 2015 and May 2019, 207 febrile episodes were recorded in 101 patients among 137 eligible hospital stays. After excluding 69 episodes, 138 episodes were analyzed in 67 patients, 61 episodes in CC group and 77 in MC group (Figure 1). Among 67 patients included, 26 had one febrile episode and 41 had ≥ 2 episodes. Included patients had a median age of 62 years [55-67], with a sex ratio of 0.92. Phase of treatment was induction in 48.5% of patients; cytarabine was the main drug used (94.2%), alone or in combination to Idarubicin. The median duration of neutropenia was 18 [11-27] days. Infection was microbiologically documented in 37.7% of patients. GNB were the most frequent identified bacteria (26.1%). Diagnosis of FUO was performed in 50.7% of cases. Characteristics of CC and MC groups were similar (Table 1).

In multivariate analysis, modified cut-off $\geq 38.5^\circ\text{C}$ was an independent factor significantly associated to a mean reduction of 1.41 ± 0.32 days ($p < 0.001$) of antibiotic treatment during the first seven days of febrile episodes (Table 2, Figure 2). Comorbidities and duration of neutropenia were associated to a mean increase of 0.84 ± 0.36 days ($p=0.03$) and 0.03 ± 0.01 days ($p=0.005$) of antibiotic treatment duration, respectively (Table 2).

After adjusting for comorbidities and duration of neutropenia, median duration of antibiotic treatment from fever onset through D7 was significantly lower in MC group as compared to CC group (7 [5-7] vs 5 [3-7]; $p < 0.001$) with a reduction of 2 days of antibiotic use (Supplementary data, Table 2). The median total duration of antibiotic administration per febrile episode was similar in both groups whatever the cut-off used to start EAT (8 [5-14] vs 7 [4-13.5]; $p=0.15$). Admission in ICU was not significantly different in CC and MC groups (4.9% vs 6.5%; $p=0.58$) as well as occurrence of septic

shock (3.3% vs 6.5%; $p=0,36$). Median time-to-apyrexia was not significantly different in CC group versus MC group (3 days [2-9] vs 4.5 days [2-7]; $p=0.35$). Only 8 deaths were recorded and just one from the CC group being attributable to infection. Given the low number of deaths no further analysis was performed.

EAT was never started in 11 (14.8%) episodes from the MC group. In this subgroup, no patient had comorbidities, no patient died nor was admitted in ICU. One patient needed fluid administration during one febrile episode. The median duration of fever was 1 day [1-2]. All episodes were classified as FUO. EAT was delayed in 25 (32%) episodes from the MC group. In this subgroup two patients needed fluid administration, but no vasopressor and one was admitted in ICU but not for infectious cause.

Discussion

Our study is the first to evaluate if modification of fever cut-off of 38.5°C to start EAT can reduce antibiotic use in neutropenic patients with AML. Switching from the conventional IDSA fever cut-off used to start EAT to a modified cut-off of 38.5°C led to avoid the use of antibiotics in 15% of febrile episodes and to a significant reduction of two days of antibiotic treatment duration from the onset of fever through D7. Moreover, delaying EAT did not have significant impact on safety. No death was attributable to septic shock in MC group and the occurrence of septic shock or ICU admission was not significantly different in both groups.

These results are in accordance with previous data showing that time-to-antibiotic administration may not be the most important prognosis factor in patients with febrile neutropenia (29). In a recent study, Daniels et al. have shown that time-to-antibiotic could be considered as a prognosis factor only when empirical therapy was delayed over 3 h. Moreover, signs of septic shock or clinical evidence of infection were more associated to mortality than time-to-antibiotic administration (29). Other studies on febrile neutropenia failed to demonstrate a strong link between time-to-antibiotic administration and mortality after adjusting for confounding factors like septic shock (30,42,43). Therefore, identifying patients who need a prompt treatment seems to be a key point. Lee et al. have proposed quick SOFA score to predict poor outcome in cancer patients with febrile neutropenia at emergency department (31). Thus, a strategy based on clinical evaluation and clinical guidance could be proposed rather than a systematic EAT strategy.

In our study, EAT was totally avoided for 11 episodes from the MC group without significant complications. For all episodes, duration of fever was very short, less than 48h, and fever was of unknown origin. Since more than 94% of the patients received aracytin-based regimen, chemotherapy could play a role in fever occurrence (44). It has been shown in a pediatric population that high-dose aracytine induced a release of pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-1Ra) peaking at the onset of fever (44). Nevertheless, fever due to aracytin usually occurs within 72 hours after drug administration. Unfortunately, the time between chemotherapy administration and start of fever has not been recorded in our work.

Despite a two-day difference in antibiotic duration in the first seven days of fever, the total duration of antibiotic treatment per febrile episode is similar between groups. In addition, although not statistically different, time-to-apyrexia was 1.5 days longer in MC group. This could indicate that the initial benefit of delaying EAT in MC group has been lost after seven days for patients who remained febrile. This could be due to the subgroup of patients with documented infection whose have longer courses of antibiotic treatment. This subgroup represents 37.7 % of studied population and could have contributed to attenuate the observed difference. No subgroup analysis on patients with FUO has been performed, the size of the cohort being too low to ensure sufficient statistical power.

In our multivariate analysis comorbidities and duration of neutropenia are independent factors associated with an increase of antibiotic use in the first week after the onset of fever. Albeit statistically significant, this effect is very low and not clinically relevant.

