

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 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 **Mr Thomas DELAYE**

Etude rétrospective et comparative de l'efficacité du traitement court des infections urinaires lors de la neutropénie fébrile post-chimiothérapie

Composition du Jury

Présidente : Madame le Professeur France ROBLOT

Membres : Mr le Professeur Christophe BURUCOA
Mr le Docteur Jose Miguel TORREGROSA-DIAZ
Mr le Docteur Maxime VALLEE

Directrice de thèse : Mme 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
- ROBLLOT 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

Maîtres 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

Professeuses 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

12 ans, 7 villes, 3 continents, 24 services et un nombre incalculable de rencontres marquantes.

S'il fait si bon vivre dans notre caverne c'est que nous y sommes tous ensemble.

Aux membres du Jury :

Mme le Professeur ROBLOT, je suis honoré que vous présidiez cette thèse, qui conclue ce parcours, chaotique et exaltant qu'a été pour moi l'internat de médecine. Je vous remercie de m'avoir permis d'explorer librement mes idées et mes ambitions, en me donnant toujours le cadre nécessaire pour que je ne m'égarer pas.

Mme le Professeur Blandine RAMMAERT, j'ai eu la chance d'être le témoin et le bénéficiaire de l'énergie admirable que tu as su insuffler autour de toi dès ton arrivée. C'est un magnifique exemple que tu nous donnes en étant décisive sur tous les fronts sans jamais te départir de ta gentillesse et de ta simplicité. Merci de m'avoir proposé cette thèse et de m'avoir guidé à chaque pas de sa réalisation.

Mr le Professeur BURUCOA, j'ai eu le bonheur d'apprendre les premiers rudiments du jardinage zen sur boîte de Petri sous votre direction avisée. Votre aide a été précieuse dans toutes mes aventures scientifiques et universitaires. Je suis honoré de votre présence dans ce jury et vous remercie de vos conseils et de vos enseignements.

Mr le Docteur Jose Miguel TORREGROSA DIAZ, merci de m'avoir, une nouvelle fois, prêté tes talents pour cette collaboration artistique d'un tout autre genre, et, d'avoir permis à ce projet de voir le jour. C'est un honneur d'avoir travaillé à tes côtés et de t'avoir comme membre de ce jury.

Maxime, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, et d'avoir partagé ton expérience et tes connaissances pointues sur ce sujet.

A mes maîtres en médecine :

Mr le Docteur Cédric LANDRON qui a été mon premier mentor en Médecine. J'ai été heureux d'apprendre à tes côtés ce qui fait un médecin entier, aussi bien dans sa profession que dans son humanité.

Mme le Docteur Natacha MAILLARD, j'ai découvert sous ta supervision tout ce qu'il y a de grisant dans la médecine intensive et dans la technique de haute volée. Je dis souvent que c'est toi qui m'as appris à piloter. Merci.

Mme le Docteur Isabelle MERLET, merci d'avoir pris le temps de me réapprendre la clinique dans sa forme originelle. Grâce à toi, je me suis rendu compte que, c'est dans cette interaction infiniment poétique et complexe que réside l'essentiel de notre métier.

Mr le Taote Erwan OEHLER, généraliste breton devenu un interniste tahitien hors pair, merci de m'avoir montré qu'il n'est de limites que celles que l'on se fixe. J'espère avoir la chance de t'avoir comme collègue dans un futur pas si lointain.

Mr le Professeur Pascal ROBLOT, je vous remercie de m'avoir suivi, écouté et conseillé avec sagesse pendant toutes ces années. Vous m'avez permis de faire des choix qui ne se regrettent pas.

Mr le Professeur Richard MARECHAUD, vous m'avez littéralement mis le pied à l'étrier et j'en garde un souvenir formidable. C'est un honneur de vous compter parmi mes maîtres et mes amis.

Au Dr Mathieu PUYADE, qui est le premier véritable médecin du XXIème siècle que j'ai croisé. Merci de m'avoir donné les outils pour comprendre une médecine et une science de plus en plus complexes et compliquées.

A tous les médecins du Service de Médecine Interne et celui de Maladies Infectieuses du CHU de Poitiers, qui m'ont accompagné des premiers aux derniers instants de l'Internat. Frédérique, Odile, Luminita, Alain, Gwenaël, Cendrine et Guillaume, merci d'avoir chacun apporté un grain de sel si particulier à ma formation.

A l'équipe médicale de Réanimation du CH de la Rochelle : Virginie, Marianne, Séverin, Olivier, Philippe, Alex et Frédéric, vous mériteriez d'avoir chacun votre chapitre ! Merci de m'avoir ouvert le monde de la Réanimation dans un incomparable climat de confiance et de rigolade.

A mes camarades du service de Néphrologie de la Rochelle, Tovaritch-shef DELBES, Cécile, Fannie, Olivier et François, vous resterez pour moi un modèle d'équipe médicale. Merci d'avoir trouvé le parfait équilibre entre liberté et pédagogie qu'il fallait à cette fin d'Internat.

Mr le Docteur Florent VALOUR et Mr le Professeur Fabio ALVES, merci d'avoir été une ancre dans le bon sens quand tout semblait si absurde.

A tous les médecins, je ne les compte plus, qui ont pris le temps de m'enseigner ce magnifique métier qui décidément ne s'apprend pas que dans les livres. J'aimerais tous vous citer ici mais je crains que la liste ne finisse par être plus longue que cette courte thèse. Du fond du cœur, je vous remercie, d'avoir fait de moi le médecin que je suis et que je deviendrai.

A ma famille :

A ma mère, dont je suis l'œuvre. La vie se charge de me montrer la sagesse et l'importance des valeurs que tu m'as transmises. Merci de ton amour, quoi que je fasse et qui que je devienne.

A mon père, Patrick, qui m'a enseigné avec patience que l'on pouvait avoir des idées et une vie qui ne sont pas celles de la majorité. Merci de m'avoir prouvé qu'il faut suivre ses aspirations avec passion et peu de concessions au triste réalisme du monde.

Au Docteur Charly EXTRA (c'est vraiment son nom), mon frère mémétique, qui a été, dès les premiers semis, l'engrais de l'écosystème de ma pensée. Merci de m'avoir toujours encouragé à donner le meilleur.

A Benjamin BRILLOUET. A l'instant d'écrire cette phrase, explosent dans mon esprit la musique, les fous rires et la poésie. Merci d'avoir vu dans le gamin que j'étais, la personne que suis devenue.

A Dounia JABBOURI, parce qu'à l'heure de donner les ingrédients qui font moi, c'est impossible de ne pas parler de toi. Merci d'avoir été à mon esprit ce que la flamme est à la cire d'une bougie.

A la famille BERNARD, Jean Charles, Michèle, Daniel, Valérie, François (ça y est te voilà officiellement BERNARD), Françoise qui m'ont soutenu avec bienveillance pendant toutes ces années. Et à toi, Valérie Casse Coco. Je continue à cultiver les plus belles fleurs de ta pensée.

A ma grand-mère Denise et à toute la famille DELAYE, qui ont su rester unis et garder le meilleur à travers le temps. A mes 31 cousins et cousines qui grandissent si vite, encore une fois je manque de place pour les détails, mais je suis rassuré : je crois constater que vous devenez tous de belles personnes. Merci de votre exemple et de votre soutien.

A mes amis :

Aux frères d'armes des années bordelaises, qui ont fait de l'épreuve une partie de plaisir : Thibault SIMON avec qui on a fait largement plus que 400 coups, Anapa NAUTA qui m'a inspiré dans l'apprentissage par son calme, sa détermination et ses directs du droit supersoniques, Tristan KRETZSCHMAR à qui je pense quand je me prends à croire que je suis intelligent, Guillaume SIMON avec sa bonne humeur à l'épreuve de la pluie, des sauterelles, de la peste et des ECN et enfin Stephen MAZET qui était présent à toutes les pauses pour nous montrer la voie de la modération.

A Noémie MAUGEAIS, parce que l'on s'est déjà tout dit mais que l'on a encore tant à se dire.

A Iris Azélie Palmyr LEBUHOTEL COTE-COLISSON, j'en passe et des meilleures, ma compagne de voyage, sur la route et dans la tête, témoin que l'Univers est généreux surtout si l'on ne prépare rien.

A Adrien MASSELOUX, ma Joue d'Anguille, qui sait vivre et le faire partager aux autres, pour les voyages dans le plasma à 15h07, ceux d'hier et de demain.

A Clara et Simon BIARNES, ma Maman et mon Papa tortue, à qui je dois probablement un peu d'être encore en vie et en bonne santé ! Merci d'être la preuve que l'amour existe si seulement on s'en donne la peine.

