

Quimper, 22-23 mars 2018

Neutropénie fébrile: quelle durée de traitement?

Jean-Philippe TALARMIN



Généralités

GERICCO

Quimper, 22-23 mars 2018

Définition

- ▶ Association d'une neutropénie:
 - ▶ PNN $< 500/\text{mm}^3$
 - ▶ Ou $< 1000/\text{mm}^3$ si $< 500/\text{mm}^3$ attendus dans les 48h

- ▶ Et d'une fièvre
 - ▶ Température $\geq 38,3^\circ\text{C}$ une fois
 - ▶ Ou $\geq 38^\circ\text{C}$ pendant plus d'une heure



Epidémiologie

- ▶ Neutropénie fébrile: complication fréquente de la chimiothérapie, incidence variable selon la néoplasie
 - ▶ De 5-10% (tumeurs solides) jusqu'à 100% (BMT)
- ▶ Retarde la prise en charge, coût élevé ($\approx 13500\text{€}$ par hospitalisation)
- ▶ Complications graves: 25-30%
- ▶ Mortalité d'environ 10%
 - ▶ 5% pour les tumeurs solides, 11% pour les hémopathies



Causes of death in acute leukemia: a ten-year study of 414 patients from **1954-1963**

- ▶ LA de l'adulte: rémission 10%, survie 1 an
- ▶ LA de l'enfant: rémission 50%, survie <1 an
- ▶ 414 patients, causes de mortalité:
 - ▶ Plus d'une cause: 38% des patients
 - ▶ **Infection: 70% des patients**
 - ▶ Hémorragie: 52% des patients
 - ▶ Peu de mortalité liée directement à la leucémie

Risque infectieux

- ▶ Le risque infectieux est corrélé:
 - ▶ A la profondeur de la neutropénie
 - ▶ Maximal si **<100/mm³**
 - ▶ A la durée de la neutropénie
 - ▶ > ou < à **7 jours**



Durée de la neutropénie

- ▶ **Neutropénie courte (< 7j)**
 - ▶ Agranulocytoses médicamenteuses, cancers solides, LNH non agressifs, myélomes

- ▶ **Neutropénie longue (> 7j)**
 - ▶ Induction + consolidation LA, LNH agressifs, greffe de CSH



Facteurs de risque de NF

- ▶ Type de chimiothérapie
 - ▶ Haut risque (>20%), intermédiaire (10-20%), bas risque (<10%)
- ▶ Âge
- ▶ Maladie évoluée
- ▶ Episode de NF antérieur
- ▶ Absence de prophylaxie ATB ou de G-CSF
- ▶ Mucite
- ▶ Performance status défavorable
- ▶ Pathologie cardiovasculaire



Présentation clinique

- ▶ Examen souvent pauvre
- ▶ La fièvre est souvent le seul signe d'infection
- ▶ Peu de signes et de symptômes en cas d'infection chez le neutropénique
 - ▶ Rendant difficile la distinction entre les fièvres d'origine infectieuse et non infectieuse

Entérocolite neutropénique

- ▶ Incidence et pathogénie mal connues
- ▶ Préférentiellement si chimiothérapie avec toxicité digestive
 - ▶ Cytarabine haute dose++
- ▶ Fièvre, douleurs abdominales, distension, occlusion, diarrhées, saignement digestif
- ▶ Infiltration de la paroi intestinale par BGN, CG+, anaérobies, *Candida*
- ▶ Bactériémies fréquentes
- ▶ Saignement, perforation, abcès
- ▶ TDM: paroi intestinale >4mm
- ▶ Absence d'autre cause (*C. difficile*, GVH, etc.)



Entérocolite neutropénique

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Majeurs

Neutropénie < 500/mm³

Épaississement paroi abdominale > 4mm sur au moins 3 cm au scanner

Fièvre > 38,3°C

Mineurs/aspécifiques

Douleur abdominale

Distension abdominale

Crampes abdominales

Diarrhées

Rectorragies

Classification des épisodes de NF

	Diagnostic	% de patients
Fièvre d'origine inconnue	Foyer = 0 Germe = 0	60
Fièvre cliniquement documentée	Foyer = + Germe = 0	10
Fièvre microbiologiquement documentée	Foyer = + ou 0 Germe = +	30

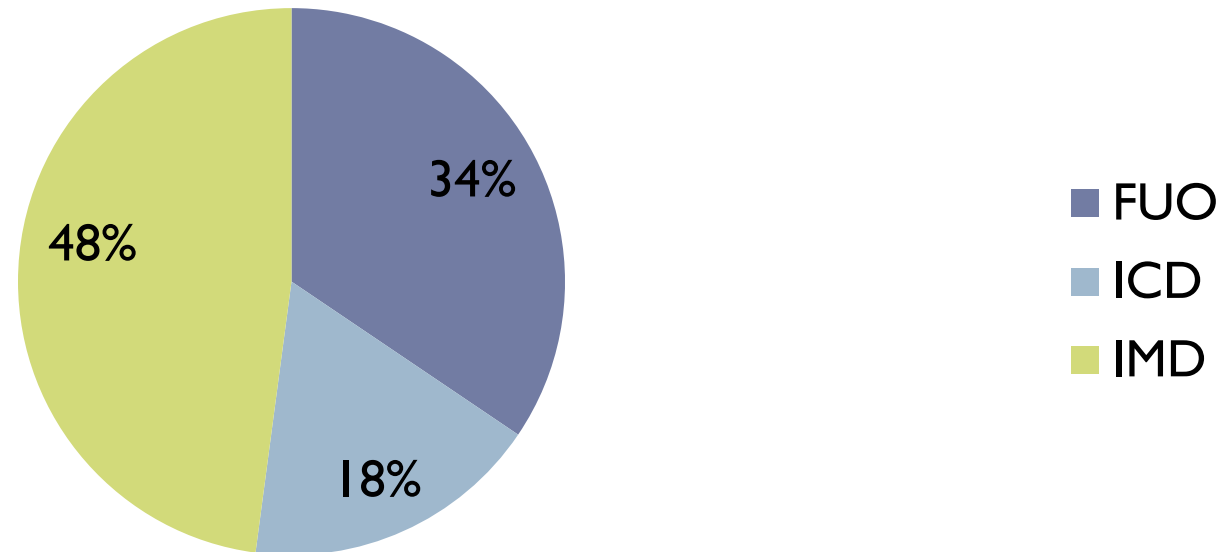
Pas de diagnostic microbiologique dans 70% des cas

Documentation microbiologique plus fréquente chez les patients à haut risque (25-30%) que chez les patients à bas risque (<10%)