Our study has some limitations due its retrospective nature. However, this design is justified by the originality of our approach and the lack of previous data in literature. Our study could have selection bias. The patients treated with antibiotics before the onset of neutropenia and those who received antibiotics before admission in hematology department have been excluded and could have a worse outcome. In this study we focused on homogeneous population of AML patients with high-risk of complications and expected duration of neutropenia > 7 days hospitalized in sterile chamber and who benefit of enhanced surveillance. Whether our findings could be applied to other malignancies is questionable and the safety of this strategy in other populations of high-risk patients should be evaluated.

To conclude, we evaluated a new approach of antimicrobial management during febrile neutropenia. Changing the cut-off of fever to administer antibiotics is safe and avoid the use of antibiotics in selected neutropenic patients. Further studies are needed to identify other populations than AML patients that could benefit from this approach.

List of abbreviations

AML: Acute Myeloid Leukemia

EAT: Empirical Antibiotic Therapy

ECIL: European Council of Infection and Leukemia

FAB: French-American-British

FN: Febrile Neutropenia

FUO: Fever Of Unknown Origin

ICU: Intensive Care Unit

MDR: Multi-Drug-Resistant

Disclosure

BR received travel grants for conferences from Pfizer and Gilead, speaker's fees from Merck/MSD, Basilea, and Gilead. The other authors do not report conflicts of interest.

Authors' contributions

CB and BR had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. CB, BR, JMT, MPG contributed substantially to the study design. JMT did the data analysis and the biostatistics. CB collected the data. CB, BR, and JMT drafted the manuscript. MPG, FC, MP, XL, PR critically revised the manuscript. All authors approved the manuscript.

Funding

None

Tables

Table 1: Characteristics of included patients according to fever cut-off used to start EAT

Variable	Total	Conventional Cut-off	Modified Cut-off	p
Number of episodes	138	61	77	
Age (years), median [IQR]	62 [55-67]	62 [55-68]	62 [55-66]	0.8
Masculine gender	66 (47.8)	33 (54.1)	33 (42.9)	0.2
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	25.6 \pm 5.3	24.8 \pm 5.3	26.2 \pm 5.3	0.1
Comorbidities				
Diabetes	12 (8.7)	8 (13.1)	4 (5.2)	0.1
Previous heart failure	9 (6.5)	3 (4.9)	6 (7.8)	0.5
Previous respiratory disease	22 (15.9)	12 (19.7)	10 (12.9)	0.2
Serum creatinine (μ mol/L), mean \pm SD	80.9 \pm 30.2	80.1 (4.2)	81.5 (3.2)	0.8
Albuminemia (g/L), mean \pm SD (n=137)	33.8 (4.9)	33.8 (0.6)	33.9 (0.6)	0.9
Previous Infections				
Previous MDR infection	22 (15.9)	11 (18.0)	11 (14.3)	0.6
Previous IFD	9 (6.5)	4 (6.7)	5 (6.5)	0.9
Phase of chemotherapy				
Induction	67 (48.6)	30 (49.2)	37 (48.0)	
Consolidation	53 (38.4)	23 (37.7)	30 (39.0)	0.9
Salvage	18 (13.0)	8 (13.1)	10 (13.0)	
Type of chemotherapy				
Cytarabine monotherapy	50 (36.2)	22 (36.0)	28 (36.3)	
Cytarabine + Idarubicin	62 (45.0)	27 (44.3)	35 (45.5)	
Cytarabine + other drug	18 (13.0)	7 (11.5)	11 (14.3)	0.7
Other	8 (5.8)	5 (8.2)	3 (3.9)	
Median dose of cytarabine in g/m ² , median [IQR]	1.4 [1.4-9]	1.4 [0.7-9]	1.4 [1.4-9]	0.4

Other treatments				
Corticosteroid	9 (6.5)	2 (3.3)	7 (9.1)	0.2
G-CSF treatment	81 (58.7)	33 (54.1)	48 (62.3)	0.3
Cotrimoxazole prophylaxis	138 (100)	61 (100)	77 (100)	> 0.99
Posaconazole prophylaxis	48 (34.8)	21 (34.4)	27 (35.1)	0.9
Curative antifungal treatment	41 (29.7)	20 (32.8)	21 (27.3)	0.5
Duration of neutropenia (days), median [IQR]	18 [11-27]	17 [12-24]	18 [11-31]	0.4
Duration of fever (days), median [IQR]	4 [2-8]	3 [2-8]	5 [2-7]	0.4
EAT management (n=127)				
Escalation	31 (24.2)	15 (24.6)	16 (23.9)	
De-escalation	13 (10.2)	7 (11.5)	6 (9.0)	0.9
Maintain	83 (65.4)	39 (63.9)	44 (66.7)	
Microbiological documentation	52 (37.7)	24 (39.3)	28 (36.4)	0.7
In vitro susceptibility of isolates to EAT (n=52)	34 (65.4)	13 (54.2)	21 (75.0)	0.1
Gram-negative bacteria	36 (26.1)	17 (27.9)	19 (24.7)	0.7
Gram-positive bacteria	16 (11.6)	7 (11.5)	9 (11.7)	> 0.99
Positive Blood Culture	38 (27.5)	18 (29.5)	20 (26.0)	0.6
FUO	70 (50.7)	28 (45.9)	42 (54.6)	0.4

Variables are expressed in absolute number (percentages) otherwise indicated

BMI: Body Mass Index; EAT: Empirical Antibiotic Therapy; FUO: Fever Of Unknown Origin; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; IFD: Invasive Fungal disease; IQR: interquartile range; SD: Standard Deviation; MDR: Multi-Drug-Resistant.

