

Conseil en antibiothérapie et neutropénie fébrile

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Nantes

Séminaire DES– 4 octobre 2023

Situation clinique

- Patiente de 53 ans, bon état général.
- Découverte d'une LAM1
- Chimiothérapie d'induction

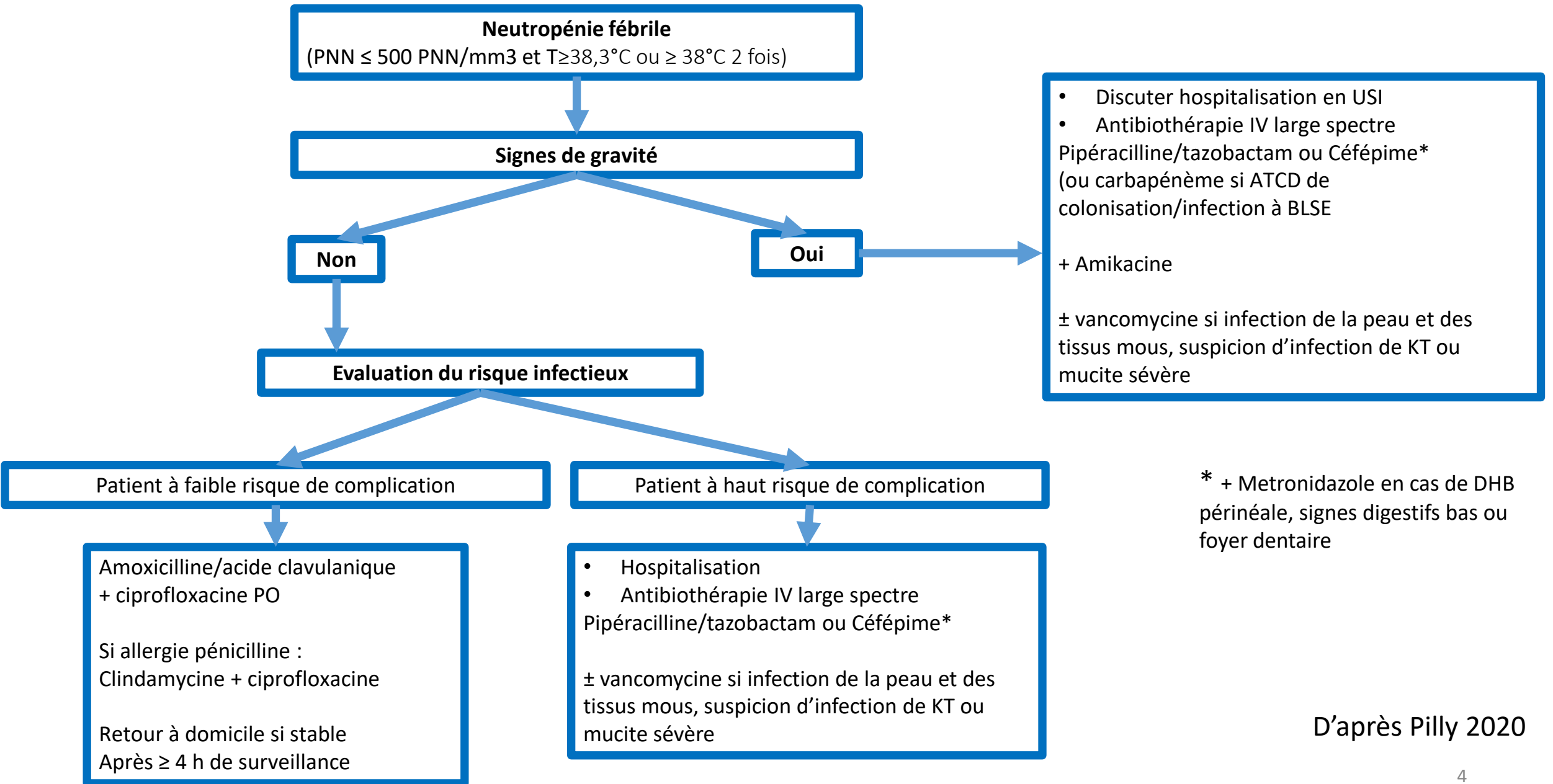
- 8 jours plus tard
- Fièvre sans point d'appel clinique
- Orifice de pic-line propre
- < 100 neutrophiles

- Pas de défaillance/critère de sévérité
- Pas de colonisation connue par BLSE/BHR

- Elle est hospitalisée en hématologie stérile, dans un service où vous intervenez en infectiologie transversale.