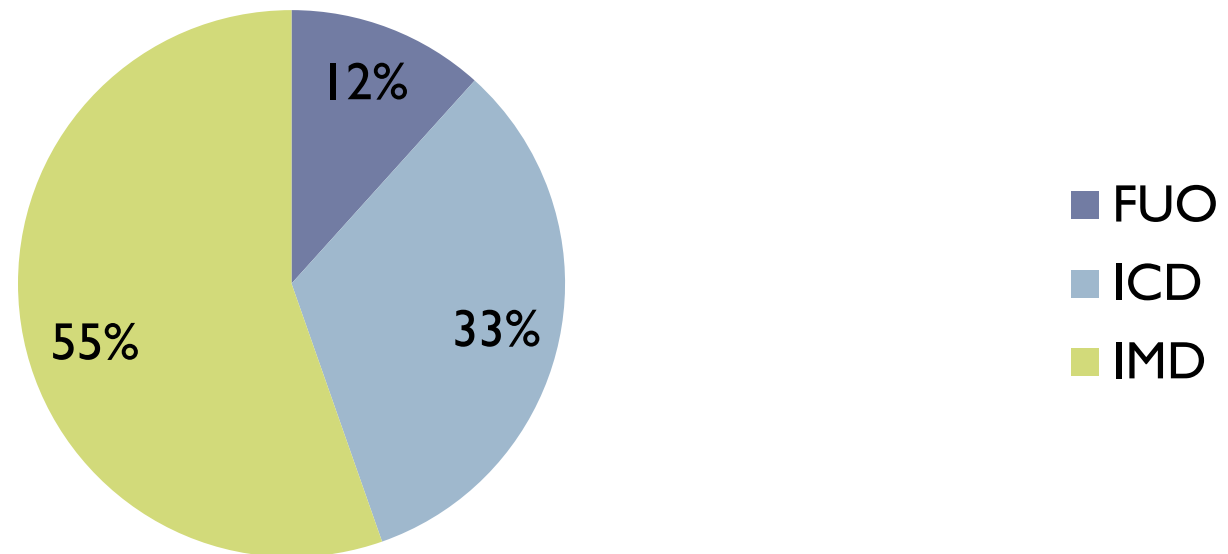
Brest 2014-2015 (Hématologie)

Fréquence



Sepsis sévère / choc septique

Fréquence



Mortalité infectieuse

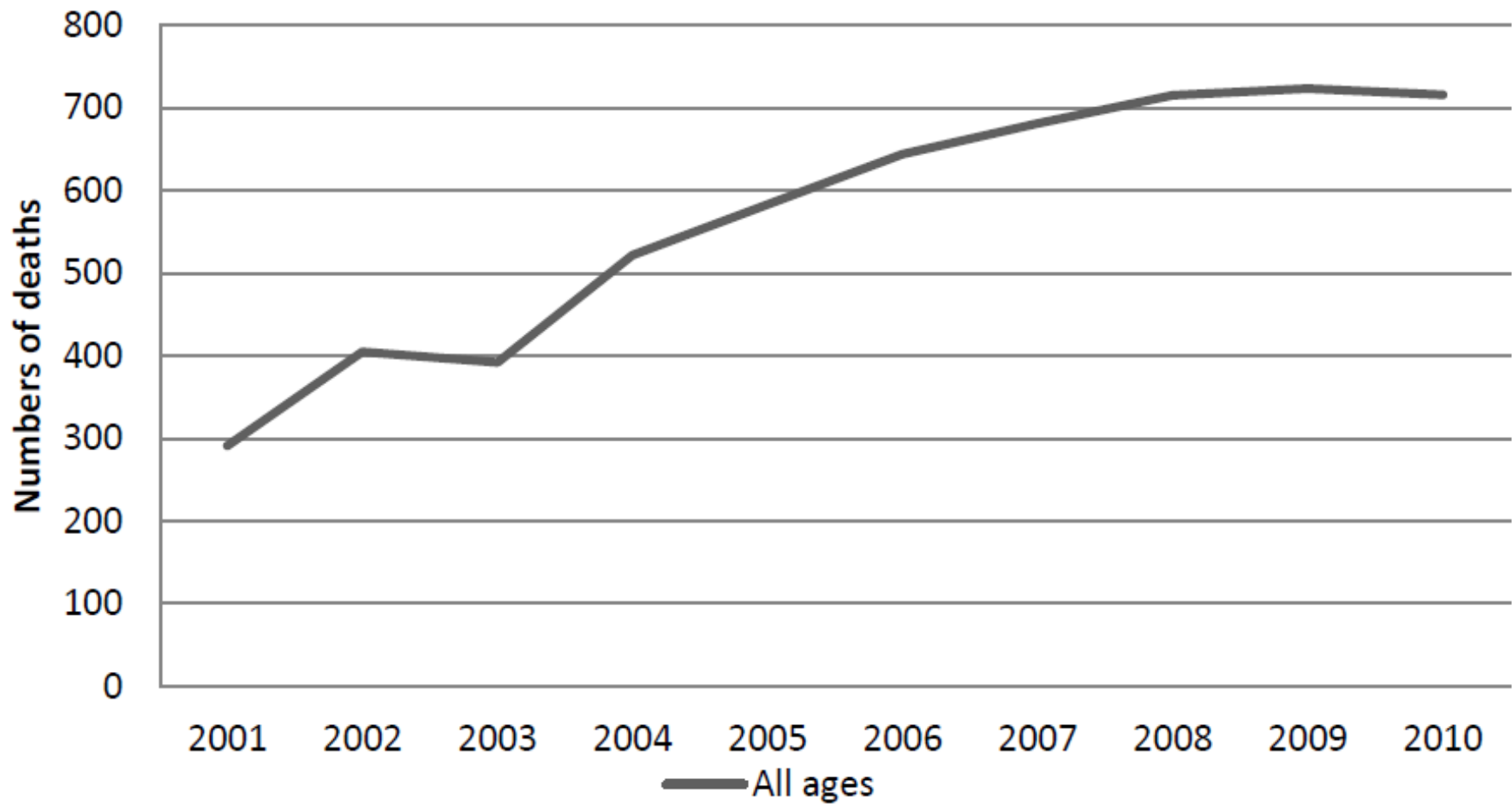
- ▶ Pronostic de la NF moins bon si bactériémie
 - ▶ 1962: bactériémie à BGN = 90% mortalité *McCabe, Arch Intern Med*
 - ▶ 800 épisodes de bactériémies (Etudes EORTC)
 - ▶ Diminution mortalité 21% en 1978 à 7% en 1994
 - ▶ Mortalité J30 : 10% si BGN, 6% si Gram+ *Viscoli, Br J Haematol 1998*
- ▶ Impact défavorable d'un foyer infectieux identifié
- ▶ Sepsis sévère/choc septique:
 - ▶ Mortalité en réanimation 40,1%
 - ▶ Mortalité hospitalière 49,8%
 - ▶ Mortalité à 6 mois 63,3% *Legrand, CCM 2012*



Mortalité

Figure 1.1 Total deaths from neutropenic sepsis (paediatric and adult) England and Wales 2001-2010.