Table 2: Factors associated with duration of antibiotic treatment from fever onset through day 7

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Mean diff* (days)	±SE	p	Mean diff* (days)	± SE	p
Modification of treatment cut-off	-1.35 ± 0.35		<0.001	-1.41 ± 0.32		<0.001
Age	0.02 ± 0.01		0.17	-		-
Pathologic BMI	0.45 ± 0.42		0.29	-		-
Comorbidities (Diabetes and respiratory or heart failure symptoms)	0.84 ± 0.39		0.03	0.84 ± 0.36		0.02
Dose of aracytin	-0.05 ± 0.03		0.10	-		-
Duration of neutropenia	0.04 ± 0.01		<0.001	0.03 ± 0.01		0.005

BMI: Body Mass Index; SE: standard error; Mean diff: mean difference expressed in days

**Negative values indicate a reduction of antibiotic duration from fever onset through day 7 whereas positive values indicate an increase.*

Figures

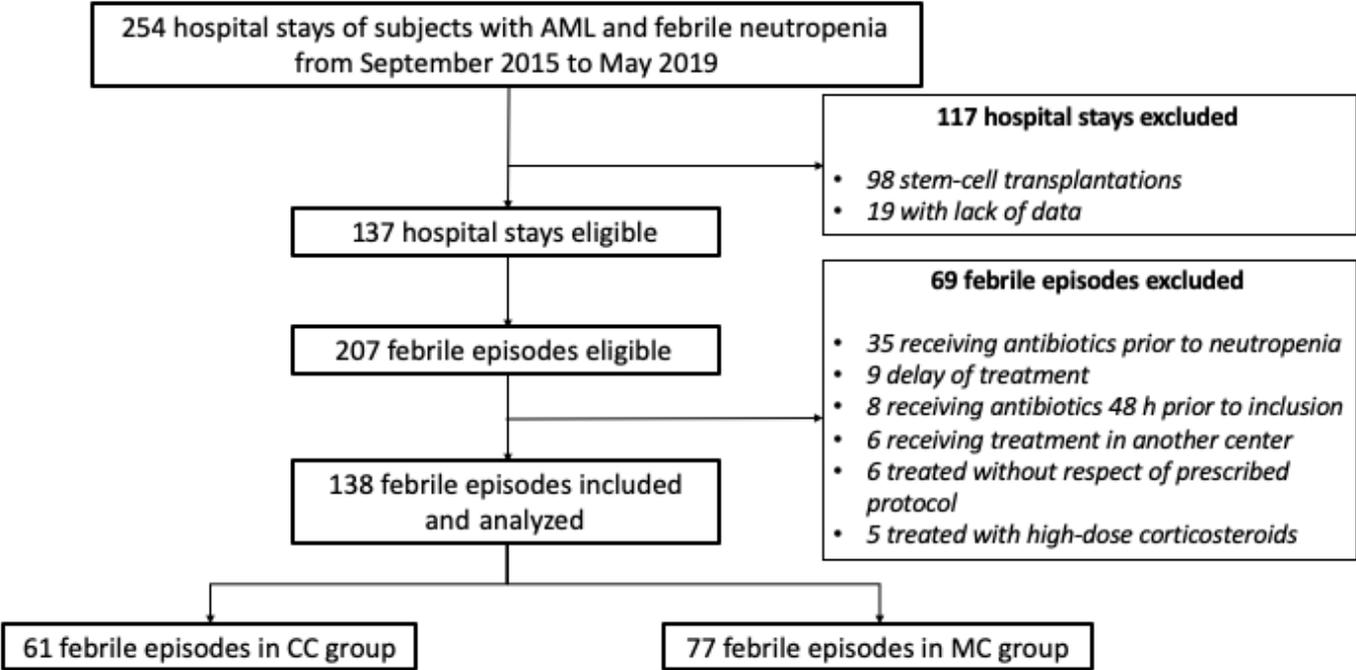


Figure 1: Flow chart of febrile episodes in AML adult patients hospitalized for neutropenia from 1st September 2015 to 31st May 2019