Q1- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?

1. Imipénème
2. Pipéracilline-tazobactam
3. Céfépime
4. Pipéracilline-tazobactam + Vancomycine
5. Céfépime + Vancomycine



* + Metronidazole en cas de DHB périnéale, signes digestifs bas ou foyer dentaire

D'après Pilly 2020

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

Diana Averbuch,¹ Christina Orasch,² Catherine Cordonnier,³ David M. Livermore,⁴ Małgorzata Mikulska,⁵ Claudio Viscoli,⁵ Inge C. Gyssens,^{6,7,8} Winfried V. Kern,⁹ Galina Klyasova,¹⁰ Oscar Marchetti,² Dan Engelhard,¹ and Murat Akova;¹¹ on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

¹Pediatric Infectious Diseases Unit, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Infectious Diseases Service, Department of Medicine, Lausanne University Hospital, Switzerland; ³APHP-Henri Mondor Hospital, Hematology Department and Université Paris Est -Créteil, France; ⁴Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK; ⁵Division of Infectious Diseases, University of Genova, IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy; ⁶Department of Medicine and Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ⁷Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, The Netherlands; ⁸Hasselt University, Diepenbeek, Belgium; ⁹Center for Infectious Diseases and Travel Medicine, Department of Medicine, University Hospital, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany; ¹⁰National Research Center for Hematology, Moscow, Russia; and ¹¹Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

haematologica | 2013; 98(12)



Indications des carbapénèmes en première ligne

1. Sepsis sévère, choc septique (B-II)
2. Antécédent de colonisation ou infection avec bactérie résistante aux β -lactamines large spectre (dont BLSE) (B-II)
3. Centres avec prévalence élevée de BLSE dans les neutropénies fébriles (B-II) (prévalence élevée si $\geq 10-20\%$)

ECIL-4 guidelines, Averbuch et al, Haematologica 2013

Situations d'utilisation d'aminosides en 1ere ligne

1. Sepsis sévère, choc septique (B-III)
2. Risque de bacilles Gram négatif non fermentants (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*) : (B-III)
 1. Épidémiologie locale
 2. Antécédent de colonisation ou d'infection
 3. Carbapénèmes dans le mois précédent

Sensibilité des EBLSE à l'amikacine > 90 % (alternative aux carbapénèmes)