Data source: ONS





Microbiologie

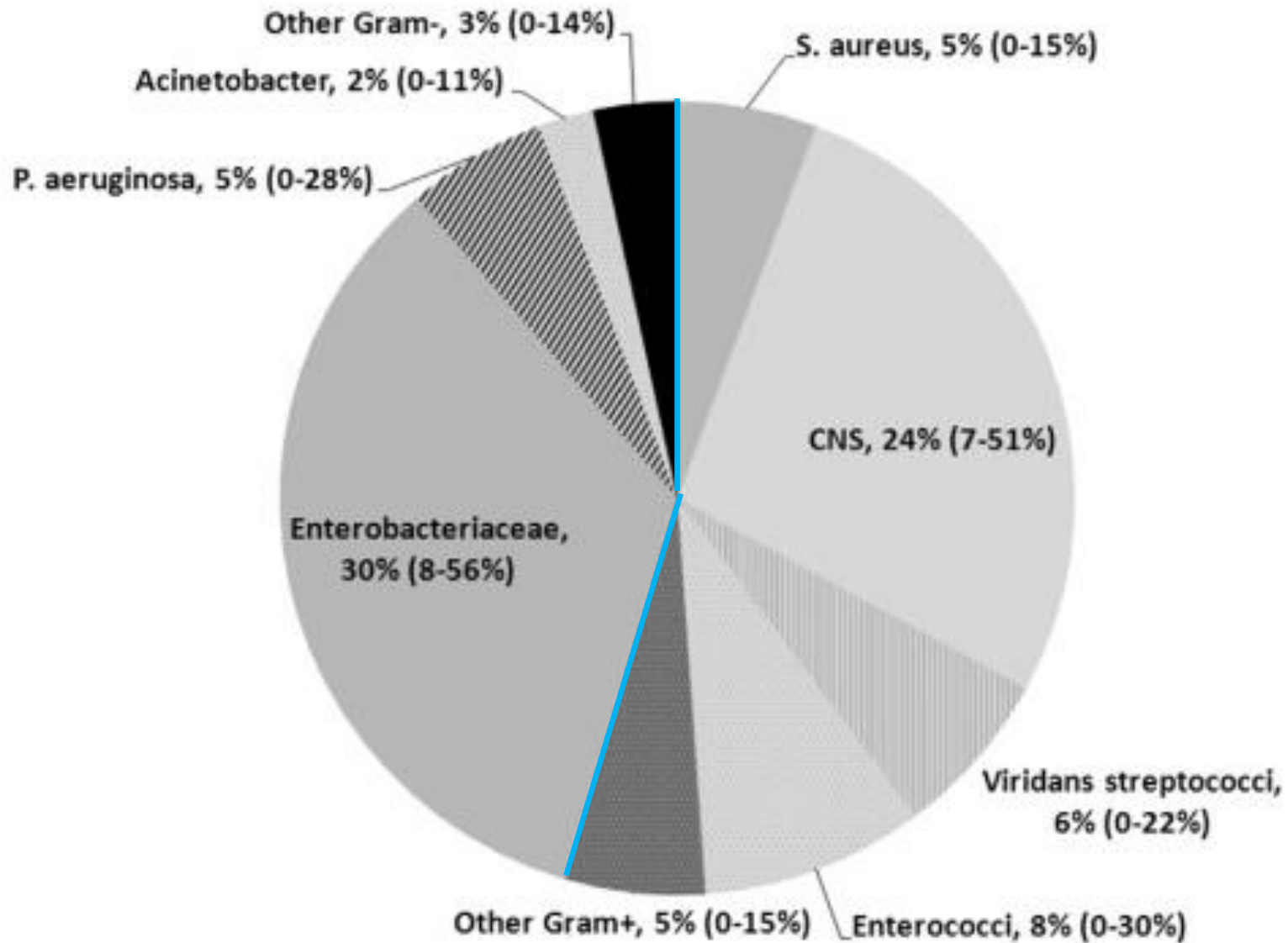
GERICCO

Quimper, 22-23 mars 2018

Bactériémie et cancer

Bactérie	Pakistan 2001-2006	Italie 2004-2010	Suède 2002-2008	Japon 2006-2009	Corée 2006-2008	Espagne 2006-2010
BGN	41%	57,3%	46,9%	48,1%	55,6%	49%
Pyocyanique	9,7%	15%	5,3%	14,7%	7,1%	23%
<i>E. coli</i>	36,6%	NS	17,8%	18,6%	25%	51%
<i>Acinetobacter</i>	14,8%	NS	0,1%	NS	2,6%	1%
<i>Klebsiella</i>	11,6%	NS	9,8%	9%	16,2%	22%
Gram+	54%	33,6%	53,1%	45,5%	32,7%	41%
<i>Staphylococcus</i> sp	55,2%	NS	NS	33%	NS	NS
<i>S. aureus</i>	9,5%	NS	NS	33%	NS	NS
SCN	NS	NS	14,7%	23,1%	8,3%	43%
<i>Enterococcus</i>	5,1%	NS	9,5%	5,8%	9,2%	23%
<i>Streptococcus viridans</i>	NS	NS	14%	5,8%	NS	23%

Bactériémies, Europe



Résistance aux ATB

- ▶ Phénotypes de sensibilité très variables suivant les centres
- ▶ Tendance à une augmentation de la résistance des BGN aux quinolones
 - ▶ Notamment si utilisation de prophylaxie
 - ▶ Mais variable selon les pays
- ▶ Augmentation mondiale des EBLSE
 - ▶ Corrélation entre bactériémie à *E. coli* BLSE et mortalité

Gudiol C, JAC 2010 ; Trecaichi EM, J Infect 2009; Kang CI, Ann Hematol 2012



Mortalité: résistance bactérienne

- ▶ L'inadéquation de l'antibiothérapie par absence de couverture de pathogènes résistants (dont EBLSE) altère le pronostic des patients d'onco-hématologie

Elting et al. Clin Infect Dis 1997

Ariffin et al. Int J Infect Dis 1999

Tumbarello et al. Antimicrob Agents Chemother 2006

Ortega et al. J Antimicrob Chemother 2009

Trecharichi et al. J Infect 2009

Martinez et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

Trecharichi et al. Haematologica 2011



EBLSE et ATB inapproprié

Study	% treatments inappropriate		No of episodes; causative bacteria; ESBL rate
	ESBL +ve	ESBL -ve	
Gudiol et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2010	65%	6%	135; <i>E. coli</i> ; 12.6%
Ortega et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2009	52%	5%	4758; <i>E. coli</i> ; 4%
Tumbarello et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2006	50%	2%	147; <i>K. pneumoniae</i> ; 30%