A Nephi TEMAHUKI, qui était là avant le début et sera là après la fin, merci de m'avoir appris à apprendre tant de choses. Et à Sebastian BURZ, à ses côtés bien sûr, qui m'a montré mon propre potentiel et tout ce que la science avait d'excitant.

A la Turtle Team, pour ce très solide début d'internat en votre compagnie. Chaque centimètre carré de Jacques Aubert s'en souvient. Aurélie, Justine, Gaspard, Marie, Caroline, Simon, Guillaume, Mathias et bien sûr au seul et unique maître Duong. Merci d'avoir fait du début de l'internat une fête perpétuelle.

Je ne manquerai pas de saluer le Docteur Sylvain PORTET, afin que les scientifiques sachent pourquoi, ce jour où nous passons tous les deux notre thèse, l'espace-temps a tremblé.

Ni le Docteur Edouard PAULUS, pour son sens du rythme imperturbable et sa patience envers le mien qui ne l'est pas.

A Anna MONIER et Jeanne BROCHON, qui m'ont appris à taper du pied et à changer d'idée. Et tout ça c'est très important.

A Vincent LORDET et Thibaut HURY, parce que les lundis chez Fury nous ont emmené sous un plafond qui crache des flammes au milieu d'une tempête de sable. Et aussi à Grégoire OTTAVY, qui est un être humain sacrément éveillé et la personne qui est passé le plus près de me faire mourir de rire.

Au Bureau du SIAIMP, Sylvie, Thomas, David, Gaël, les deux Alice et Antoine, merci pour les belles années de notre Bureau, où les rêves ont été convertis en réalité avec un minimum de concessions et un maximum de rigolade.

A mes colocataires, Florent DELAYE SCHAERER, qui a été une épouse merveilleuse et qui est bien trop gentil pour être cardiologue, Rayan EL FADEL, qui m'a passé le Mojo en main propre et montré l'ensemble des utilisations possibles de la crème fraîche (environ 9000), à Mary SOUDANI pour ces quatre petits mois d'un été merveilleux et Anaïs BRAVERMAN qui va encore devoir me supporter l'année prochaine.

A tous les membres de notre belle Grolloque, Anaëlle petit oiseau à l'œil scientifique aiguisé qui a relu ce travail avec un dévouement admirable, Martin qui est un type solide, carré, Cécile pour qui j'ai imprimé sur un papier équitable et sans bisphénol, Geoffrey le vendéen sous les escaliers, Oriane qui est en ce moment même à Arcachon et Baptiste qui fait si joliment trembler l'Univers sous le cerisier. Merci à vous de m'avoir si bien accompagné pendant l'écriture de cette thèse.

A Quentin BODARD, Marie ROLLAND et Jérémie FONTANELLE qui ont été le meilleur remède au retour à la réalité post-San Francisco.

A David LAFFARGUE qui s'emploie régulièrement à mettre ma notion du risque en perspective.

A Julien OHLMANN, qui est la preuve que l'amitié n'est aucunement proportionnelle au temps qu'on passe ensemble.

Au Powwow, Miriama, Elsa, les JP et tous les autres, parce que le Powwow c'est pour toujours en toi.

A Vatea ROPITEAU, avec qui j'ai découvert la philosophie sous un cocotier.

To Ben ANGEL who made me understand what I already knew. Thanks for teaching what it is to live art instead of just perceiving it.

To Cara MAZZI, master of freedom in an unfree world. You taught me that music is about giving more than showing.

To Alex DALYAC, who taught me that ideas only sound crazy before they start to work out.

To my San Franciscan family, Solar system of 41 ever-changing planets and satellites: Andrea AICARDI, Youcef ES-SKOURI and Pierre ALVAN my DJ senseis, Bhavya AGARWAL for all the new connections in my brain and the lost ones too, Crystal PÉREZ quien me transformo en un producto bien San Franciscano, Rich who knows how to bring some first world anywhere, Deepak who was my charioteer before the battle, Leo for the P.H.A.T.T. hikes, “Dr” Bjorn, Berkeley for his cunning vision of the world, Juan Carlos at the table of anarchy, Onder the Mission’s OG... There’s so many of you who mattered. I’ll have to write a book about you guys at some point any way!

A mes co-internes, compagnons de fortune et d’infortune, du fin fond d’une garde d’étage pourrie au sommet d’une échelle sur le toit de l’internat, vous étiez là et avez donné tout leur sens à ces moments. Merci.

Aux équipes paramédicales de tous les services dans lesquels j’ai eu la chance d’apprendre. Merci de m’avoir montré toutes les ficelles et de m’avoir dit mes défauts et mes erreurs sans me les reprocher. Une pensée particulière pour l’équipe de Médecine Interne de Tahiti, Vaea, Julie, Tamatoa, Véronique, Romain, merci de m’avoir donné envie de rentrer travailler au Fenua.

A mes externes, qui m’ont appris que le maître est l’élève.

Et enfin aux patients, pour avoir partagé leur sagesse face à la souffrance et à la mort mais aussi dans la vie et le bonheur. C’est un magnifique privilège que d’avoir eu la chance d’explorer vos univers.

Plan de la thèse

Introduction	12
1. Le challenge de la multirésistance bactérienne.....	12
2. Réduire les durées de traitement antibiotique.....	12
3. La problématique de la neutropénie fébrile	13
4. Recommandations en cas de documentation bactériologique chez le patient neutropénique fébrile	14
5. Bactériurie et neutropénie fébrile	15
6. Objectifs de l'étude.....	15
Matériels et méthodes.....	17
1. Design de l'étude.....	17
2. Ethique	17
3. Participants et collecte des données.....	17
4. Critères de jugement.....	18
5. Statistiques.....	19
Résultats	20
1. Population.....	20
2. Caractéristiques des IU et traitement antibiotique	21
3. Rechutes	23
Discussion	26
1. Des bactériuries asymptomatiques ?.....	26
2. Place des biomarqueurs pour différencier les BA des IU	27
3. Une pratique excessive des prélèvements urinaires chez les patients ayant une NF ?.....	28
4. Traitement des IU à entérocoques	29
5. Limites de l'étude.....	29
Perspectives	32
Bibliographie.....	33
Résumé.....	39
Serment.....	40

Abréviations

BA : Bactériurie Asymptomatique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CSH: Cellules Souches Hématopoïétiques

EAU: European Association of Urology

ECBU: Examen CytoBactériologique Urinaire

ECIL : European Conference on Infections in Leukemia

EIQ: Ecart InterQuartile

ESMO: European Society for Medical Oncology

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IU: Infection Urinaire

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NF : Neutropénie Fébrile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

UFC : Unité Formant Colonie

Introduction

1. Le challenge de la multirésistance bactérienne

Si c'est une problématique moins médiatisée que le changement climatique, la fonte de la biodiversité ou la pollution environnementale, l'explosion mondiale de la multirésistance bactérienne n'en reste pas moins l'un des challenges critiques du XXIème siècle. Une étude de 2016, missionnée par le gouvernement britannique, estimait à 700 000 le nombre de décès annuel lié aux infections multirésistantes (1). La même étude prévoit que ce chiffre atteindra 10 millions/an en 2050, engendrant 100,2 trillions de dollar US (\$) en dépenses de santé d'ici là. De nombreuses études ont démontré l'impact direct de la prescription d'antibiotiques en médecine humaine sur la croissance de l'antibiorésistance (2,3). Cependant, malgré l'existence de politiques publiques visant à juguler le phénomène, la consommation antibiotique a augmenté de 65% de 2000 à 2015 à l'échelle de la planète (4).

2. Réduire les durées de traitement antibiotique

L'un des axes majeurs du plan de lutte mondial de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) contre la progression des résistances bactériennes aux antibiotiques est l'optimisation de l'administration de ces derniers (5). L'approche la plus directe de ce problème est la réduction des durées de traitement, pour tendre vers la durée minimale efficace face à un tableau infectieux donné (6,7). Plusieurs études montrent que les traitements prolongés peuvent être responsables de l'émergence de bactéries multirésistantes sans pour autant améliorer le pronostic de l'infection (8,9).

Les durées recommandées pour la plupart des infections bactériennes sont souvent empiriques, du fait d'une préoccupation historiquement centrée sur l'absence de rechute plutôt que sur l'épargne des antibiotiques (7). De plus, les recommandations des sociétés savantes, donnent le plus souvent une fourchette de durée de traitement et il est laissé à l'appréciation du clinicien de choisir l'option longue (généralement une semaine supplémentaire) ou courte de manière subjective. L'option longue est fréquemment choisie pour « rassurer », qui plus est chez les patients sévères ou fragiles,

dans la crainte d'une rechute de l'infection. Les infections bactériennes représentant une situation à haut risque, un niveau de preuve élevé est requis pour réduire la durée de leur traitement de manière sûre.