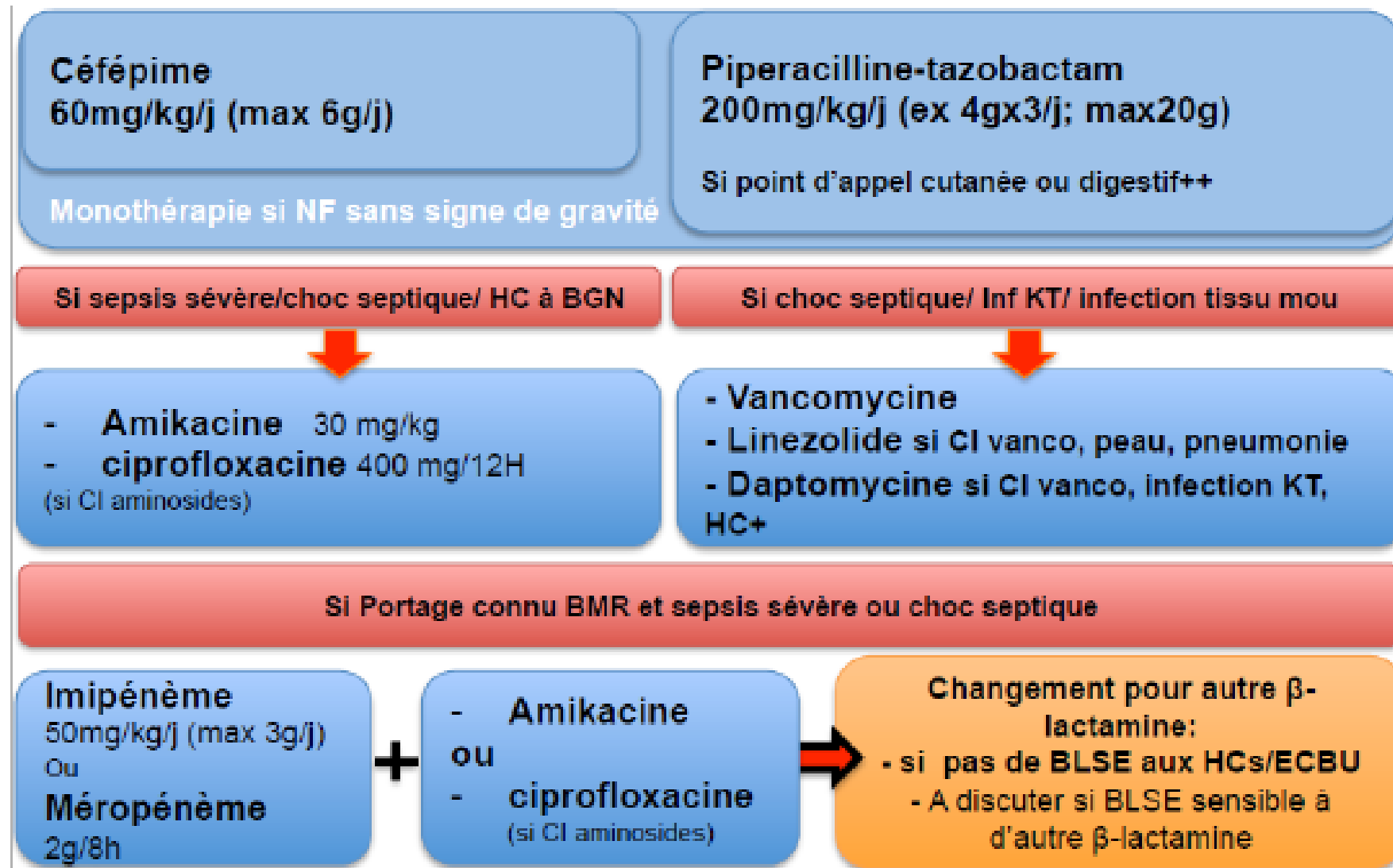
ECIL-4 guidelines, Averbuch et al, Haematologica 2013

Situations où un anti-Gram+ doit être associé

1. Sepsis sévère, choc septique (C-III)
2. Antécédent de colonisation ou infection à SARM ou ERV (C-III)
3. Infection sévère sur KT (cellulite au point d'insertion, frissons à l'utilisation du KT) (C-III)
4. Infection peau et tissus mous (C-III)

ECIL-4 guidelines, Averbuch et al, Haematologica 2013

Stratégie en cas d'aplasie fébrile de haut risque au CHU de Nantes



- La patiente a été mise sous Céfépime 2 g bolus puis 6 g/24h en monothérapie.
- (+ Posaconazole en prophylaxie)

- Au bout de 72 heures, la patiente reste fébrile
- L'état reste stable, et l'examen clinique reste inchangé.