Brest, hématologie stérile 2014-15

- ▶ BGN 61,1%, CG+ 37,6%
- ▶ Antibiothérapie empirique par pip/taz:
 - ▶ Inefficace sur 34% des pathogènes isolés d'hémocultures
- ▶ Résistance de *E. coli* à pip/taz:
 - ▶ 27% depuis son utilisation en empirique
 - ▶ 15% auparavant
 - ▶ 6,5% dans le reste de l'établissement

Connaitre et surveiller l'écologie locale

Neutropénie fébrile: prise en charge initiale

GERICCO

Quimper, 22-23 mars 2018

EMPIRIC THERAPY WITH CARBENICILLIN AND GENTAMICIN FOR FEBRILE
PATIENTS WITH CANCER AND GRANULOCYTOPENIA*

STEPHEN SCHIMPF, M.D., WINSTON SATTERLEE, M.D., VIOLA MAE YOUNG, PH.D.,
AND ARTHUR SERPICK, M.D.

- ▶ 1^{ère} étude d'antibiothérapie empirique
- ▶ Centre d'onco-hématologie, mortalité infectieuse majeure
 - ▶ 20/22 patients avec bactériémie à *P. aeruginosa* décédés en 1 an
- ▶ 75 patients, PNN < 1000/mm³, T°C ≥ 38,3°
 - ▶ Leucémies, lymphomes, cancers solides
- ▶ Carbénicilline 5g*6/j + Gentamicine 80mg*4/j

**EMPIRIC THERAPY WITH CARBENICILLIN AND GENTAMICIN FOR FEBRILE
PATIENTS WITH CANCER AND GRANULOCYTOPENIA***

STEPHEN SCHIMPF, M.D., WINSTON SATTERLEE, M.D., VIOLA MAE YOUNG, PH.D.,
AND ARTHUR SERPICK, M.D.

Classification	Résultat (nombre de cas)				
	Amélioration	Amélioration temporaire	Echec	Pas d'évaluation	Total
Infection documentée	25	3	15	5	48
Infection probable	8	0	0	4	12
Infection possible	5	0	0	7	12
Pas d'infection	0	0	0	3	3
Total	38	3	15	19	75

Empiric Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia

- ▶ Etude prospective, 4 ans, neutropénie fébrile
- ▶ ATB empirique par céfalotine + gentamicine + carbénicilline
- ▶ 50 patients avec FUO persistante à J7, randomisés en 3 bras:
 - ▶ Arrêt ATB: 16 patients
 - ▶ 9 complications infectieuses (6 chocs septiques)
 - ▶ Poursuite ATB jusqu'à résolution: 16 patients
 - ▶ 6 complications infectieuses (5 fongiques)
 - ▶ Poursuite ATB + ajout AmB (1^{er} essai ATF empirique): 18 patients
 - ▶ 2 complications infectieuses
- ▶ Pas de différence de mortalité
 - ▶ Mais 50% de causes non infectieuses

Ces études anciennes ont fondé les pratiques actuelles

- ▶ **Antibiothérapie empirique: bénéfice majeur sur la survie des patients**
 - ▶ A débiter en urgence
 - ▶ A poursuivre jusqu'à récupération hématologique
- ▶ **Les études ultérieures se sont attachées à définir les meilleurs protocoles antibiotiques**
 - ▶ Comparaison des β -L, intérêt des associations, place des anti-Gram+,...
 - ▶ Mais peu de données sur la durée optimale des ATB



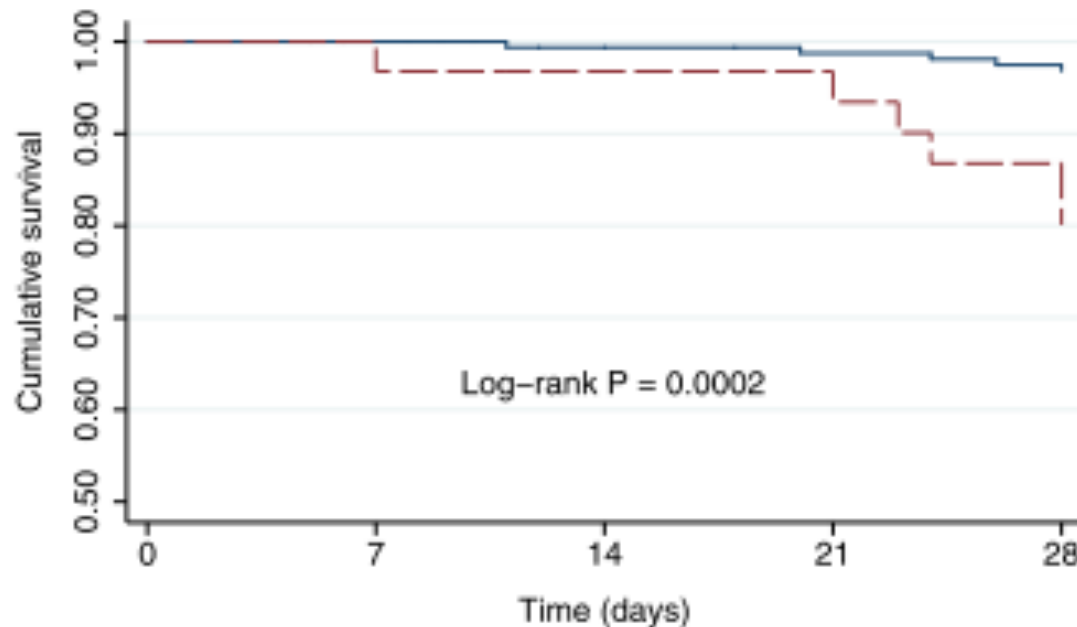
Un dogme

- ▶ **Fièvre + neutropénie = URGENCE THÉRAPEUTIQUE**
- ▶ Antibiothérapie **DANS L'HEURE** suivant l'admission



Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia

- ▶ 169 patients, 307 épisodes de NF, 29 décès



Number at risk

TTA 30 min or less	165	164	158	155	153
TTA 31 to 60 min	33	31	29	29	26



Chaque heure de retard à l'ATB augmente la mortalité à J28 de 18%

Evaluation initiale: faible risque vs haut risque de complication

- ▶ **Neutropénie fébrile: patients très hétérogènes**
- ▶ **Classification en fonction du risque de complications**
 - ▶ Haut risque: complications 25%, décès 14%
 - ▶ Bas risque: complications 5%, décès 1%
- ▶ **Visé à simplifier la prise en charge des patients à bas risque**
 - ▶ Traitement per os, voire en ambulatoire
 - ▶ Sans compromettre l'efficacité



BILAN INITIAL

Approche clinique
Scores pronostiques
Examens complémentaires

EVALUATION DU RISQUE

Patients à haut risque
Hospitalisation
Traitement IV

Patients à bas risque
Traitement ambulatoire
IV ou PO



Comment identifier les patients à bas risque de complications?