Depuis la fin des années 90, de nombreuses études bien menées, qui sont recensées dans l'article de C. Wintenberger et Coll. en 2017 (10), ont comparé l'efficacité et la sûreté de traitements antibiotiques plus courts par rapport à ceux prescrits pour la durée recommandée. Ces études ont démontré qu'il était possible, dans la plupart des indications, de diminuer la durée du traitement antibiotique sans amputer son efficacité. Elles ont eu un impact concret sur la consommation antibiotique puisqu'elles ont pu à court terme engendrer une modification de la durée de traitement recommandée par les sociétés savantes (10).

Pour ce qui est des infections urinaires (IU), de nombreuses études bien menées (11,12) ainsi qu'une méta-analyse (13) ont comparé traitements courts et longs dans les pyélonéphrites aiguës dans des populations exclusivement féminines. Il en ressort une équivalence des traitements courts. Les éléments de preuve sont moins formels chez l'homme, mais il existe une étude randomisée et contrôlée montrant l'équivalence de deux semaines versus quatre semaines de traitement (14).

3. La problématique de la neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile (NF) est définie par une température orale $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou deux mesures $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à une heure d'intervalle, associée à un compte de polynucléaires neutrophiles circulants $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ (15). C'est un évènement fréquent puisqu'il survient pour 13% des patients traités pour un cancer solide et 70% des patients traités pour une hémopathie maligne (16,17). Lors de la NF, les infections ont un caractère peu symptomatique et sont pourtant extrêmement sévères. Le taux de mortalité des NF même traitées de manière optimale reste de 2 à 20% en fonction des caractéristiques des patients (18).

Les recommandations de l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) et de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) préconisent d'administrer à ces patients à haut risque un traitement probabiliste par une β -lactamine de large spectre active sur *Pseudomonas*

aeruginosa au minimum (15,19). En cas d'identification d'un pathogène causal dans les premiers jours de la NF, il est recommandé, avec un fort niveau de preuve (A1), d'adapter l'antibiothérapie en terme de molécule, de diffusion et de durée de traitement au pathogène mis en cause et au site auquel il a été retrouvé (15,20). La documentation d'un pathogène causal permet donc le plus souvent d'adapter le spectre et la durée de l'antibiothérapie. Le taux de documentation bactériologique lors d'une NF varie entre 35 et 58% (21–23).

4. Recommandations en cas de documentation bactériologique chez le patient neutropénique fébrile

L'ECIL recommande de poursuivre l'antibiothérapie pour 7 jours en vérifiant la résolution des signes cliniques, avec une apyrexie d'au moins 4 jours, et l'éradication du pathogène causal (24). Dans les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology), en cas de documentation « la durée de traitement peut varier et les recommandations locales doivent être suivies » (20). L'IDSA recommande « d'adapter l'antibiothérapie et sa durée au site de l'infection » (25). Dans l'article « Proposal for Shorter Antibiotherapies » paru en 2017, il est suggéré que la durée de traitement soit adaptée au pathogène isolé et au site de l'infection (10). S'il est recommandé d'adapter le traitement antibiotique au pathogène retrouvé, il n'est donc pas précisé de manière spécifique la conduite à tenir particulière en cas de suspicion d'IU.

Ces recommandations reposent sur des études qui visaient à évaluer des stratégies antibiotiques probabilistes dans la NF (26–28). Elles n'évaluent cependant pas spécifiquement l'efficacité des traitements adaptés. Elles ne différencient pas non plus les IU des autres infections microbiologiquement documentées. En l'absence de symptômes urinaires, les recommandations officielles ne se prononcent pas sur la nécessité ou non de traiter les patients en NF chez qui un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) montrant des bactéries à taux significatifs est retrouvé (29), ce qui laisse la porte ouverte à un traitement systématique, qui est souvent réalisé en pratique.

En pratique clinique, en cas de documentation d'un uropathogène sur un ECBU en période de NF, ce sont les recommandations concernant les IU qui sont utilisées. Les patients ayant une NF après

une chimiothérapie et atteints d'une IU sont, dans les derniers textes de recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de l'European Association of Urology (EAU), inclus sous la dénomination « à risque de complication » (30,31). Chez les femmes, la durée de traitement recommandée est alors de 10 à 14 jours sans que ne soit précisé de manière objective les éléments qui doivent faire prescrire un traitement long. Chez l'homme, le traitement d'une IU est de 14 à 21 jours, une durée de 21 jours devant être discutée en cas d'immunodépression (31).

5. Bactériurie et neutropénie fébrile

La réalisation systématique d'un ECBU dans le bilan initial d'une NF a été remise en cause dans les recommandations de l'IDSA en 2011 (25) qui ne la préconise qu'en cas de signes fonctionnels urinaires ou d'anomalies de la bandelette urinaire (BU). Les recommandations de l'ESMO en 2016 (20), vont plus loin en ne préconisant de ne réaliser une BU et un ECBU qu'en cas de signes cliniques évocateurs. En pratique, la réalisation d'un ECBU reste pourtant souvent systématique en cas de NF, même en l'absence de signes fonctionnels urinaires évocateurs, que ce soit en clinique ou dans les travaux scientifiques (22). Dans 2 à 48,9% des NF où un prélèvement urinaire systématique est réalisé, une bactérie est retrouvée au niveau des urines (21,22,32–34). Ces études concernent principalement des patients d'hématologie.

6. Objectifs de l'étude

La documentation d'une IU lors d'une NF post chimiothérapie permet d'adapter le type et la durée de traitement au pathogène rencontré. Les recommandations quant à cette situation et les durées de traitement préconisées sont cependant mal définies et ne reposent sur aucun élément scientifique spécifique. Dans cette étude nous proposons d'apporter les premiers éléments observationnels sur l'efficacité d'un traitement court des IU qui surviennent lors d'une NF post chimiothérapie.

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité, en termes de rechute (≤ 7 jours), d'un traitement court (≤ 10 jours pour les femmes et ≤ 14 jours pour les hommes) à celle des traitements longs (durées supérieures à celles susmentionnées) lors d'une IU monobactérienne documentée au cours d'un épisode de NF post-chimiothérapie chez l'adulte.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser la survenue de récurrence (≤ 30 jours), le délai de rechute et de récurrence, l'acquisition d'un phénotype de résistance, la pertinence clinique de l'antibiothérapie initiale et la mortalité dans les 30 jours suivant la fin de l'antibiothérapie initiale.

Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective observationnelle réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, centre hospitalier de 1200 lits, référent régional dans la prise en charge des maladies néoplasiques. Chaque ECBU réalisé chez les patients de plus de 18 ans, hospitalisés dans les services d'hématologie, d'oncologie et de maladies infectieuses entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} mars 2019 a été extrait à partir de la base de données du logiciel des laboratoires du CHU de Poitiers (Cyberlab). Le compte de polynucléaires neutrophiles chez ces patients le même jour a ensuite été recueilli pour déterminer la présence d'une neutropénie.

2. Ethique

La Commission Nationale Informatique et Libertés, responsable de la protection des données individuelles en France, a approuvé la collecte et l'utilisation de ces données.

3. Participants et collecte des données

Les dossiers médicaux concernant les épisodes de NF lors desquels un ECBU positif et monomicrobien était retrouvé ont été analysés manuellement à partir du dossier informatisé ou du dossier papier en fonction de la période d'étude. Les épisodes inclus devaient concerner des patients majeurs, traités pour un cancer, ayant une NF définie comme une fièvre (deux mesures $\geq 38^\circ\text{C}$ à 1h d'intervalle ou une mesure $\geq 38.3^\circ\text{C}$), des polynucléaires neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ et un ECBU avec un seuil de bactériurie défini selon les recommandations de la SPILF (31) :

- chez les hommes, $\geq 10^3$ Unité Formant Colonie (UFC)/mL pour toutes les bactéries uropathogènes ;
- chez les femmes, $\geq 10^3$ UFC/mL pour *Escherichia Coli* et *Staphylococcus Saprophyticus* et $\geq 10^4$ UFC/mL pour les autres bactéries uropathogènes.

La leucocyturie n'étant pas interprétable en cas de NF, aucun seuil n'a été retenu.