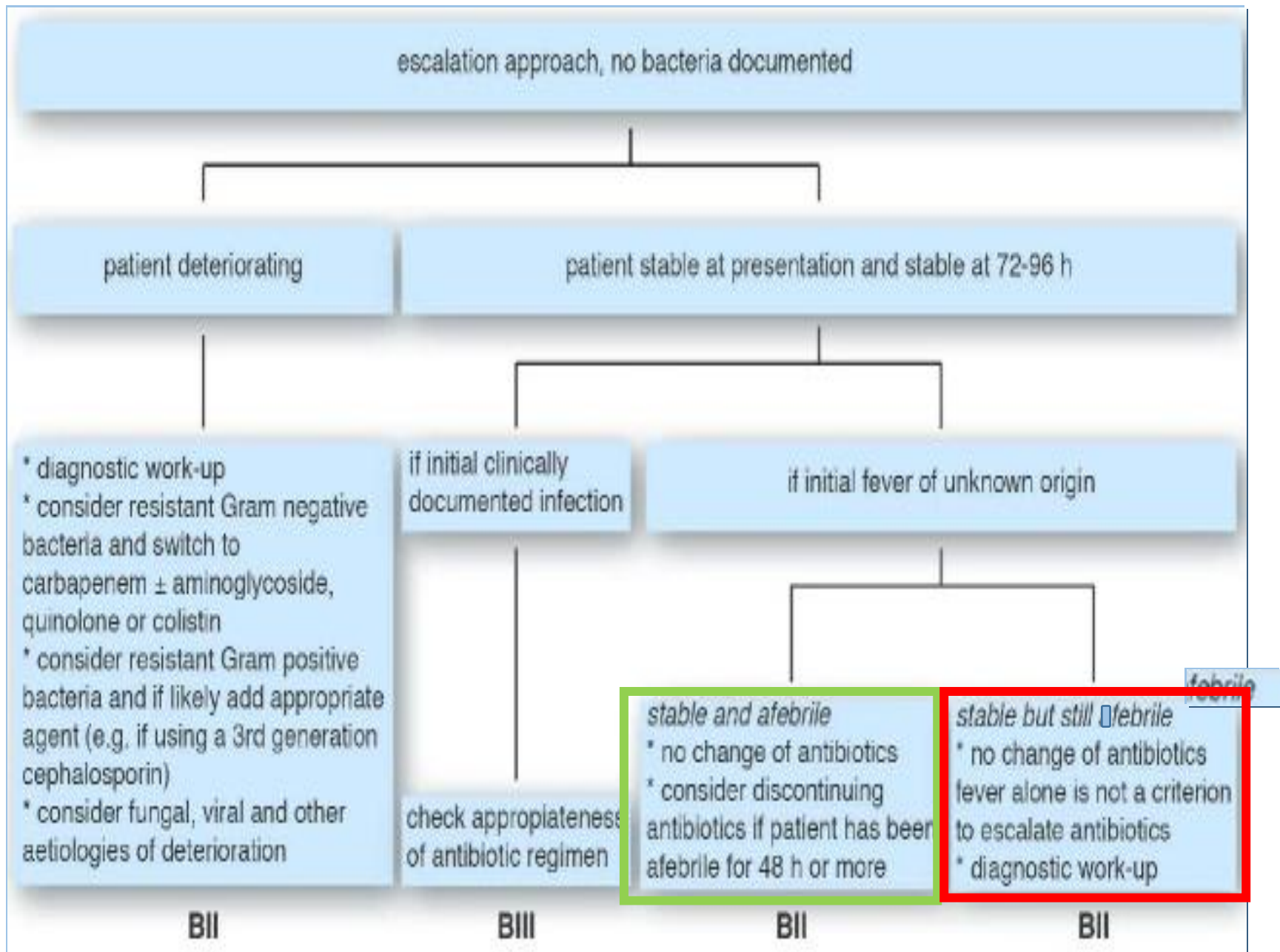
- Les hémocultures et l'ECBU sont négatifs
- Galactomannane sérique, β -D-glucane, PCR sériques *Aspergillus* et Mucorales sont négatifs
- Un TDM thoraco-abdomino-pelvien est réalisé, ne retrouvant pas d'image pulmonaire suspecte, ou de foyer abdomino-pelvien.

Q2- Que préconisez-vous ?

1. Remplacement du céfépime par pipéracilline-tazobactam
2. Remplacement du céfépime par un carbapénème
3. Pas de modification
4. Ajout de vancomycine
5. Ajout d'une échinocandine

La voie du milieu

ECIL-4



Q3- Si le 1^{er} choix a été un carbapénème, que préconisez-vous ?

1. Poursuite du carbapénème
2. Ajout de vancomycine
3. Remplacement par pipéracilline-tazobactam
4. Remplacement par céfépime

Stratégie : escalade ou désescalade

D. Averbuch *et al.*

Table 3. ECIL-4 recommendation for initial empirical treatment in high-risk patients (anticipated to have neutropenia for more than 7 days), by indication and escalation or de-escalation approach.