- ▶ Jugement clinique primordial
- ▶ Plusieurs scores cliniques utilisables
 - ▶ MASCC
 - ▶ Talcott
 - ▶ CISNE
- ▶ Biomarqueurs?



Patients à bas risque

- ▶ Tumeur solide, hémopathie sans chimiothérapie intensive
- ▶ PNN $\geq 100/\text{mm}^3$, monocytes $\geq 100/\text{mm}^3$
- ▶ Durée d'aplasie attendue < 7 jours
- ▶ Aucune défaillance d'organe
- ▶ Pas de foyer infectieux clinique ou radiologique
- ▶ Pas de comorbidité significative

- ▶ MASCC ≥ 21



Score MASCC

Characteristics of MASCC score	Weight (points)
Burden of illness: no or mild symptoms	5
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Burden of illness: moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age <60 years	2

Score ≥ 21 \Leftrightarrow Bas risque

Score MASCC

- ▶ Etudié sur 2582 patients, 2758 épisodes de NF
 - ▶ Se 71-95% ; Sp 58-95% ; VPP 84-98% ; VPN 36-86%

- ▶ Mais:
 - ▶ Complications graves parfois jusqu'à 11% des patients classés « bas risque »
 - ▶ Patients très hétérogènes



Classification selon Talcott

Table 3. Classification

Group	Characteristic
I	Inpatients (at the time of fever onset)
II	Outpatients with acute comorbidity requiring, by itself, hospitalization
III	Outpatients without comorbidity but with uncontrolled cancer
IV*	Outpatients with cancer controlled and without comorbidity

*Group IV is considered to be low risk.⁶

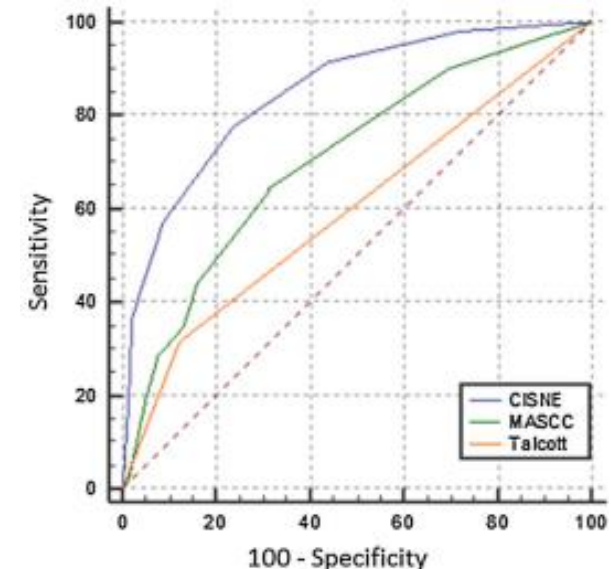


The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score

- ▶ 3 études sur le pronostic de la NF, >2000 patients
 - ▶ Sensibilité MASCC pour la détection de complications graves: 35-36%
- ▶ Développement d'un score: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) → **cancers solides uniquement**
 - ▶ Bas risque (0 points), intermédiaire (1 to 2 points), haut risque (≥ 3 points).

Characteristics of CISNE score	Weight (points)
ECOG-PS ≥ 2	2
Stress-induced hyperglycemia	2
Chronic obstructive pulmonary disease	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade ≥ 2	1
Monocytes < 200 per μL	1

ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status,
NCI National Cancer Institute



The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score

<http://www.ircicom.es/prognostictools/cisne>



The screenshot shows the website for the CISNE calculator. At the top, there is a browser address bar with the URL www.ircicom.es/prognostictools/cisne/inicio.aspx and a search bar with the text "Rechercher". Below the address bar is a navigation menu with buttons for "Start", "Calculator", "Instructions", "Scope", and "Contact". The main heading is "CISNE 2" with a swan logo and the text "CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA". The main text area contains several paragraphs of introductory text. At the bottom, there is a "Start Calculator" button and two app store download buttons: "GET IT ON Google Play" and "Download on the App Store". A footer bar at the very bottom contains the copyright information: "© 2016 CISNE | Clinical Index of Febrile Neutropenia | By IRCOM SL | Privacy Policy | Cookies Policy".

www.ircicom.es/prognostictools/cisne/inicio.aspx

Rechercher

CISNE 2 CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA

Start Calculator Instructions Scope Contact

CISNE 2 CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA

Welcome to the CISNE calculator website! The aim of this tool is to identify those patients with febrile neutropenia who are seemingly stable in the first hours and who throughout the evolution of their febrile process develop serious, unexpected complications and who, therefore, despite the initial lack of evident criteria of severity, are not truly stable. Some will have acute respiratory insufficiency, others will have shock, etc., and the first signs of alarm will *not always be detectable* at the first evaluation or triage in the Emergency Department.

This tool is intended only for seemingly stable patients, so we will check the eligibility criteria before you can access the calculator. The researchers of the *FINITE Study* defined the concept of clinical stability on the basis of the selection criteria of randomized *clinical trials* that compared oral versus intravenous treatment, or outpatient versus inpatient, because our prime objective was to improve the safety of these empirical selection criteria and make them even stricter and safer for the patient.

FINITE was an observational study in clinical practice and as such, specific recommendations cannot be made regarding the use of therapeutic G-CSF or specific antibiotic schedules in this population, which would have to be elucidated in clinical trials.

The scope of the model's applicability must always be confirmed and attention must be paid to unusual risk factors that may be important in a minority of patients. The CISNE score should not be used to select low risk patients who are eligible for outpatient care with oral antibiotics, until a clinical trial can be carried out to confirm the safety of this approach.

Predictions are only orientative, so decisions should be taken at the discretion of the attending physician. However, CISNE could in fact be useful to delay or avoid early discharge of certain seemingly stable patients who begin inpatient treatment until they demonstrate to be truly stable and blood cultures are verified to be negative.