Le même patient pouvait être inclus plusieurs fois, s'il présentait plusieurs épisodes éligibles.

Ont été exclus, les épisodes concernant des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie dans les 30 jours précédents, ceux qui recevaient une antibiothérapie depuis plus de 24h au moment du prélèvement urinaire, ceux avec un ECBU plurimicrobien (> 1 bactérie), ou une uropathie connue (autre qu'une hypertrophie bénigne de prostate), ou porteurs de matériel au niveau du tractus urinaire, les épisodes où une autre infection bactérienne documentée nécessitait un traitement de plus longue durée, les épisodes dans lesquels le dossier médical était incomplet et ceux où le décès était survenu pendant la période d'antibiothérapie initiale. Les patients pouvaient être traités pour une autre infection, avec un antibiotique adapté aux bactéries retrouvées dans l'ECBU, si cela ne prolongeait pas la durée de traitement antibiotique au-delà de la durée préconisée pour leur IU.

Les données collectées étaient les suivantes : caractéristiques démographiques, type de cancer et traitement anti-cancéreux, les caractéristiques de la NF (durée, compte de polynucléaire neutrophiles), la présence de ≥ 3 critères de Fried, le score OMS, la présence d'une insuffisance rénale chronique sévère définie par une clairance rénale $< 30\text{mL}/\text{min}$, les caractéristiques de l'IU et de son traitement, la durée d'hospitalisation et le délai entre l'hospitalisation et la survenue de la fièvre (afin de déterminer le caractère nosocomial de l'infection), les caractéristiques de rechutes à J7 et récurrences à J30, la date et la cause du décès.

Les patients hospitalisés pour une chimiothérapie anti-cancéreuse sont en règle générale revus en consultation médicale un mois après leur sortie d'hospitalisation. A cette occasion, la survenue d'une infection dans le mois précédent est systématiquement notifiée. Si la consultation n'avait pas eu lieu à Poitiers, les informations médicales ont été récupérées auprès du médecin hématologue ou oncologue référent du patient.

4. Critères de jugement

Les épisodes ont été classés en deux groupes :

- Antibiothérapie courte, définie par une durée de traitement ≤ 10 jours pour les femmes et ≤ 14 jours pour les hommes

- Antibiothérapie longue, qui comprend l'ensemble des traitements plus longs que susmentionné.

Le critère principal de jugement était la comparaison du nombre de rechute dans chacun des groupes. La rechute était définie par la survenue de fièvre ou de signes fonctionnels urinaires, avec un ECBU positif retrouvant à un taux significatif la même sous espèce bactérienne, avec le même antibiotype ou une résistance acquise, ≤ 7 jours après la fin du traitement antibiotique pour l'IU initiale.

Les critères secondaires de jugement étaient la survenue de récurrence, le délai de rechute ou de récurrence, l'acquisition d'un phénotype de résistance, la pertinence clinique de l'antibiothérapie initiale et la mortalité dans les 30 jours suivant la fin de l'antibiothérapie initiale.

La récurrence était définie par la survenue de fièvre ou de signes fonctionnels urinaires, avec un ECBU positif retrouvant à un taux significatif la même sous espèce bactérienne, avec le même antibiotype ou une résistance acquise, >7 et ≤ 30 jours après la fin du traitement antibiotique pour l'IU initiale.

5. Statistiques

Les variables continues sont exprimées comme moyenne ou médiane, dérivation-standard et écart interquartile (EIQ). Les variables catégorielles sont exprimées en valeur absolue et pourcentages. Pour les variables catégorielles, le test du Chi² ou le test exact de Fisher et pour les variables continues le test de Student ou de Mann-Whitney, ont été utilisés de manière appropriée après avoir contrôlé la normalité des variables avec le test de Shapiro-Wilk. Le nombre d'évènement survenu dans chacun des deux groupes de durée était trop faible pour permettre de les comparer statistiquement.

Les résultats concernant les hommes et les femmes sont présentés séparément, compte tenu des importantes différences physiopathologiques des IU féminines et masculines.

Résultats

1. Population

Un total de 1029 épisodes de NF sont survenus au CHU de Poitiers, entre le 1er janvier 2014 et le 1er mars 2019. Lors de ces épisodes, 219 ECBU monomicrobiens ont été prélevés. Parmi ces 219 épisodes, 137 ont été exclus (Fig. 1). Les principales causes d'exclusion étaient la présence d'une autre infection (51 épisodes), la présence d'une pathologie urinaire ou d'une sonde urinaire (43 patients), l'absence de chimiothérapie récente (19 épisodes), le décès pendant le traitement initial (12 patients), un dossier médical incomplet (10 épisodes) et un âge < 18 ans (deux épisodes) (Fig. 1).

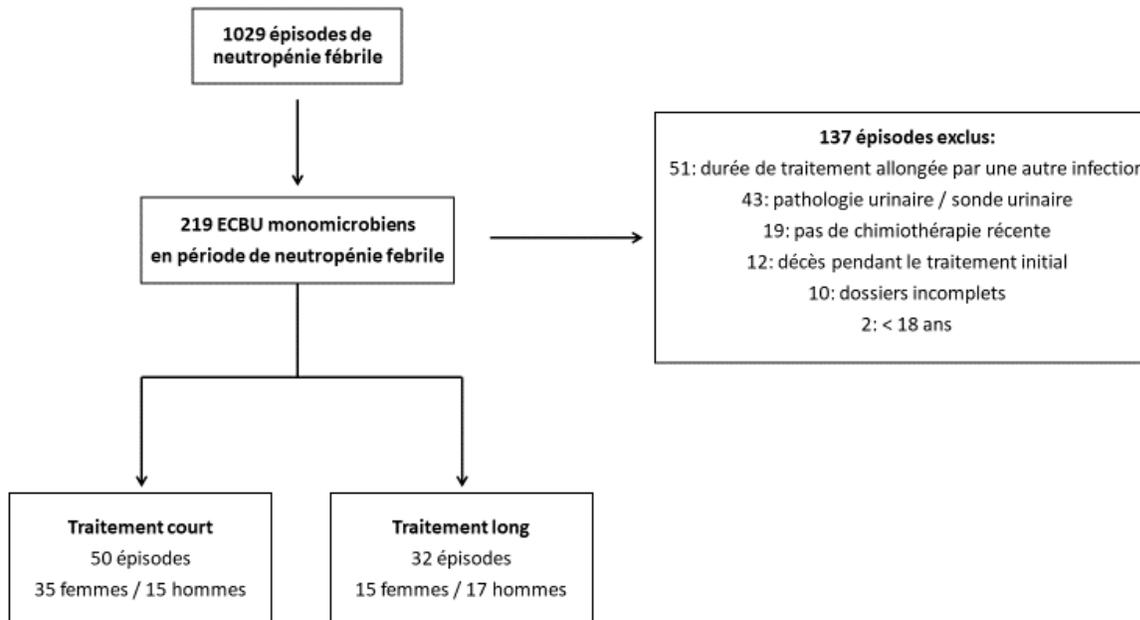


Figure 1 : Diagramme de flux

Ont été inclus 82 épisodes de NF, une majorité survenant chez des femmes (61%). Le groupe traitement court comprenait 50 épisodes (35 femmes et 15 hommes) et le groupe traitement long 32 épisodes (15 femmes et 17 hommes), dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Le même patient pouvant être inclus pour plusieurs épisodes, 5 patientes ont été incluses pour 2 épisodes et 1 patiente a été incluse à l'occasion de 3 épisodes. L'étude concernait donc un nombre total de 75 patients.

Les pathologies cancéreuses les plus représentées étaient la leucémie aiguë myéloïde (31 épisodes, 37,8%), le lymphome non Hodgkinien (19 épisodes, 23,2%) et le myélome multiple (18 épisodes, 22%). Il est à noter que seuls 4 épisodes (4,9%) sont survenus chez des patients traités pour un cancer solide (Tableau 1, Fig. 2). Pour ce qui est du traitement anti-cancéreux, 30 épisodes (36,6%) survenaient après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), 9 (11%) après une allogreffe de CSH et 43 (52,4%) dans des protocoles de chimiothérapie classiques (Tableau 1).

La durée médiane d'hospitalisation était de 21 (15-28) jours. La durée médiane de la neutropénie était de 10 (7-15) jours. La durée médiane de la fièvre était de 2 (1-3) jours (Tableau 1). Une seule patiente était décédée à 30 jours, appartenant au bras court. Son décès était lié à la progression de sa maladie.

Il y avait significativement plus de femmes dans le groupe traitement court (70% contre 47% dans le groupe long ; $p < 0,036$).