	Escalation approach	De-escalation approach
Indication B-II for all	<ol style="list-style-type: none"> 1) Uncomplicated presentation; 2) No known colonization with resistant bacteria; 3) No previous infection with resistant bacteria; 4) In centers where infections due to resistant pathogens are rarely seen at the onset of febrile neutropenia; 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Complicated presentations; 2) Known colonization with resistant bacteria; 3) Previous infection with resistant bacteria; 4) In centers where resistant pathogens are regularly seen at the onset of febrile neutropenia.
Options for initial antibiotic therapy	<ol style="list-style-type: none"> 1) Anti-pseudomonal cephalosporin (cefepime*, ceftazidime*) AI 2) Piperacillin-tazobactam AI 3) Other possible options include[†]: <ul style="list-style-type: none"> - Ticarcillin-clavulanate[‡] - Cefoperazone-sulbactam[‡] - Piperacillin + gentamicin[‡] 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Carbapenem monotherapy BII[§] 2) Combination of anti-pseudomonal β-lactam + aminoglycoside or quinolone[†] (with carbapenem as the β-lactam in seriously ill patients) BIII 3) Colistin + β-lactam \pm rifampicin BIII[†] 4) Early coverage of resistant-Gram-positives with a glycopeptide or newer agent (If risk factors for Gram-positives present) CIII

- Le céfépime a été poursuivi en monothérapie.
- Le bilan microbiologique est resté négatif.
- La patiente devient apyrétique à J5.
- A J8 de céfépime, la patiente reste apyrétique.

Q4- Que proposez-vous à vos collègues ?

1. Poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie
2. Arrêt de l'antibiothérapie

Causes des neutropénies fébriles

- 40-50 % de causes infectieuses
- 10-30 % bactériémies
- Essentiellement sur translocation digestive

1. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15:19–24.

durées de traitement (ecil4)

- Arrêt ATB probabiliste à $\geq 72h$ **BII**
 - Si absence de documentation clinico-microbiologique
 - Si apyrexie $\geq 48h$ et stable
 - • **En l'absence de signes de sévérité initiaux**
Quelque soit profondeur et durée de neutropénie
Surveillance et reprise des antibiotiques si récurrence de la fièvre

- Si infection documentée (microbio ou clinique) **AI**
 - Jusqu'à éradication microbiologique (i.e., contrôle HC)
 - Jusqu'à résolution de tous les signes d'infection
 - Au moins 7 jours dont 4 d'apyrexie

- Les antibiotiques ont été arrêtés à J8.
- 4 jours plus tard, la patiente redevient fébrile.
- Elle a toujours 0 neutrophile.
- Vous n'avez toujours pas de point d'appel clinique.
- La patiente n'a aucun critère de sévérité.
- Un nouveau TDM est réalisé, ne retrouvant pas de foyer ou lésion suspecte d'infection.

Q5- Que proposez-vous ?

1. Reprise du céfépime
2. Tazocilline-tazobactam
3. Carbapénème

- La patiente est mise sous pipéracilline-tazobactam
- Depuis que vous avez proposé cette stratégie d'arrêt des antibiotiques selon les recommandations d'ECIL-4, vous avez été amenés souvent à reprendre précocement les antibiotiques dans les jours suivant l'arrêt (au moins 60 %).
- Vous vous interrogez sur cette stratégie.

Q6- Que décidez-vous ?

1- Vous abandonnez cette stratégie

2- Vous poursuivez cette stratégie

Early discontinuation of antibiotic treatment compared to treatment until neutropenia resolution for febrile neutropenia

Patient or population: febrile neutropenia

Setting: hospital

Intervention: early discontinuation of antibiotic treatment


Comparison: treatment until neutropenia resolution

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with treatment until neutropenia resolution	Risk with early discontinuation of antibiotic treatment			
Mortality	Study population		RR 1.38 (0.73 to 2.62)	603 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1 2}
	47 per 1000	65 per 1000 (34 to 124)			
Clinical failure	Study population		RR 1.23 (0.85 to 1.77)	645 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2 3 4}
	131 per 1000	161 per 1000 (111 to 231)			
Any bacteraemia	Study population		RR 1.56 (0.91 to 2.66)	662 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 5}
	52 per 1000	81 per 1000 (47 to 138)			