AML: Acute Myeloid Leukemia; CC: Conventional Cut-off; MC: Modified Cut-off

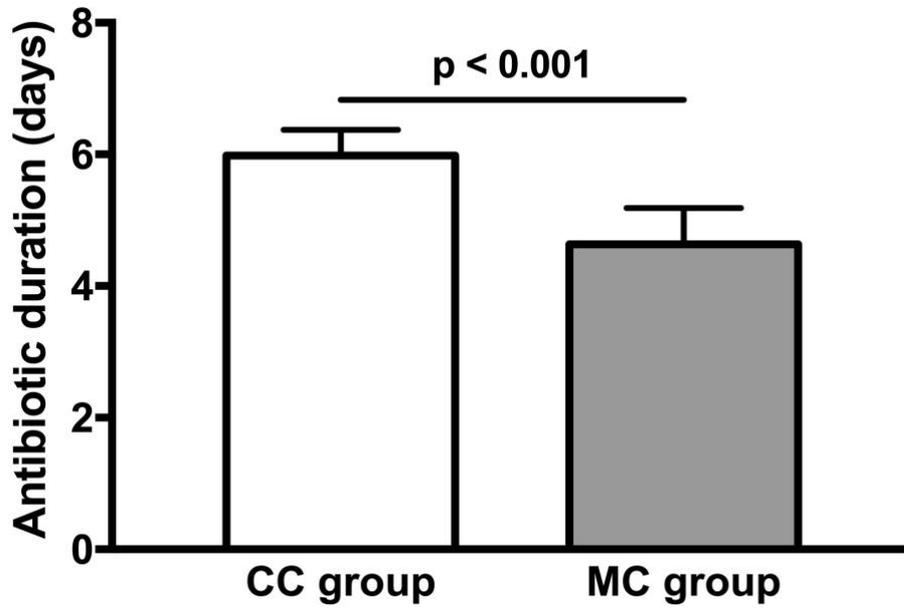


Figure 2: Comparison of antibiotic use from fever onset through D7 in Conventional Cut-off (CC) and Modified Cut-off (MC) groups

Bars represents means and 95% confidence interval values

Supplementary data:

Supplemental table 1. Diagnostic criteria for specific-site infections

Site	Type	Diagnostic criteria
Blood	Primary Bacteremia	Pathogen identified on at least one positive blood culture without clinical or radiographic sign of infection or others bacteriologic sample positive. 2 blood cultures required for Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> .
	Intravascular catheter related infection *	Clinical local infection of catheter, or growth of the same organism from at least 1 percutaneous blood culture and from a culture of the catheter tip, or 2 blood samples, one from a catheter hub and the other from a peripheral vein with differential time to positivity ≥ 2 hours
Cardiac	Infective Endocarditis	Defined according to European Society of Cardiology guidelines **
Upper airway tract	Sinusitis, rhinopharyngitis Dental Abscess	Symptom (Rhinorrhea, otorrhea, vertigo, cephalalgia) and/or clinical signs of inflammation at local examination +/- pathogen isolated from blood sample or local sample and/or tomodensitometry or MRI signs of infection
Lower airway tract	Pneumonitis/bronchitis	Polypnea, abnormal auscultation and leucocyte or CRP elevation +/- radiographic or tomodensitometric infiltrates and/or microbiological documentation (blood culture, BAL cultures, sputum cultures, urinary antigen for <i>Streptococcus Pneumoniae</i> or <i>Legionella Pneumophila</i>)

Central Nervous System	Meningitidis	At least one sign among: Fever, cephalalgia, neck stiffness Leucocyte elevation > 5 cells/mm ³ on cerebro-spinal fluid examination and/or identification of pathogen on microscopy, culture or PCR-assay
	Intracranial infection	Abscess or evidence of intracranial infection on MRI or during surgery or on histopathology
Intra-abdominal	Includes gallbladder, liver, bile ducts, pancreas, peritoneum, small intestine, colon, peritoneum, female genital apparatus	Clinical symptoms: abdominal pain, leucorrhea, uterine pain at examination Pathogen isolated from surgical specimens or percutaneous drainage or blood culture Abscess on tomodensitometry or evidence of infection during surgery Negative beta-HCG dosage
Soft tissue	Skin abscess/cellulitis	Pathogenic organism isolated from blood culture or infected site and compatible clinical signs
Urinary	At risk of complication	Urinary symptoms (pain, purulence) and fever, painful rectal touch Presence of no more of two organisms at a concentration $\geq 10^3$ UFC/L for men. For women a threshold of $\geq 10^3$ UFC/L was considered for <i>Escherichia Coli</i> and <i>Staphylococcus Saprophyticus</i> and $\geq 10^4$ UFC/L for other pathogens.
Bone and joint	Arthritis, Osteitis, Spondylitis,	Clinical symptoms: Local pain, fever, joint effusion Radiological signs on standard bone radiography or tomodensitometry or MRI Organism cultured from bones or synovial fluid or disco-vertebral biopsy

Surgical wound infection		Occurs within 30 days from surgery, purulent drainage from site, organism isolated from a wound close primarily, abscess seen during surgery or on tomodensitometry
-------------------------------------	--	---

Legend: BAL: broncho-alveolar lavage; CRP: C-Reactive protein; MRI: Magnetic Resonance Imagery; PCR: Polymerase Chain Reaction; UFC: Unit Forming Colony

*According to IDSA 2009 Guidelines

**Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.

Supplemental Table 2. Comparison of studied endpoints according to the cut-off used to start EAT

Outcome	Global group	Conventional cut-off	Modified cut-off	<i>p</i> conventional vs modified cut-off groups*
No of patients	138	61	77	
Antibiotic treatment duration from fever onset through D7 Median (range)	6 (0-7)	7 (2-7)	5 (0-7)	< 0.001
Total duration of antibiotic treatment Median (range)	7 (0-57)	8 (2-32)	7 (0-37)	0.15
Time to apyrexia Median (range)	4 (0-34)	3 (1-29)	4.5 (0-34)	0.35
Admission in ICU (n, %)	8 (5.8)	3 (4.9)	5 (6.5)	0.58
Septic shock (n, %)	7 (5.1)	2 (3.3)	5 (6.5)	0.36

Legend: *ICU: Intensive Care Unit. Results are expressed in median and range (minimum to maximum) or in number and percentage*

* After adjusting p value for comorbidities and duration of neutropenia. Linear or logistic regression were used as necessary.