Il n'existait pas d'autre différence significative entre les groupes, en ce qui concernait leurs caractéristiques démographiques, les facteurs de risque de complication des IU ou le caractère nosocomial de l'IU ($p > 0,05$) (Tableau 1).

2. Caractéristiques des IU et traitement antibiotique

E. coli était le germe le plus fréquent (69,5%), suivi par *Klebsiella pneumoniae* (9,7%) puis *Enterococcus faecalis* (8,5%), *Enterococcus faecium* (7,3%) et d'autres entérobactéries. (Fig. 2). Les groupes traitement court et traitement long étaient comparables. La répartition restait comparable chez les femmes avec 38 épisodes (76%) à *E. coli*, 4 épisodes (8%) à *K. pneumoniae*, 5 épisodes (10%) à *E. faecium* et 3 épisodes (6%) à *E. faecalis*. Il en allait de même chez les hommes avec 19 épisodes (59,4%) à *E. coli*, 4 épisodes (12,5%) à *K. pneumoniae*, 4 épisodes (12,5%) à *E. faecalis*, 4 épisodes à entérobactéries (12,5%) et 1 épisode (3,1%) à *E. faecium*. L'antibiotique initial était d'emblée pertinent sur le foyer clinique et à la bactérie retrouvée dans l'ECBU chez 90,2% de patients, sans différence significative entre les groupes traitement court et traitement long (92% vs 87,5% ; $p=0,5$). C'était aussi le cas après répartition en fonction du sexe ($p=0,5$).

Tableau 1. Caractéristiques des 82 épisodes d'aplasie fébrile avec un ECU monomicrobien, survenus dans les services d'Oncologie, d'Hématologie et de Maladies Infectieuses au CHU de Poitiers, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} mars 2019.

	Cohorte entière	Traitement court	Traitement long	p [†]
<i>Population</i>	82	50	32	
<i>Sexe féminin (n, %)</i>	50 (61.0)	35 (70.0)	15 (46.9)	0.036
<i>Age (médiane, étendue)</i>	60.5 (20.3-78.8)	60.1 (21.8-78.5)	60.7 (20.3-78.8)	0.87
<i>Durée d'hospitalisation (médiane, EIQ*)</i>	21 (15-28)	21 (17-28)	20.5 (14-30)	0.32
<i>Durée neutropénie (médiane, EIQ)</i>	10 (7-15)	10 (7-15)	9 (5.5-15)	0.45
<i>Durée antibiothérapie (médiane, EIQ) (étendue)</i>	12.5 (10-15) (5-23)	10 (9-10) (5-14)	15.5 (14-21) (11-23)	<.001
<i>Durée fièvre (médiane, EIQ)</i>	2 (1-3)	2 (1-4)	2(1-3)	0.87
<i>Infection nosocomiale (n, %)</i>	69 (82%)	45 (90%)	24 (75%)	0.45
<i>Néoplasie (n, %)</i>				
<i>Leucémie Aiguë Myéloïde</i>	31 (37.8)	19 (38)	12 (37.5)	0.9
<i>Myélome Multiple</i>	18 (21.9)	10 (20)	8 (25)	
<i>Lymphome non Hodgkinien</i>	19 (23.2)	11 (22)	8 (25)	
<i>Lymphome Hodgkinien</i>	4 (4.9)	6 (3)	1 (3.1)	
<i>LMMC</i>	1 (1.2)	1 (2)	0	
<i>Leucémie Aiguë Lymphoïde</i>	3 (3.7)	2 (4)	1 (3.1)	
<i>Syndrome Myéloprolifératif</i>	2 (2.4)	2 (4)	0	
<i>Cancer Solide</i>	4 (4.9)	2 (4)	2 (6.3)	
<i>Rechute (n, %)</i>	15 (18.3)	10 (20)	5 (15.6)	0.62
<i>Ligne de traitement (n,%)</i>				
<i>Induction</i>	20 (24,3)	9 (18)	11 (34,3)	
<i>Autogreffe</i>	30 (36,6)	19 (38)	11 (34,4)	
<i>Allogreffe CSH</i>	9 (11.0)	6 (12)	3 (9.4)	0,5
<i>Consolidation</i>	19 (23,2)	14 (28)	5 (15,6)	
<i>Chimiothérapie cancer solide</i>	4 (4,9)	2 (4)	2 (6,6)	
<i>Facteurs de risque de complication</i>				
<i>Score de Fried >2 (n, %)</i>	5 (6.1)	4 (8)	1 (3.3)	0.64
<i>Insuffisance rénale sévère (N, %)</i>	3 (3.7)	3 (6)	0	0.28
<i>qSOFA ≥ 2</i>	2 (2.4)	1 (2)	1 (3.1)	1
<i>Indice de performance OMS :</i>				
<i>0</i>	52 (66.7)	32 (66.7)	20 (66.7)	1
<i>1</i>	15 (19.2)	9 (18.8)	6 (20)	
<i>2</i>	9 (11.5)	6 (12.5)	3 (10)	
<i>3</i>	2 (2.6)	1 (2.1)	1 (3.3)	

(* Ecart interquartile ; 1. Student t-test, Test de Wilcoxon-Mann-Whitney, test du chi2 et test exact de Fisher réalisés de manière appropriée)

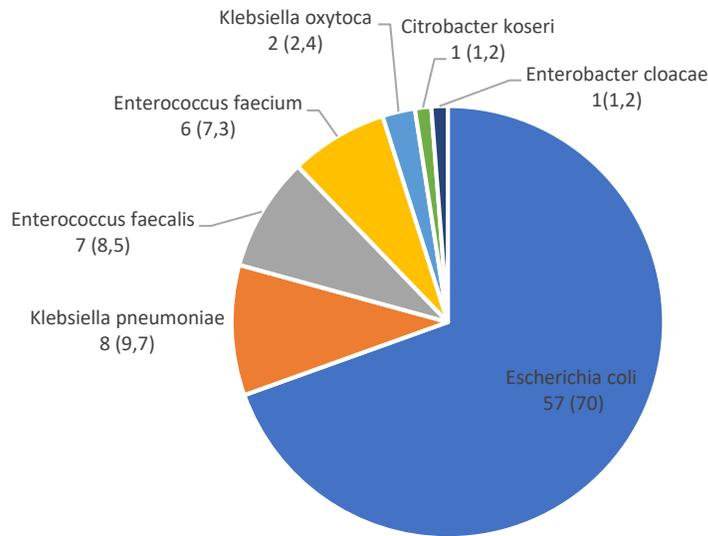


Fig. 2: Type de traitement lors des 82 épisodes d'aplasie fébrile avec un E. coli monomicrobien, survenus dans les services d'Oncologie, d'Hématologie et de Maladies Infectieuses au CHU de Poitiers entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} mars 2019 . (n, %)

3. Rechutes

Chez les hommes aucun des épisodes n'a été suivi de rechute, que ce soit dans le bras traitement long ou court. Chez les femmes, 2/35 épisodes (5,37%) du groupe traitement court, survenus chez deux patientes distinctes, ont été suivis d'une rechute. Aucune des patientes du groupe traitement long n'a présenté de rechute.

Parmi les patientes du groupe court ayant présenté une rechute, seule l'une de ces patientes présentait des signes fonctionnels urinaires à la phase initiale de la NF et lors de la rechute. Le germe retrouvé était un *E. faecalis* qui était résistant à l'antibiothérapie initiale. Le traitement a été secondairement adapté à la cette bactérie.

Chez la seconde patiente, aucun signe fonctionnel urinaire n'était présent et la fièvre a persisté pendant l'ensemble du traitement antibiotique. La bactérie retrouvée était *E. coli*. L'antibiothérapie était efficace sur cette bactérie. Ce n'est que 48h après l'issue du traitement antibiotique, devant une persistance de la fièvre après la sortie de NF, qu'un nouvel E. coli a permis la mise en évidence d'une mutation de résistance de cette bactérie.

Chez ces deux patientes, aucune hémoculture positive à la bactérie retrouvée au niveau urinaire n'a été documentée, ce qui ne permet pas d'affirmer l'origine urinaire du sepsis. Ces deux patientes présentaient une NF prolongée (>7 jours), qui était résolue à l'arrêt du traitement antibiotique. La fièvre persistait à 72h de l'initiation du traitement antibiotique. Les deux germes retrouvés étaient d'origine nosocomiale. Il n'y avait pas de facteur de risque d'IU compliquée, excepté leur immunodépression sévère et leur score OMS était à 1.