Start Calculator

GET IT ON Google Play


Download on the App Store

© 2016 CISNE | Clinical Index of Febrile Neutropenia | By IRCOM SL | Privacy Policy | Cookies Policy

The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score

www.iricom.es/prognostictools/cisne/calculator/criteria.aspx






Rechercher

CISNE  CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA

Start! Calculator Instructions Scope Contact

Applicability criteria for the model

Please check the CISNE calculator eligibility criteria that apply within the first 3 hours from the first assessment:

- Adults (≥ 18 years)
- No prior hospital admission for any other reason
- Absence of acute organ failure (renal, cardiac, respiratory) or decompensation of chronic insufficiency 
- Absence of septic shock and hypotension (systolic pressure < 90 mmHg) 
- Absence of severe infections 
- No other serious complications, constituting an admission criterion by themselves (pulmonary thromboembolism, arrhythmias  , disseminated intravascular coagulation and bleeding)
- Solid tumor treated with mild-moderate intensity chemotherapy 

Not eligible Ok, go ahead

© 2016 CISNE | Clinical Index of Febrile Neutropenia | By IRICOM SL | Privacy Policy | Cookies Policy

The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score

www.iricom.es/prognostictools/cisne/calculator/calculator.aspx

CISNE² CLINICAL INDEX OF STABLE FEBRILE NEUTROPENIA

Start! Calculator Instructions Scope Contact

Calculator

ECOG performance status ≥ 2	Yes	No
Chronic obstructive pulmonary disease ⁱ	Yes	No
Chronic cardiovascular disease ⁱ	Yes	No
Mucositis NCI grade ≥ 2 ⁱ	Yes	No
Monocytes $<200/mm^3$	Yes	No
Stress-induced hyperglycemia ⁱ	Yes	No

Clear Calculate

The probability of serious complications is: **18,56% (95% confidence interval, 16,30-20,82%)** ⁱ

Predictions are only orientative, and often approximate, so decisions should be taken at the discretion of the attending physician

Comparaison des scores

Table 5. Test Performance Characteristics for CISNE, MASCC Index, and Talcott's Rules in a Population of Seemingly Stable Patients With Solid Tumors.³

Scale	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	pLR	nLR	AUC-ROC (95% CI)
CISNE (cutoff ≥ 3)	77.7	78.4	36.1	95.7	3.6	0.28	0.868 (0.827 to 0.903)
MASCC (< 21 points)	34.8	86.9	29.3	89.6	2.67	0.75	0.721 (0.669 to 0.768)
MASCC (< 24 points)	64.4	68.6	24.1	92.6	2.05	0.52	
Talcott (high risk)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.652 (0.598 to 0.703)





Identification of candidates for outpatient management
Assess level of risk for serious medical complications associated with febrile neutropenia, using clinical judgment criteria (Table 1), or a validated risk assessment tools (Tables 2–4)

High risk: presence of clinical judgment criteria (Table 1) *or* MASCC score <21 (Table 2) or Talcott's groups 1–3§ (Table 3)

Candidate for **inpatient** management

Low risk: absence of clinical judgment criteria *or* MASCC score ≥21 (or Talcott's group 4)
Consider outpatient management or CISNE tool (Table 4) for “low-risk” patients with solid tumors who have undergone mild-to moderate-intensity chemotherapy and appear to be clinically stable

CISNE score 1 to 2:
Candidate for **outpatient** management

CISNE score ≥3:
Candidate for **inpatient** management

Assessment and confirmation of patient's logistic and psychosocial supports||

Candidates for **outpatient** management¶:

- Administer the first dose of empiric therapy in the clinic, emergency department, or hospital department
- Oral empiric therapy with a fluoroquinolone (ie, ciprofloxacin or levofloxacin) plus amoxicillin/clavulanate (or plus clindamycin for those with a penicillin allergy) is recommended
- Patients should be observed for ≥ 4 hours before discharge



Antibiothérapie empirique: bas risque

- ▶ **Traitement oral si possible**
 - ▶ Initiation à l'hôpital
 - ▶ Poursuite à domicile si pas de problème
- ▶ **Amoxicilline/acide clavulanique + Ciprofloxacine**
 - ▶ Clindamycine + ciprofloxacine si allergie pénicilline
 - ▶ Ceftriaxone si voie orale impossible
- ▶ **Si fluoroquinolone en prophylaxie → pas de PO**
- ▶ **Si échec: traiter comme « haut risque »**



Antibiothérapie empirique: haut risque

- ▶ **Bêta-lactamine à large spectre**



- ▶ Monothérapie aussi efficace et moins toxique qu'une bithérapie avec un aminoside

- ▶ **Association avec un aminoside si**

- ▶ Sepsis sévère, choc septique
- ▶ Forte suspicion d'infection par un BGN multi-résistant

- ▶ **Pas d'anti-Gram+, sauf si:**

- ▶ Suspicion d'infection liée au cathéter, IPTM
- ▶ Colonisation à SARM
- ▶ Hémocultures positives à Gram+
- ▶ Sepsis sévère, choc septique
- ▶ A discuter en cas de mucite sévère



Haut risque (ECIL 4): 2 stratégies

Escalade

- ▶ Traitement probabiliste initial « classique »
- ▶ Escalade vers carbapénème si EBLSE/aggravation clinique (mais mise en jeu potentielle du pronostic)
- ▶ Spectre moins large, pression/toxicité/coût moindres

Désescalade

- ▶ Couverture initiale large: EBLSE et méti-R...
- ▶ Désescalade si on ne trouve pas de pathogène résistant
- ▶ Voire désescalade stricte si bactériémie à pathogène sauvage et patient stable hospitalisé



Neutropénie fébrile: durée de traitement

GERICCO

Quimper, 22-23 mars 2018

Quelle durée d'ATB en fonction de l'évolution?

▶ La CAT dépend:

- ▶ Du type d'épisode de NF
 - ▶ ICD? IMD? FUO?
- ▶ De l'évolution de la courbe thermique
 - ▶ Toujours fébrile? Apyrexie obtenue?
- ▶ De l'évolution de l'état clinique
 - ▶ Patient stable ou en amélioration? Dégradation?
- ▶ De l'évolution des PNN
 - ▶ Aplasie persistante? PNN $>500/\text{mm}^3$?
- ▶ Du niveau estimé de risque de complication

▶ Recommandations variables en fonction des guidelines



Risques et bénéfices

- ▶ Arrêt trop précoce de l'antibiothérapie: risque de rechute, de complication infectieuse grave voire de décès
- ▶ Risques d'une antibiothérapie trop prolongée : effets indésirables notamment toxicités/allergies, surinfections, colonisation par des BMR, colite à *Clostridium difficile*, IFI, durée de séjour prolongée



Un débat ancien

“The management of the granulocytopenic patient with a persistent fever of unknown origin, especially with regard to the duration of empiric antibiotic therapy, is often the topic of intense debate.”