3. Conclusion

3.1. Résumé des principaux résultats

A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer l'impact du seuil de fièvre dans l'initiation de l'antibiothérapie empirique lors d'une neutropénie fébrile. La mise en place d'une stratégie d'antibiothérapie empirique à partir d'un seuil de fièvre à 38,5°C a permis d'éviter la prescription d'antibiotiques dans 14,8% des épisodes fébriles inclus avec une réduction médiane significative de 2 jours d'antibiothérapie dans la première semaine suivant l'apparition de la fièvre. Cependant, la durée globale de traitement antibiotique par épisode fébrile n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Cela est peut-être lié à l'inclusion d'épisodes fébriles documentés pour lesquels les patients ont reçu un traitement prolongé. Ce sous-groupe représente 37,7% des épisodes fébriles inclus et a pu contribuer à atténuer la différence observée. Néanmoins, aucune analyse en sous-groupe n'a été effectuée sur les patients avec une fièvre d'origine indéterminée du fait d'un nombre insuffisant de patients pour obtenir une puissance statistique acceptable.

De plus, la sécurité des patients restait préservée lorsqu'ils étaient traités à partir d'un seuil de fièvre plus élevé ; la survenue d'un choc septique, la nécessité d'un remplissage vasculaire, l'admission en réanimation et la mortalité étant similaires entre les deux groupes. Aucun décès de cause infectieuse n'a été relevé dans le groupe « seuil modifié ». La sécurité de cette stratégie d'antibiothérapie probabiliste ne semble pas différente chez les patients qui n'ont reçu aucun traitement mais aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée chez ces patients compte-tenu du faible effectif. Par ailleurs, dans 32% des cas il y a eu au moins un jour de délai

d'administration du traitement antibiotique dans le groupe « seuil modifié ». Cela signifie que 46,8% des patients pour lesquels un seuil de traitement à 38,5°C était appliqué n'ont pas reçu d'antibiothérapie empirique d'emblée.

Enfin, l'analyse multivariée a montré que les comorbidités, regroupées dans un critère composite, et la durée de neutropénie étaient des facteurs indépendamment associés à une augmentation de la consommation d'antibiotiques dans la première semaine suivant la survenue de la fièvre. Bien que ces résultats soient significatifs, l'impact observé est faible et sans pertinence clinique.

3.2. Cohérence avec les données de la littérature

Les résultats de notre étude font écho aux études préalablement menées sur l'impact du délai d'administration des antibiotiques lors d'un épisode de neutropénie fébrile chez les patients d'onco-hématologie. Dans une méta-analyse récente, Koenig et coll. soulignent le manque de données permettant d'établir un lien clair entre le délai d'administration de l'antibiothérapie empirique au cours de la neutropénie fébrile et la survenue de complications (45). Cette méta-analyse fait également état de l'hétérogénéité de la littérature sur le sujet. Dans les études incluses, la définition de la fièvre était hétérogène allant d'une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Il en était de même pour la définition de la neutropénie et du délai d'administration des antibiotiques. Sur les 9 études incluses et portant sur une population adulte, deux seulement trouvaient un lien direct entre le délai d'administration des antibiotiques et la mortalité.

La première était l'étude prospective de Rosa et coll., dans laquelle un délai d'administration de l'antibiothérapie ≥ 30 minutes était un facteur indépendant de mortalité chez des patients atteints d'hémopathie ayant une neutropénie fébrile

(HR=1,18 [1,10-1,26] ; p<0,001) (26). Néanmoins, parmi les patients pour lesquels une documentation bactériologique était disponible, la sensibilité des germes à l'antibiothérapie empirique n'était pas associée de manière significative à la mortalité. Il n'y avait donc pas significativement plus de décès chez les patients n'ayant pas reçu une antibiothérapie efficace. Le bénéfice constaté dans cette étude serait donc davantage lié à la rapidité d'intervention des équipes médicales, permettant de repérer les patients les plus sévères parmi les patients admis pour neutropénie fébrile.

La deuxième étude est une étude rétrospective de Daniels et coll., portant sur 3219 neutropénies fébriles à haut risque de complication, chez des patients atteints de cancers solides ou hématologiques (29). Celle-ci montrait que la mortalité était significativement augmentée entre 3 et 6 heures (OR=1,57 ; p=0,04) et après 24 heures de délai d'administration (OR=2,02 ; p=0,02). Néanmoins, un délai d'administration entre 2 et 3 heures comparé à un délai de moins de 2 heures n'impactait pas la mortalité à 30 jours (OR=0,87 ; p=0,59) et de manière étonnante un délai de 6 à 24 heures n'avait pas non plus d'impact significatif (OR=1,37 ; p=0,11). De plus, la présence de signes de gravité hémodynamique était davantage associée à la mortalité (OR=2,61 ; p<0,001) que le délai d'administration des antibiotiques. La présence de signes cliniques était également un facteur associé à la mortalité (OR=1,57 ; p<0,01). Par ailleurs, l'importante proportion de patients en état de choc (25%), et l'hétérogénéité des patients sélectionnés sont d'autres limites à l'interprétation de ces résultats.

A l'inverse, la plupart des études n'ont pas réussi à montrer l'impact pronostique du délai d'administration des antibiotiques. L'étude de Ko et coll., ne retrouvait pas d'association entre la mortalité, le délai d'administration de l'antibiothérapie chez les

patients atteints de neutropénie fébrile présentant un sepsis ou un choc septique et chez ceux ayant eu une bactériémie (43). Cependant, la population d'étude était différente de la nôtre puisque 78% des patients inclus étaient atteints de cancers solides.