Chez les hommes, aucun événement n'a été retrouvé dans le groupe traitement long. Seule une récurrence sur 15 épisodes (6,6%) est survenue dans le groupe traitement court à 22 jours de la fin de l'antibiothérapie. Ce patient présentait une aplasie prolongée, déjà résolue à la fin du traitement antibiotique et n'était plus fébrile après 48h de traitement. La bactérie était *E. coli*. Ce patient ne présentait pas de signe fonctionnel urinaire à l'origine du sepsis, en revanche une hémoculture prélevée en périphérie était positive au même germe. Les explorations morphologiques urinaires ne mettaient pas en évidence d'anomalie du tractus urogénital. Il n'avait pas d'autres facteurs de risque d'IU compliquée que son sexe. Le score OMS était à 0. On note que ce même patient a présenté dans la même année, au décours du suivi de sa maladie néoplasique, trois épisodes d'IU au même germe.

4. Critères secondaires

Chez les femmes, aucune récurrence n'a été retrouvée dans le groupe traitement long. Dans le groupe traitement court 2/35 épisodes (5,7%) ont été suivis d'une récurrence, chez deux patientes différentes.

Pour l'un des épisodes de récurrence, il existait lors de la phase initiale de la NF un érysipèle franc du visage, pouvant être à l'origine du tableau septique. Chez la même patiente, lors de la récurrence, une bactériémie à *Pseudomonas oryzae* a été documentée, ce qui ne permet pas de conclure quant à la causalité de l'*E. coli* urinaire dans l'apparition d'une fièvre. Il s'agissait d'une aplasie courte, résolue à la fin du traitement antibiotique. Il n'y avait pas de facteur de risque d'infection urinaire et le score OMS était à 3. Le traitement antibiotique initial ne couvrait pas l'*E. coli* urinaire et a été secondairement adapté.

Chez les deux patientes les prélèvements confirmant la récurrence ont été réalisés à titre systématique lors d'une période de NF liée à un autre cycle de chimiothérapie. Aucune des deux patientes n'avait de signe fonctionnel urinaire, ni à la phase initiale, ni lors de la récurrence, et aucune hémoculture positive n'a été retrouvée.

Chez les femmes le délai médian de récurrence/récidive était de 7 jours, avec un temps minimal de 4 jours et maximal de 27 jours.

Parmi les 5 épisodes de récurrence/récidive, le traitement antibiotique initial était efficace sur la bactérie retrouvée dans les urines dans trois épisodes, une résistance bactérienne est apparue dans deux des cas, uniquement chez les femmes, et quatre infections étaient d'origine nosocomiale.

Discussion

Notre étude montre un taux de rechute d'IU nul quelle que soit la durée courte ou longue de l'antibiothérapie chez les hommes atteints de NF. Le nombre de rechutes semble augmenter chez les femmes ayant reçu un traitement court (2/35 épisodes ; 5,37%). Cependant, étant donné le faible nombre d'épisodes éligibles et l'absence d'évènements dans le groupe traitement long, il est impossible de comparer statistiquement les deux groupes. On ne peut donc pas conclure quant à une différence d'efficacité en termes de rechute, entre traitement long et traitement court pour une IU survenant dans un contexte de NF. On note cependant que la rechute/récurrence d'une IU après traitement chez les patients atteints de NF est un évènement rare.

De manière prévisible, nous mettons en évidence que l'histoire de la maladie des IU traitées diffère entre homme et femmes de par la différence physiopathologique fondamentale qui existe entre les deux sexes dans le cadre de cette maladie. Les patientes ayant présenté une rechute, ne présentaient pour la plupart pas de signes fonctionnels urinaires lors de la phase initiale de la NF ni lors du diagnostic de rechute de l'IU. De même, l'absence d'hémoculture positive au même germe ne permettait pas d'affirmer l'origine urinaire du sepsis. Elles ne présentaient pas non plus de facteurs de risque d'IU compliquée en dehors de leur immunodépression sévère.

1. Des bactériuries asymptomatiques ?

La présence d'une bactérie dans l'urine de ces patientes pourrait correspondre à une simple bactériurie asymptomatique (BA), aussi appelée colonisation urinaire, traitée à tort comme une IU en période de NF. La BA est définie comme la présence d'une bactérie $\geq 10^5$ UFC/mL dans l'ECBU, sans signes ou symptômes attribuables à une IU (35). C'est un phénomène fréquent chez les femmes (1 à 16%), même en bonne santé alors qu'il est anecdotique chez l'homme sain, du fait de différences morphologiques importantes au niveau du tractus urogénital (35). Sa fréquence augmente dans les deux sexes en présence d'une uropathie ou de matériel au niveau du tractus urogénital mais notre étude excluait ces patients.

Il paraît peu probable qu'il s'agisse de contaminations puisque nous avons exclu les épisodes plurimicrobiens. Dans les épisodes de rechute/récurrence la présence de la même bactérie sur deux

prélèvements distincts confirme la présence d'une BA ou d'une IU et rend la probabilité d'une contamination négligeable. Il n'est pas surprenant que la bactériurie persiste malgré le traitement antibiotique, puisqu'il est bien démontré que le traitement d'une BA ne permet pas de la faire disparaître, ni de prévenir l'apparition d'autres IU (36).

Notre étude met donc en lumière la question de la recherche et du traitement systématique de probables BA chez les patientes en NF. Dans la population générale, il est bien démontré que le traitement de ces BA est une source majeure de consommation d'antibiotiques et d'antibiorésistance, sans qu'il n'existe de bénéfice clinique à le faire (37,38). Notre étude montre d'ailleurs l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance bactériens dans la moitié des épisodes de rechute et de récurrence chez les femmes.

Négliger une IU au cours de la NF, même asymptomatique, pourrait avoir pour conséquence une augmentation de la morbi-mortalité infectieuse chez ces patients, il est donc nécessaire d'obtenir un bon niveau de preuve scientifique pour modifier ces pratiques de manière sûre.

2. Place des biomarqueurs pour différencier les BA des IU

L'utilisation de bio-marqueurs inflammatoires comme l'Interleukine-6 (IL-6) urinaire ou les marqueurs d'activation neutrophilique permettant de différencier IU et BA est actuellement en cours d'évaluation clinique (39–42). Seule l'étude de Sunden et coll., établit une corrélation entre taux d'IL-6 urinaire et sévérité des symptômes urinaires chez les patients avec une vessie neurologique (42). Les autres études, menées chez des patients âgés ne retrouvent pas de corrélation entre symptômes et niveaux urinaires d'IL-6 ou marqueurs moléculaires d'activation neutrophilique (39–41).

Si ces outils moléculaires sont maintenant disponibles en clinique, ils sont encore en évaluation et ne semblent pour l'instant pas en mesure de différencier de manière fiable IU et BA. De même, chez les patients atteints de NF, les phénomènes inflammatoires normaux sont extrêmement altérés par l'absence de polynucléaires neutrophiles (43). Il sera donc difficile de transposer les résultats des sujets non-immunodéprimés aux patients atteints de NF. La validation d'un tel outil chez ces derniers nécessitera donc la réalisation d'études dans ce contexte précis.

3. Une pratique excessive des prélèvements urinaires chez les patients ayant une NF ?

Chez le patient atteint de NF, il a été démontré que l'absence de neutrophiles circulants se traduit par une disparition de la réaction neutrophilique locale urinaire en cas d'IU (43). Il paraît physiopathologiquement séduisant de penser que l'absence de phénomènes inflammatoires locaux entraîne l'absence de signes cliniques. Il n'existe cependant pas de preuve scientifique qui le démontre.

Les recommandations de l'IDSA en 2011 (25) puis celles de l'ESMO en 2016 (20) remettent en question la réalisation systématique d'un ECBU à la phase initiale d'une NF. Elles ne fournissent cependant aucune justification scientifique à cette modification des pratiques. Les recommandations de l'IDSA de 2019 concernant les BA, ne se prononcent pas quant à la nécessité de rechercher systématiquement la présence d'une BA chez les patients atteints de NF. L'auteur évoque un « manque de connaissance scientifique » à ce sujet (35).