- ▶ Pizzo PA, 1979



Approche classique:

- ▶ Antibiothérapie prolongée, notamment chez les patients à haut risque
 - ▶ Poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à restauration d'un chiffre de PNN $>500/\text{mm}^3$
- ▶ En pratique, l'antibiothérapie empirique est administrée en moyenne pendant 12 à 16 jours *Aguilar-Guisado M, 2017*
 - ▶ Et à plusieurs reprises au cours du traitement d'une hémopathie maligne



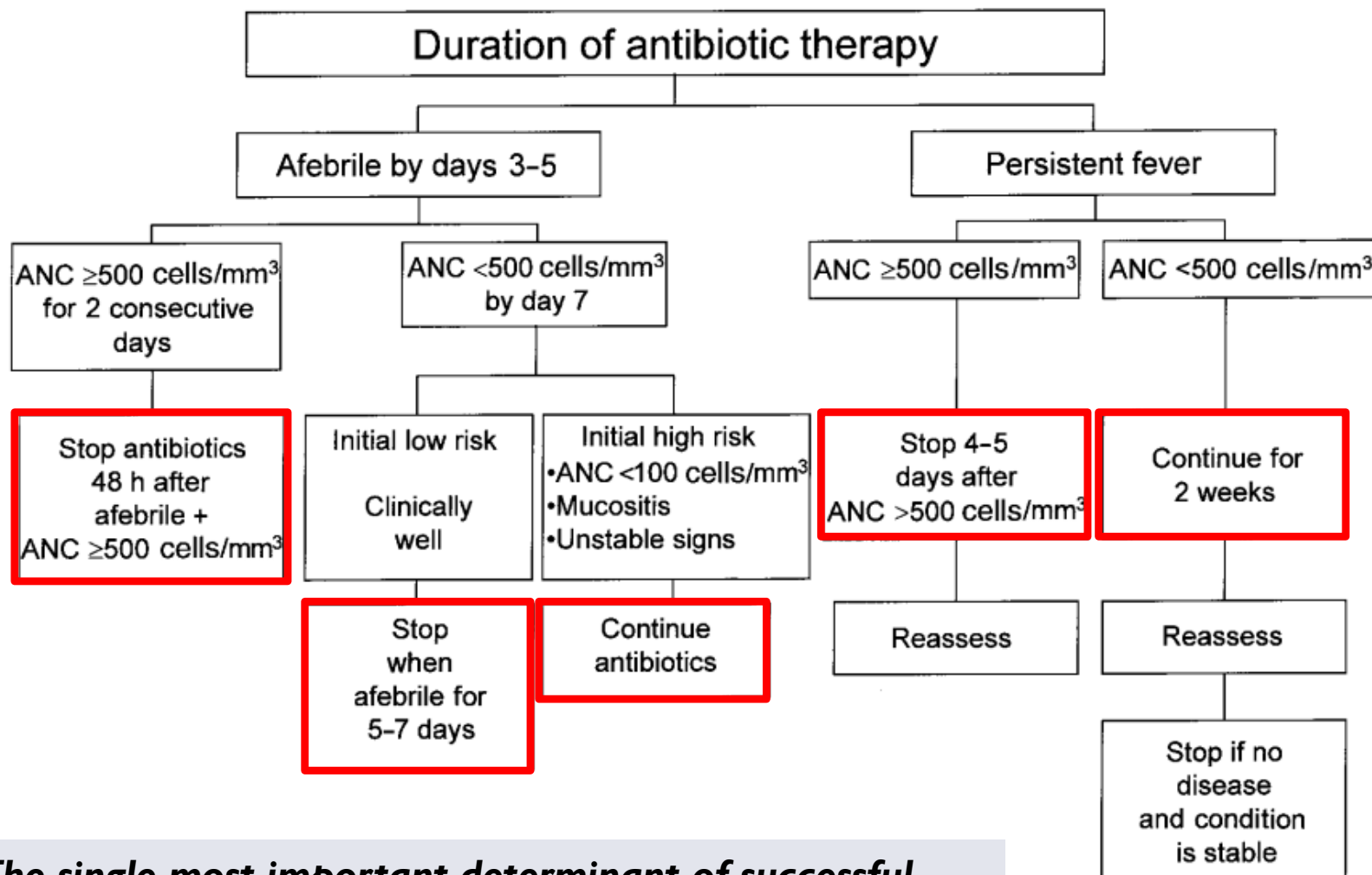
A Study of Antibiotic Therapy in Fever of Unknown Origin in Neutropenic Cancer Patients

- ▶ 51 épisodes de NF, dont 17 FUO toujours fébrile à J3 d'antibiothérapie (carbénicilline/gentamicine/céfalotine)
 - ▶ 6 arrêts ATB → 3 décès
 - ▶ 4 bactériémies à Klebsiella
 - ▶ 6 adjonctions chloramphénicol
 - ▶ 5 adjonctions clindamycine
- } Pas de décès à S2

Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Granulocytopenic Patients with Cancer

- ▶ Enfants et adultes, randomisée, contrôlée
- ▶ 143 patients, 306 épisodes de NF, céfalotine + carbénicilline + gentamicine
- ▶ 142 FOU, dont 33 apyrétiques sous ATB à J7 avec neutropénie persistante
 - ▶ Randomisé en 2 bras, arrêt (N=17) ou poursuite (N=16) des ATB
- ▶ Bras ATB jusqu'à sortie d'aplasie: RAS
- ▶ Bras arrêt des ATB: 7/17 (41%) complications infectieuses
 - ▶ 2 nouveaux épisodes de NF
 - ▶ 5 infections documentées, 2 décès (bactériémies *E. coli*)