De même, l'étude cas-témoin de Lee et coll., portant sur 104 patients atteints de neutropénie fébrile aux urgences, retrouvait des délais d'administration similaires entre les patients admis en réanimation ou décédés durant l'hospitalisation et les témoins ($p=0,324$) (31). Cependant, les patients inclus étaient majoritairement atteints de cancers solides.

Dans une étude rétrospective récente, évaluant 93 patients principalement atteints d'hémopathies et admis aux urgences pour une neutropénie fébrile, aucun lien n'a pu être établi entre le délai d'administration de la première dose d'antibiotiques et la mortalité ou l'admission en réanimation. Le délai médian d'administration d'une antibiothérapie efficace était de 4,55 heures (2,59-7,58) (46).

Enfin, l'étude de Butts et coll., qui ciblait une population de patients atteints d'hémopathies malignes et présentant une neutropénie fébrile, a montré une nouvelle fois que le délai médian d'administration des antibiotiques n'était pas différent entre les patients présentant une issue défavorable (définie par la mortalité, l'admission en réanimation ou la mise en place de vasopresseurs) et les témoins (42).

Dans la méta-analyse de Koenig et coll., l'analyse de 675 neutropénies fébriles provenant de trois études ne montrait pas d'association entre la mortalité et un délai d'administration de l'antibiothérapie empirique > 60 min (OR=0,78 [0,16 - 3,69]) (47–49). Néanmoins, deux études parmi les trois avaient été conduites en pédiatrie.

Deux études seulement ont montré chez l'adulte un lien entre le risque de

complications sévères et le délai d'administration des antibiotiques. Dans l'étude de Lynn et coll., l'association était faible (OR=1,008 [0,999 - 1,017] ; p=0,014) et significative seulement en analyse univariée (25). De plus, cette étude utilisait comme critère de jugement principal un critère composite vaste associant la mortalité, l'admission en réanimation, la survenue d'une hypotension ou d'un choc, d'une insuffisance respiratoire aiguë, d'une arythmie cardiaque ou de troubles de la conscience.

L'autre étude est celle de Daniels et coll., dans laquelle l'admission en réanimation était associée au délai d'administration des antibiotiques (OR=1,98 ; p<0,001), mais encore une fois, seulement entre 3 et 6 heures de délai (29).

Il n'y a donc pas de données permettant d'établir une association sans équivoque entre la mortalité et le délai d'administration des antibiotiques au cours de la neutropénie fébrile chez les patients atteints de cancers solides ou hématologiques. La littérature est très hétérogène à ce sujet en ce qui concerne les critères de sélection des patients et les critères de jugements employés. Le travail de Koenig et coll., souligne dans la majorité des études le risque important de biais de sélection lié à l'inclusion de patients sévères ou à l'inverse à l'inclusion de patients à bas risque de complication présentant des critères de traitement ambulatoire (45).

Fletcher et coll., dans une étude rétrospective portant sur une population pédiatrique distinguent trois catégories de patients atteints de neutropénie fébrile (50):

- Ceux qui présentent un sepsis sévère et qui vraisemblablement auront une issue défavorable en dépit de l'administration rapide d'antibiotiques
- Ceux qui présentent une neutropénie fébrile pour lesquels le délai d'administration des antibiotiques n'influence probablement pas la probabilité

d'une issue défavorable puisque celle-ci est faible

- Ceux qui présentent une neutropénie fébrile avec d'autres facteurs de risque d'issue défavorable et qui bénéficieront d'une administration prompte des antibiotiques

Bien que théorique, cette classification propose une approche clinique de la neutropénie fébrile qui amène à reconsidérer l'antibiothérapie empirique systématique dès l'apparition de la fièvre.

Notre travail s'inscrit dans cette démarche. L'application d'un seuil de fièvre à 38,5°C a pour objectif d'épargner la prescription d'antibiotiques chez des patients présentant seulement une fièvre modérée. Néanmoins, les patients de notre étude étaient tous hospitalisés en secteur stérile d'hématologie et bénéficiaient tous d'une surveillance rapprochée dès l'apparition de la fièvre et ceux présentant des signes cliniques patents d'infection ou des signes de gravité ont été traités sans délai. L'application de nos résultats à d'autres populations de patients atteints de neutropénie fébrile chimio-induite doit de fait rester prudente.

Dans notre étude, l'antibiothérapie empirique a été évitée pour 11 épisodes fébriles sans complication majeure. Pour tous ces épisodes la fièvre a duré moins de 48 heures et aucune documentation bactériologique n'a été obtenue. Le traitement par cytarabine à haute doses reçu par les patients dans 94% des épisodes fébriles inclus a pu jouer un rôle dans la survenue de la fièvre dans notre population d'étude. Il a été montré que les fortes doses de cytarabine induisaient un relargage de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL1-Ra) dont le pic sérique est concomitant à la fièvre (44). Néanmoins ce pic survient en général 72 heures après l'administration de la

chimiothérapie et le délai entre la chimiothérapie et le pic de fièvre n'a pas été recueilli dans notre travail (44).