Deux études récentes ont montré qu'un ECBU réalisé sur un patient asymptomatique atteint de NF ne modifiait presque jamais la conduite de son antibiothérapie (32,34). Il est à noter que le seuil de bactériurie utilisé dans ces travaux était de 10^5 CFU/mL, à la différence de notre étude qui admettait des seuils plus bas et incluait donc un plus grand nombre d'épisodes. Dans l'une de ces études Grigg et Coll. questionnent l'intérêt des ECBU systématiques chez les patients atteints de NF, et ne montrent pas d'augmentation de la mortalité chez les patients n'ayant pas eu d'ECBU (32). L'ECIL recommande de stopper une antibiothérapie dès 48h d'apyrexie, après 72h d'antibiothérapie, chez un patient pour lequel il n'y a pas de documentation. Un ECBU positif, même si le patient est asymptomatique, entraîne de facto un allongement de la durée d'antibiothérapie que celle-ci soit justifiée ou non. Limiter les indications de l'ECBU dans la NF pourrait donc entraîner une diminution de la consommation antibiotique dans cette indication.

Il existe cependant très peu d'éléments scientifiques permettant de trancher quant à l'utilité de la réalisation systématique d'un ECBU à la phase initiale d'une NF, mais les recommandations d'experts vont à présent dans le sens d'un abandon de cette pratique (20,25). L'intérêt de la pratique systématique d'un ECBU à la phase initiale de la NF est de permettre de ne pas négliger une éventuelle IU, asymptomatique du fait de l'absence de réaction immunitaire médiée par les polynucléaires neutrophiles, mais patente. De nouvelles études prospectives doivent être réalisées

afin de déterminer les conséquences de l'arrêt du screening systématique des BA et des IU dans un contexte de NF.

4. Traitement des IU à entérocoques

Dans notre étude, 13 épisodes d'IU étaient liés à des bactéries du genre *Enterococcus*, dont une a présenté une rechute précoce, avec des signes fonctionnels urinaires à la phase initiale de la NF et lors de la rechute. Si l'indication du traitement de cette patiente symptomatique est conforme aux recommandations, le traitement des BA à *Enterococcus* dans la population générale reste débattu.

La présence d'*Enterococcus* dans les urines est souvent asymptomatique (44), le traitement des BA liées à ce germe est associé au développement de résistances (45) et à une augmentation de la morbi-mortalité des patients colonisés (46).

L'étude rétrospective de Lin et coll., analysant 339 épisodes de BA et d'IU à *Enterococcus*, montrait un taux de complication infectieuse de 2,1% alors que seulement 2/3 des 183 épisodes de BA bénéficiaient d'une antibiothérapie (47). Ces résultats suggèrent qu'il est peu risqué de ne pas traiter les BA à *Enterococcus*, mais il n'existe pas d'autre article abordant spécifiquement ce sujet. Chez les patients atteints de NF stables cliniquement et ayant peu de comorbidités, il paraît donc discutable de traiter systématiquement les BA liées à cette bactérie.

5. Limites de l'étude

L'une des principales limites de notre étude était le faible nombre de patients inclus, qui s'explique par la rareté du phénomène observé. Pour cette raison, nous n'avons pas mené d'analyses statistiques comparatives qui auraient été inappropriées dans le contexte. Les femmes étaient en plus grand nombre que les hommes, puisque les IU et les BA sont plus fréquentes chez ces dernières (35). Malgré des effectifs faibles et déséquilibrés entre les sexes notre étude permet pour la première fois d'obtenir des données spécifiques sur le traitement des IU chez les patients hospitalisés au décours de la NF post chimiothérapie.

Ce travail n'incluait pas les patients porteurs de matériel urinaire ou de pathologies urinaires, qui sont pourtant particulièrement sujet à la problématique des IU. Les faibles effectifs n'auraient pas permis de réaliser une comparaison spécifique de ces patients nécessaire puisque leur prise en charge présente de nombreuses particularités. L'exclusion des patients porteurs de matériel urinaire pourrait expliquer le faible nombre de patients traités pour un cancer solide dans notre étude, la maladie néoplasique de ces patients se compliquant fréquemment d'une compression des voies urinaires qui nécessite la mise en place de tels matériels. Notre analyse initiale ne permet cependant pas de déterminer si les patients exclus pour cette raison étaient majoritairement atteints de cancers solides.

De même, nous avons exclu 51 patients du fait de la présence d'une infection concomitante allongeant la durée de traitement antibiotique. Les patients hospitalisés pour une NF post-chimiothérapie présentent le plus souvent des tableaux infectieux complexes et intriqués. Le fait de ne pas inclure ces patients distancie probablement notre cohorte de la pratique clinique courante mais permet de bien isoler les situations dans lesquels une IU est traitée spécifiquement.

On note cependant que la durée médiane de la fièvre dans cette étude n'était que de 2 jours. Ce qui pourrait indiquer une efficacité initiale de l'antibiothérapie, qui était efficace sur la bactérie retrouvée dans la grande majorité des cas. Il est aussi possible que la fièvre dans ces épisodes ne soit pas due à une infection bactérienne patente, mais à l'administration de chimiothérapies pyrogènes comme la Cytarabine (48) ou à une translocation digestive de fragments bactériens pyrogènes (49). Cette seconde hypothèse est d'autant plus probable que la présence d'un foyer bactérien est scrupuleusement recherchée avant le début d'une chimiothérapie réalisée dans un contexte programmé, comme c'était le cas dans la majorité des épisodes de cette étude.

Une autre limite était la nature monocentrique de l'étude, qui reflète les pratiques propres au CHU de Poitiers en termes de diagnostic et de gestion des IU chez les patients en NF. Si ces pratiques sont probablement hétérogènes au sein des différents centres prenant en charge ce type de situation, le fait que les prélèvements urinaires soient réalisés de manière systématique et standardisée dans notre hôpital permet d'obtenir une vision épidémiologique exhaustive de la situation locale.

Nous n'avons recueilli la présence de signes fonctionnels urinaires que chez les patients présentant une rechute, ce qui ne permet pas de savoir combien d'entre eux ont eu un prélèvement urinaire en l'absence de symptômes. Cependant, la présence de signes fonctionnels urinaires n'est que rarement mentionnée de manière spécifique dans les courriers médicaux. L'obtention de cette information devrait être recueillie de manière prospective pour éviter les biais.

L'une des principales limites de cette étude est son caractère rétrospectif. La plupart des données ont été saisies à partir de sources hétérogènes, observations médicales « papier » ou informatisées et fiches de surveillance infirmières. Les erreurs dans les bases de données de recherche constituées manuellement sont fréquentes (2,3 à 27%) (50) et peuvent aboutir à une modification des conclusions de l'étude (51). Lors de cette étude, les seules données structurées utilisables étaient les dates d'ECBU positifs ainsi que leurs résultats. Il aurait été possible de diminuer ce taux d'erreur en implémentant des systèmes de reconnaissance des données aberrantes ou en confrontant les entrées de deux intervenants indépendants. La meilleure méthode serait cependant de réduire les phases d'entrée et de manipulation manuelle des données en utilisant des données électroniques structurées (facilement et efficacement manipulables à l'aide d'un programme informatique). Le recueil a cependant été réalisé par un clinicien spécialisé en Maladies Infectieuses et le tableau de données initiales vérifié par un second observateur, médecin en Hématologie, ce qui a contribué à réduire au maximum la présence de données incorrectes ou aberrantes.

Perspectives

Notre étude donne les premiers éléments de preuve tendant à prouver qu'il est licite de traiter les IU du sujet neutropénique hospitalisé après une chimiothérapie avec des durées d'antibiothérapie courte.

Afin d'obtenir une cohorte représentative et en nombre suffisant pour permettre des analyses statistiques comparatives multivariées, nous projetons de poursuivre les inclusions d'épisodes éligibles dans cette étude en collaboration avec l'équipe d'Hématologie du CHU de Tours. L'acquisition de nouvelles données devant permettre de confirmer l'efficacité comparable des traitements antibiotiques courts dans ce contexte et donc de réduire à court terme le temps de traitement par antibiotiques dans cette indication.

Ce travail soulève aussi la problématique de la recherche systématique et du traitement de la BA lors des NF, qui sont une zone grise et ouvrent la porte à un grand volume de prescriptions antibiotiques probablement injustifiées, chez des patients particulièrement exposés aux effets délétères des antibiothérapies. Des études prospectives permettant d'éclaircir les différentes problématiques discutées devront être réalisées afin d'adapter au mieux les pratiques cliniques.

Si notre étude dégage des thématiques de recherche future, elle permet aussi de s'interroger sur les méthodes scientifiques qui permettront de les aborder. L'avènement du Dossier Patient Informatisé permet de disposer d'une quantité immense de données structurées de bonne qualité, qui, correctement manipulées, peuvent permettre la réalisation de ce type d'étude sans l'intervention d'une phase d'acquisition manuelle peu efficace et pénible (52). Les techniques de manipulation et d'exploitation de telles données sont déjà acquises et utilisées depuis de nombreuses années dans d'autres secteurs d'activité. Le développement de ces techniques dans le domaine médical et plus particulièrement l'Infectiologie requiert une collaboration étroite entre médecins, scientifiques, designers et programmeurs, qu'il est crucial et urgent de développer (53).