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

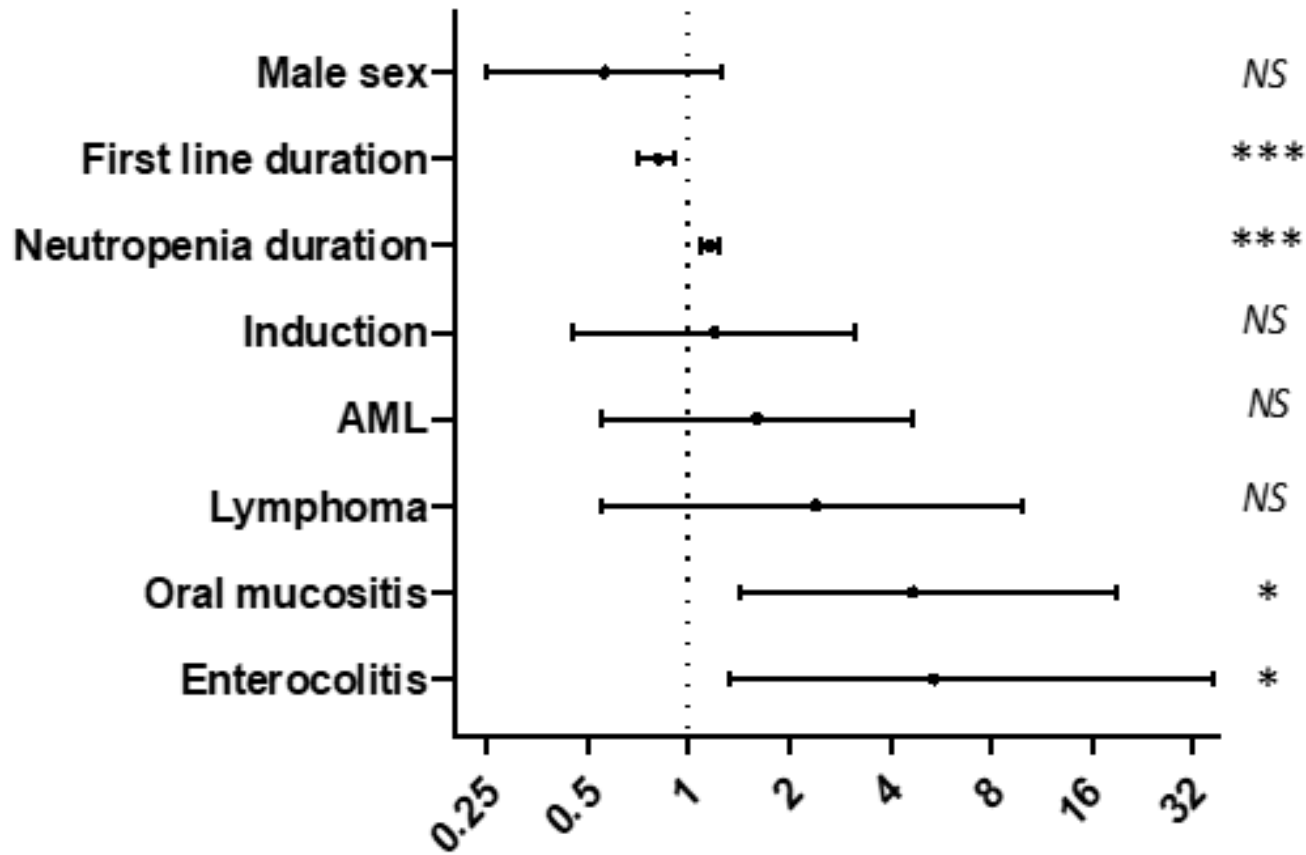
Safety and risk of febrile recurrence after early antibiotic discontinuation in high-risk neutropenic patients with haematological malignancies: a multicentre observational study

Raphael Paret¹, Amandine Le Bourgeois², Gaëlle Guillerm³, Benoit Tessoulin², Schéhérazade Rezig¹, Thomas Gastinne², Marie-Anne Couturier³, David Boutoille ^{4,5}, Raphael Lecomte⁴, Florence Ader⁶, Steven Le Gouill², Séverine Ansart¹, Jean-Philippe Talarmin⁷ and Benjamin Gaborit^{4,5*}