3.3. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, les patients traités par antibiotiques avant leur admission en secteur protégé et ceux traités avant l'apparition de la neutropénie ont été exclus de même que des patients plus immunodéprimés ayant subi une allogreffe ou une autogreffe de moelle ou traités par corticoïdes. Cela peut constituer un biais de sélection dans la mesure où ces patients probablement plus fragiles auraient pu avoir une issue plus défavorable. Le design rétrospectif de l'étude et la sélection d'une population de patients plus ciblée est toutefois justifié par l'originalité de notre démarche et l'absence de données antérieures dans la littérature. Une autre limite tient à l'inclusion de plusieurs épisodes fébriles par patient parfois au cours du même séjour hospitalier ce qui peut encore une fois constituer un biais de sélection.

3.4. Conclusion et perspectives

Pour conclure, nous avons évalué dans ce travail une nouvelle stratégie de prise en charge de l'aplasie fébrile remettant en cause l'antibiothérapie empirique systématique chez les patients présentant une fièvre modérée isolée. Rehausser à 38,5°C le seuil de fièvre motivant l'initiation du traitement antibiotique empirique lors d'un épisode de neutropénie fébrile a permis de réduire la consommation d'antibiotiques dans la première semaine après la survenue de la fièvre, sans risque de complication majeure, chez des patients atteints de LAM.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux identifier les patients auxquels appliquer cette stratégie de prise en charge.

4. Références

1. Hübel K, Hegener K, Schnell R, Mansmann G, Oberhäuser F, Staib P, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 1999 Feb;78(2):73–7.
2. Bodey GP. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med*. 1966 Feb 1;64(2):328.
3. Safdar A, Armstrong D. Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct 15;53(8):798–806.
4. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, Botton S de, Revel T de, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jun;53(6):1068–76.
5. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277–84.
6. Ahn S, Lee Y-S, Chun Y-H, Kwon I-H, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1151–8.
7. Pagano L. Etiology of Febrile Episodes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12;171(16):1502.
8. Sickles EA. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. *Arch Intern Med*. 1975 May 1;135(5):715.
9. Mackowiak PA. A Critical Appraisal of 98.6°F, the Upper Limit of the Normal

Body Temperature, and Other Legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992 Sep 23;268(12):1578.

10. Mackowiak PA, Worden G. Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994 Mar;18(3):458–67.

11. Davie A, Amoores J. Best practice in the measurement of body temperature. *Nurs Stand.* 2010 Jun 23;24(42):42–9.

12. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, Pauw B d., Feld R, Glauser M, et al. From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a Consensus Panel. *J Infect Dis.* 1990 Mar 1;161(3):397–401.

13. Tattersall MH, Hutchinson RM, Gaya H, Spiers AS. Empirical antibiotic therapy in febrile patients with neutropenia and malignant disease. *Eur J Cancer.* 1973 Jun;9(6):417–23.

14. Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, Armstrong D, Webb CD, Young LS. Evaluation of New Anti-Infective Drugs for the Treatment of Febrile Episodes in Neutropenic Patients. *Clin Infect Dis.* 1992 Nov 1;15(Supplement_1):S206–15.

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.* 2011 Feb 15;52(4):e56–93.

16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clin Infect Dis.* 1997 Sep;25(3):551–73.

17. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al.

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443–53.

18. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl_5):v111–8.

19. Ciuraru NB, Braunstein R, Sulkes A, Stemmer SM. The Influence of Mucositis on Oral Thermometry: When Fever May Not Reflect Infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1859–63.

20. Talcott JA. The Medical Course of Cancer Patients With Fever and Neutropenia: Clinical Identification of a Low-Risk Subgroup at Presentation. *Arch Intern Med*. 1988 Dec 1;148(12):2561.

21. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2000 Aug 16;18(16):3038–51.

22. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258–66.

23. 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*. 2013 Dec 1;98(12):1826–35.

24. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock*: Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589–96.
25. Lynn J-J, Chen K-F, Weng Y-M, Chiu T-F. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department: Antibiotics for emergent febrile neutropenia. Hematol Oncol. 2013 Dec;31(4):189–96.
26. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):3799–803.
27. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia W-J, Sun G-X, Wen A-Q. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. J Intensive Care Med. 2018 May;33(5):296–309.
28. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock*: Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):43–9.
29. Daniels LM, Durani U, Barreto JN, O'Horo JC, Siddiqui MA, Park JG, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04701-8>
30. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. BMC Health Serv Res. 2014 Dec;14(1):162.
31. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. J Oncol. 2018 Oct 11;2018:1–7.

32. Carlet J., Le Coz P. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Juin 2015. [En ligne]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf. Consulté le 12 octobre 2018.
33. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;32(7):841–50.
34. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 15;59(suppl_5):S335–9.
35. Treçarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Apr;27(2):200–10.
36. Albasanz-Puig A, Gudiol C, Parody R, Tebe C, Akova M, Araos R, et al. Impact of antibiotic resistance on outcomes of neutropenic cancer patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia (IRONIC study): study protocol of a retrospective multicentre international study. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e025744.
37. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, van de Velde AL, Schroyens WA, Berneman ZN, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol*. 2014 Oct;93(4):302–8.
38. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018 Jun;38(6):674–87.
39. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, 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. *Lancet Haematol.* 2017 Dec;4(12):e573–83.

40. Le Clech L, Talarmin J-P, Couturier M-A, Ianotto J-C, Nicol C, Le Calloch R, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis.* 2018 Jul 3;50(7):539–49.

41. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun 1;68(6):1431–8.