Dans le contexte actuel d'explosion de l'antibiorésistance à travers le monde, il paraît inenvisageable de se priver de tels outils et il est primordial que les investissements financiers et humains consentis dans cette optique soient à la hauteur de ce challenge sans précédent.

Bibliographie

1. Home | AMR Review [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://amr-review.org/>
2. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis | The BMJ [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c2096>
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond Engl*. 2005 Feb 12;365(9459):579–87.
4. Klein EY, Boeckel TPV, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci*. 2018 Apr 10;115(15):E3463–70.
5. WHO | Global action plan on AMR [Internet]. WHO. [cited 2019 May 25]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
6. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better.” *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1254–5.
7. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Feb 15;46(4):491–6.
8. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):505–11.
9. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2588–98.
10. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Médecine Mal Infect*. 2017 Mar 1;47(2):92–141.

11. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 2008 Jan;71(1):17–22.
12. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Aug 4;380(9840):484–90.
13. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2183–91.
14. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(1):34–9.
15. 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;98(12):1826–35.
16. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):988–98.
17. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977–87.
18. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575919>
19. 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 Feb 20;36(14):1443–53.

20. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl_5):v111–8.
21. 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.
22. 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.
23. Taj M, Farzana T, Shah T, Maqsood S, Ahmed SS, Shamsi TS. Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis. *J Oncol [Internet]*. 2015 [cited 2019 May 25];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531203/>
24. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1836–47.
25. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Feb 15;52(4):427–31.
26. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Jan;24(1):41–51.
27. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1039–47.

28. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Aug 1;37(3):382–9.
29. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/68/10/e83/5407612>
30. Professionals S-O. EAU Guidelines: Urological Infections [Internet]. Uroweb. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
31. Masson E. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections [Internet]. EM-Consulte. [cited 2019 May 26]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1230469/pdf/practice-guidelines-for-the-management-of-adult-co>
32. Grigg SE, Date P, Loh Z, Estacio O, Johnson DF, Hawkes EA, et al. Urine cultures at the onset of febrile neutropenia rarely impact antibiotic management in asymptomatic adult cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Apr 1;27(4):1223–7.
33. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health*. 2018 Dec 26;
34. Steinrücken J, Pabst T, Zimmerli S, Marschall J. Low impact of urine cultures as a diagnostic tool in patients with neutropenic fever. *Infect Dis*. 2016 Dec 1;48(11–12):872–4.
35. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):e83–110.
36. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):90–6.
37. Collins CD, Kabara JJ, Michienzi SM, Malani AN. Impact of an Antimicrobial Stewardship Care Bundle to Improve the Management of Patients with Suspected or Confirmed Urinary Tract Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Dec;37(12):1499–501.
38. Leis JA, Rebick GW, Daneman N, Gold WL, Poutanen SM, Lo P, et al. Reducing Antimicrobial Therapy for Asymptomatic Bacteriuria Among Noncatheterized Inpatients: A Proof-of-Concept Study. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 1;58(7):980–3.

39. Cytokines in urine in elderly subjects with acute cystitis and asymptomatic bacteriuria: *Scandinavian Journal of Primary Health Care*: Vol 27, No 2 [Internet]. [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02813430902757634>
40. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents | *BMC Geriatrics* | Full Text [Internet]. [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-14-88>
41. Yu Y, Zielinski MD, Rolfe MA, Kuntz MM, Nelson H, Nelson KE, et al. Similar Neutrophil-Driven Inflammatory and Antibacterial Responses in Elderly Patients with Symptomatic and Asymptomatic Bacteriuria. *Infect Immun*. 2015 Oct 1;83(10):4142–53.
42. Sundén Fredrik, Butler Daniel, Wullt Björn. Triggered Urine Interleukin-6 Correlates to Severity of Symptoms in Nonfebrile Lower Urinary Tract Infections. *J Urol*. 2017 Jul 1;198(1):107–15.
43. Klaassen ILM, Haas V de, Wijk JAE van, Kaspers GJL, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):868–70.
44. Raveh D, Rosenzweig I, Rudensky B, Wiener-Well Y, Yinnon AM. Risk factors for bacteriuria due to *Pseudomonas aeruginosa* or *Enterococcus* spp in patients hospitalized via the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2006 May;25(5):331–4.
45. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995 May;20(5):1126–33.
46. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 May;29(5):404–9.
47. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA, Trautner BW. Overtreatment of Enterococcal Bacteriuria. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 9;172(1):33–8.
48. Gonen C, Celik I, Cetinkaya YS, Haznedaroglu I. Cytarabine-induced fever complicating the clinical course of leukemia. *Anticancer Drugs*. 2005 Jan;16(1):59–62.

49. Wong M, Barqasho B, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, Nowak P. Microbial Translocation Contribute to Febrile Episodes in Adults with Chemotherapy-Induced Neutropenia. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2019 Sep 28];8(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712968/>
50. Goldberg SI, Niemierko A, Turchin A. Analysis of Data Errors in Clinical Research Databases. *AMIA Annu Symp Proc*. 2008;2008:242–6.
51. Kim MY, Goldberg JD. The effects of outcome misclassification and measurement error on the design and analysis of therapeutic equivalence trials. *Stat Med*. 2001;20(14):2065–78.
52. Rosenbloom ST, Denny JC, Xu H, Lorenzi N, Stead WW, Johnson KB. Data from clinical notes: a perspective on the tension between structure and flexible documentation. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2011 Apr;18(2):181–6.
53. Simonsen L, Gog JR, Olson D, Viboud C. Infectious Disease Surveillance in the Big Data Era: Towards Faster and Locally Relevant Systems. *J Infect Dis*. 2016 01;214(suppl_4):S380–5.

RESUME

Introduction : Réduire l'utilisation des antibiotiques est un enjeu majeur pour lutter contre l'antibiorésistance. Les recommandations ne sont pas claires quant aux durées de traitement des infections urinaires (IU) chez les patients immunodéprimés. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie courte (≤ 10 jours pour les femmes et ≤ 14 jours pour les hommes) en comparaison à une antibiothérapie longue dans les infections urinaires (IU) des patients atteints de neutropénie fébrile chimio-induite.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a été réalisée au CHU de Poitiers entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} mars 2019. Les épisodes de NF survenus chez des patients majeurs hospitalisés au décours d'une chimiothérapie anti-cancéreuse pendant lesquels un ECBU monomicrobien avec un titre significatif était retrouvé ont été inclus.

La rechute était définie par la survenue de fièvre ou de signes fonctionnels urinaires, avec un ECBU positif retrouvant à un taux significatif la même sous espèce bactérienne, avec le même antibiotype ou une résistance acquise, ≤ 7 jours après la fin du traitement antibiotique pour l'IU initiale. La définition de la récurrence était la même, mais dans une période de >7 et ≤ 30 jours.

Résultats : Sur 219 épisodes de NF analysés 82 ont été inclus dans cette étude, 50 chez des femmes et 32 chez des hommes. Ces épisodes survenaient à 95% (n=78) après le traitement d'une hémopathie maligne. La durée médiane d'hospitalisation était de 22 jours et la durée médiane de la NF de 10 jours. Un seul décès était rapporté à 30 jours. La bactérie la plus fréquemment retrouvée était *E. coli* (n=57 ; 70%), suivie d'*Enterococcus spp* (n=13 ; 15,8%) et de *K. pneumoniae* (n=8 ; 9,7%). Chez les hommes, il n'y avait aucune rechute et une seule récurrence dans le bras court. Chez les femmes, il y avait 2 rechutes et 2 récurrences dans le bras court et aucune dans le bras long. Un phénotype de résistance bactérienne était apparu dans 2 des épisodes de rechute/récurrence. L'analyse des histoires cliniques ne permettait pas d'affirmer la présence d'une IU plutôt que d'une BA chez ces patients.

Conclusions : La rechute/récurrence des IU est un évènement rare et la mortalité est faible dans chez les patients atteints de NF. La pertinence d'un traitement antibiotique court n'a pu être établie avec certitude du fait d'un faible effectif. Cependant, notre étude sera poursuivie sur le même modèle en collaboration avec le CHU de Tours pour permettre une analyse comparative entre les groupes.

Mots-clefs : Neutropénie fébrile, oncologie, hématologie, infection urinaire, bactériurie asymptomatique, durée de traitement, antibiotiques

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 !