- Etude descriptive **rétrospective, observationnelle**
- Centres d'inclusion : Service hématologie CHU Nantes et CHRU Brest
- Stratégie d'arrêt → décidée en staff multidisciplinaire hebdomadaire
- Critères de jugement principaux :
 - **Mortalité** toutes cause à 30 jours
 - **Transfert réanimation** toutes causes à 30 jours
- Critères de jugement secondaires :
 - Nombre de jours moyen sans antibiothérapie
 - **Récidive fébrile**
 - Récidive fébrile avec **bactériémie**

147 patients

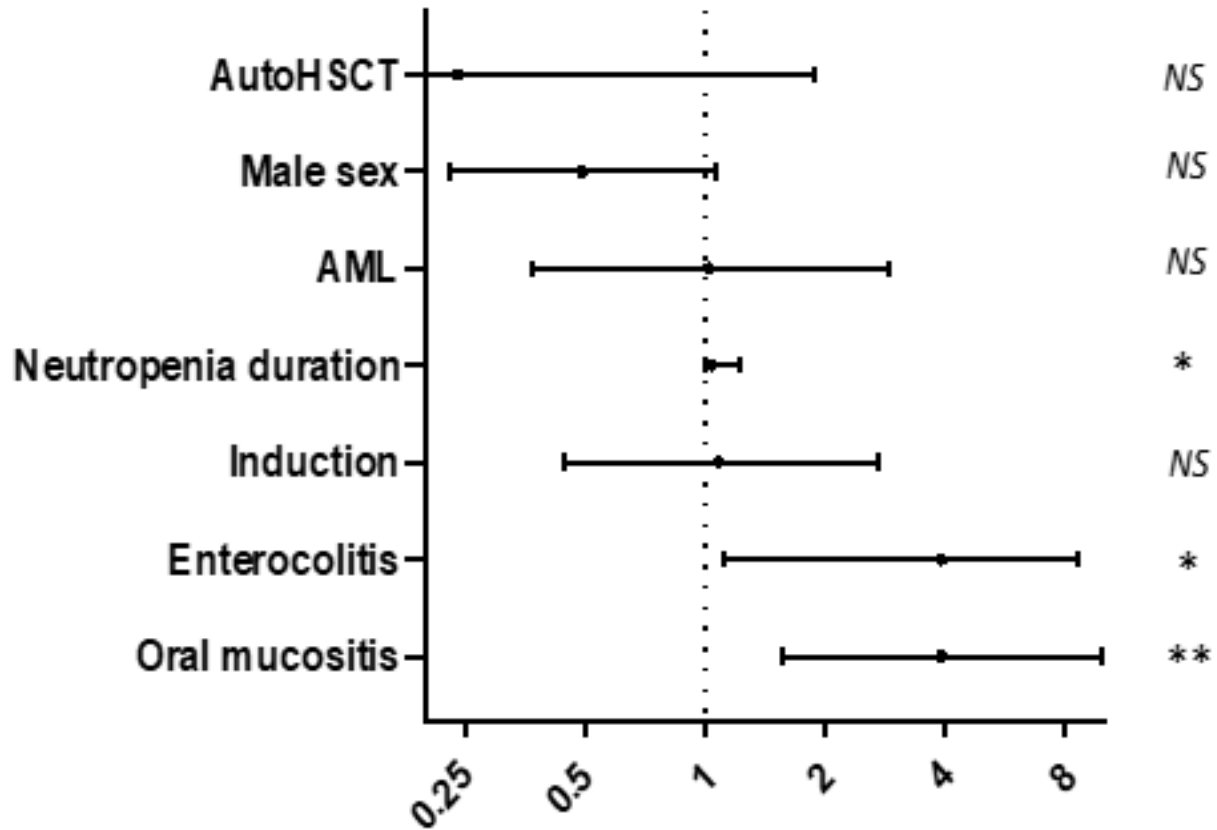
Febrile recurrence



- Durée de la 1^{ère} ligne d'antibiothérapie
OR=0.81, P<.001
- Durée de neutropénie
OR=1.15, P<.001
- Mucite orale stade III-IV
OR=4.67, P=.02
- Entérocolite
OR=5.40, P=.04

Raphaël Paret. Données personnelles

Bacteremia



- Durée de neutropénie
OR=1.04, P=.045
- Entérocolite
OR=3.07, P=.03
- Mucite orale stade III-IV
OR=3.90, P=.004