42. Butts AR, Bachmeier CC, Dressler EV, Liu M, Cowden A, Talbert J, et al. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in adult hematologic malignancy patients with febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Jun;23(4):278–83.

43. Ko BS, Ahn S, Lee Y-S, Kim WY, Lim KS, Lee J-L. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2015 Sep;23(9):2799–804.

44. Jirasek MA, Herrington JD. Cytarabine syndrome despite corticosteroid premedication in an adult undergoing induction treatment for acute myelogenous leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 Dec;22(6):795–800.

45. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-04961-4>

46. Johannesmeyer HJ, Seifert CF. A retrospective analysis of clinical acuity markers on hospital length of stay in patients with febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Apr;25(3):535–43.

47. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs: Improved F&N Outcome if Antibiotics in <60 min. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 May;62(5):807–15.
48. De la Maza V, Simian D, Castro M, Torres JP, Lucero Y, Sepúlveda F, et al. Administration Time for the First Dose of Antimicrobials in Episodes of Fever and Neutropenia in Children With Cancer: *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):1069–73.
49. Ko BS, Ahn S, Lee Y-S, Kim WY, Lim KS, Lee J-L. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2799–804.
50. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer: TTA in Pediatric Febrile Neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug;60(8):1299–306.

5. Résumé

Introduction : Réduire la durée du traitement antibiotique empirique des patients atteints de neutropénie fébrile pourrait contribuer à diminuer l'antibiorésistance. Le but de notre étude était d'évaluer si la modification à la hausse du seuil de température à partir duquel une antibiothérapie empirique est débutée permet de réduire la consommation d'antibiotiques chez des patients atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) ayant une neutropénie fébrile.

Méthodes : Une étude rétrospective a été conduite sur une période de Septembre 2015 à Mai 2019 au CHU de Poitiers. Le seuil de fièvre motivant l'initiation d'une antibiothérapie empirique était défini selon les critères de *l'Infectious Disease Society of America* jusqu'en Mars 2018. Après cette date, une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ était considérée pour initier une antibiothérapie empirique. Le critère de jugement principal était la durée de traitement antibiotique du début de la fièvre jusqu'au 7^{ème} jour.

Résultats : 138 épisodes fébriles ont été inclus, 61 dans le groupe « seuil conventionnel » et 77 dans le groupe « seuil modifié ». Après ajustement sur les comorbidités et la durée de neutropénie, la modification du seuil de fièvre motivant l'initiation de l'antibiothérapie était associée à une réduction médiane de deux jours de la consommation d'antibiotique à sept jours du début de la fièvre ($p < 0,001$). La durée totale de traitement antibiotique par épisode fébrile, la survenue d'un choc septique et l'admission en réanimation n'était pas significativement différentes entre les deux groupes. L'antibiothérapie empirique n'a pas été débutée dans 14,8% des épisodes fébriles du groupe « seuil modifié ».

Conclusion : Le rehaussement à $38,5^{\circ}\text{C}$ du seuil de fièvre motivant l'initiation d'une antibiothérapie empirique permet de réduire la consommation d'antibiotiques dans les sept premiers jours de fièvre chez des patients atteints de LAM ayant une neutropénie fébrile.

Mots clés : Neutropénie Fébrile ; Hémopathies Malignes ; Leucémie aiguë myéloïde ; Infection ; Bon usage des antibiotiques



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Introduction : Réduire la durée du traitement antibiotique empirique des patients atteints de neutropénie fébrile pourrait contribuer à diminuer l'antibiorésistance. Le but de notre étude était d'évaluer si la modification à la hausse du seuil de température à partir duquel une antibiothérapie empirique est débutée permet de réduire la consommation d'antibiotiques chez des patients atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) ayant une neutropénie fébrile.

Méthodes : Une étude rétrospective a été conduite sur une période de Septembre 2015 à Mai 2019 au CHU de Poitiers. Le seuil de fièvre motivant l'initiation d'une antibiothérapie empirique était défini selon les critères de *l'Infectious Disease Society of America* jusqu'en Mars 2018. Après cette date, une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ était considérée pour initier une antibiothérapie empirique. Le critère de jugement principal était la durée de traitement antibiotique du début de la fièvre jusqu'au 7^{ème} jour.

Résultats : 138 épisodes fébriles ont été inclus, 61 dans le groupe « seuil conventionnel » et 77 dans le groupe « seuil modifié ». Après ajustement sur les comorbidités et la durée de neutropénie, la modification du seuil de fièvre motivant l'initiation de l'antibiothérapie était associée à une réduction médiane de deux jours de la consommation d'antibiotique à sept jours du début de la fièvre ($p < 0,001$). La durée totale de traitement antibiotique par épisode fébrile, la survenue d'un choc septique et l'admission en réanimation n'était pas significativement différentes entre les deux groupes. L'antibiothérapie empirique n'a pas été débutée dans 14,8% des épisodes fébriles du groupe « seuil modifié ».

Conclusion : Le rehaussement à $38,5^{\circ}\text{C}$ du seuil de fièvre motivant l'initiation d'une antibiothérapie empirique permet de réduire la consommation d'antibiotiques dans les sept premiers jours de fièvre chez des patients atteints de LAM ayant une neutropénie fébrile.

Mots clés : Neutropénie Fébrile ; Hémopathies Malignes ; Leucémie aiguë myéloïde ; Infection ; Bon usage des antibiotiques