Raphaël Paret. Données personnelles

- Sécurité de cette stratégie :
 - Protocole clair
 - Attitudes bien cadrées
 - Patients bien définis
 - Surveillance +++
- 71 % de récurrences
- FDR : Mucites, entérocolites
- Epargne conséquente en antibiotiques, notamment en carbapénèmes



Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey

Anke Verlinden¹ · Malgorzata Mikulska² · Nina Simone Knelange³ · Dina Averbuch⁴ · Jan Styczynski⁵ · on behalf of the Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)

Questionnaire adressé à 567 centres de 57 pays (Europe et Asie)

Désescalade à J3 : 35,3 %

Ajout de glycopeptide si persistance de la fièvre >2-3 j : 60,8 %

Elargissement du spectre si persistance de la fièvre > 3-5 j : 71,4 %

Arrêt des antibiotiques avant sortie d'aplasie :

- Si documentation : 36,6 %
- Si absence de documentation : 49,5 %



Research Paper

Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study

A. Schauwvlieghe^{a,b,c,e,*}, A. Dunbar^{b,1}, E. Storme^c, A. Vlak^b, R. Aerts^{c,f}, J. Maertens^c, B. Sciot^c, T. Van Der Wel^b, G. Papageorgiou^d, I. Moors^a, J.J. Cornelissen^e, B.J.A. Rijnders^{b,1}, T. Mercier^{c,f,1}

^a Department of hematology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium

^b Internal Medicine, Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^c Department of Hematology, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, Belgium

^d Department of Biostatistics, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, Netherlands

^e Department of Hematology, Erasmus MC Cancer Institute, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^f Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven 3000, Belgium

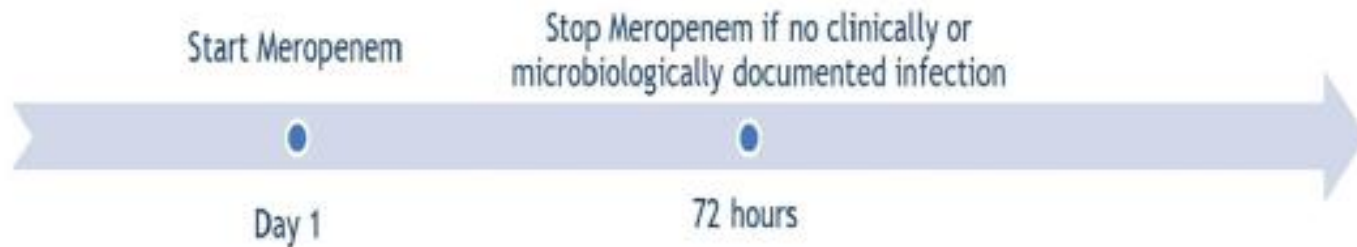
Alors que d'autres vont encore plus loin : arrêt des antibiotiques alors que le patient est encore fébrile.

A. Schauwvlieghe et al. / EClinicalMedicine 35 (2021) 100855

University Hospitals Leuven, Belgium



Erasmus University Medical Center, Rotterdam



	EMC	UHL	
Durée AB large spectre (j)	9	19	P<0,001
Mortalité ou réa J30 (%)	12,5	8,9	P=0,17

Qu'est-ce-qui rend possible un programme de stewardship en hématologie ?

- Adhésion des praticiens (identifier les interlocuteurs +++):
 - Chefs de service (**pour ne pas avoir de veto : diplomatie +++**)
 - Praticiens seniors impliqués dans la gestion de ces patients, très sensibilisés à l'antibiorésistance
 - Passés comme internes dans le service de MIT
 - Ou ayant travaillé avec des leaders dans le domaine (CHU Lille)
 - Intégrés à la COMAI
 - Travail régulier des infectiologues avec ces praticiens : **relation de confiance**
- **Protocole clair**, écrit et connu, **malades bien ciblés**
- **RCP régulières, discussions respectueuses** (pour le praticien en charge du patient, l'objectif principal est de ne pas faire prendre de risque au patient).
- **Générer des données +++** : prouver l'innocuité de la démarche.

- Merci pour votre attention