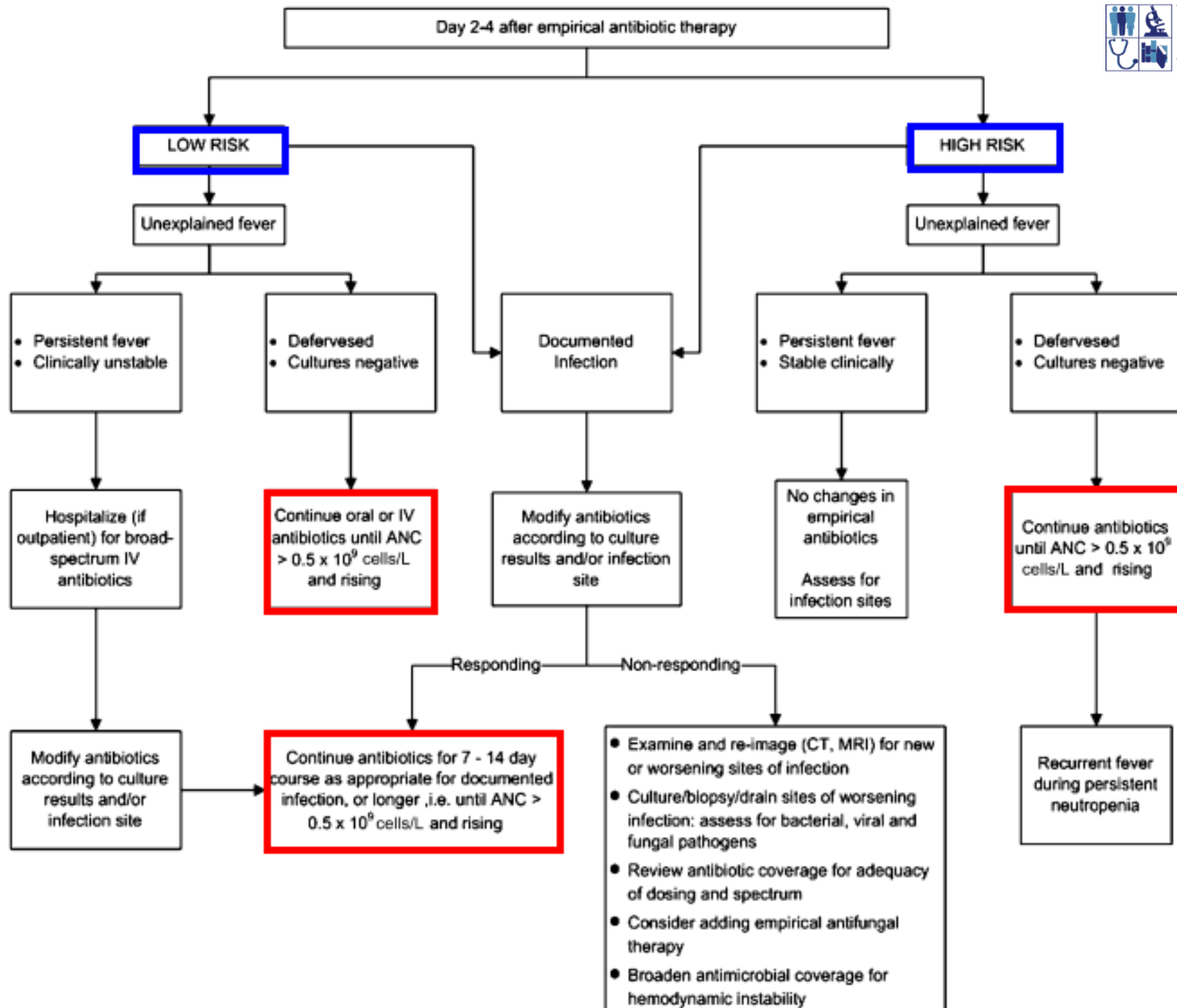
IDSA 2002



“The single most important determinant of successful discontinuation of antibiotics is the neutrophil count”

IDSA 2010

- ▶ Poursuite des antibiotiques jusqu'à $\text{PNN} \geq 500/\text{mm}^3$
- ▶ Si **bas risque**, apyrexie à J3, et signes de sortie prochaine d'aplasie à la NFS, envisager l'arrêt des ATB même si $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$
- ▶ Mais:
 - ▶ *“Early discontinuation of antibiotic therapy while fever and neutropenia both persist is **strongly discouraged** for high-risk patients”*
 - ▶ *“Patients with profound, persistent myelosuppression and no identifiable source of infection should continue antibiotic therapy until there is evidence of marrow recovery”*



Approche assez conservatrice de l'IDSA

“years of experience have proven this approach to be safe and effective”



- ▶ **Arrêt des antibiotiques si:**
 - ▶ PNN $\geq 500/\text{mm}^3$
 - ▶ Et: patient asymptomatique
 - ▶ Et: apyrexie $\geq 48\text{h}$
 - ▶ Et: hémocultures stériles
- ▶ **Arrêt des antibiotiques également possible si:**
 - ▶ PNN $\leq 500/\text{mm}^3$
 - ▶ Et: pas de complication
 - ▶ Et: apyrexie 5-7 jours
 - ▶ **Sauf si**
 - ▶ Leucémie aigue, chimiothérapie intensive → poursuite ATB au moins 10 jours ou jusqu'à PNN $\geq 500/\text{mm}^3$

Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

J. Klastersky¹, J. de Naurois², K. Rolston³, B. Rapoport⁴, G. Maschmeyer⁵, M. Aapro⁶ & J. Herrstedt⁷ on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

▶ Arrêt des antibiotiques si:

- ▶ PNN $\geq 500/\text{mm}^3$
- ▶ Et: patient asymptomatique
- ▶ Et: apyrexie $\geq 48\text{h}$
- ▶ Et: hémocultures stériles

▶ Arrêt des antibiotiques si possible si:

- ▶ PNN $\leq 500/\text{mm}^3$
- ▶ Et: patient asymptomatique

▶ Et: patient recevant d'une chimiothérapie intensive → poursuite ATB au moins jusqu'à PNN $\geq 500/\text{mm}^3$

Strictement identique aux recommandations de 2010



Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer

- ▶ Si pas de documentation clinique ou biologique
 - ▶ Et pas de gravité initiale
 - ▶ Et apyrexie >72h
 - ▶ Et patient asymptomatique
 - ➔ discuter l'arrêt des antibiotiques

- ▶ Mais si gravité initiale, poursuite des antibiotiques

- ▶ Si ICD/IMD, antibiothérapie 10-14 jours minimum

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in
Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell
Transplantation Recipients: 2017 Update

- ▶ "In all patients, discontinue empirical antibiotics in patients who have **negative blood cultures** at 48 hours, who have been **afebrile for at least 24 hours**, and who have **evidence of marrow recovery**"

- ▶ "In patients with **low-risk FN**, consider discontinuation of empirical antibiotics **at 72 hours** in patients who have **negative blood cultures** and who have been **afebrile for at least 24 hours**, irrespective of marrow recovery status, as long as careful follow-up is ensured"
(weak recommendation)

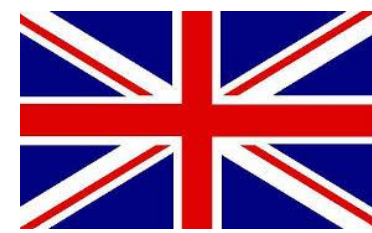


- ▶ Arrêt ATB si apyrexie > 48h et PNN >500/mm³

- ▶ Arrêt à discuter en cas de neutropénie persistante, si:
 - ▶ Apyrexie ≥ 7 jours
 - ▶ Absence de symptôme ou de signe clinique d'infection

- ▶ ± réintroduction d'une prophylaxie ATB si administrée initialement

Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients



- ▶ Poursuite de l'antibiothérapie chez les patients avec fièvre persistante
- ▶ Arrêt de l'antibiothérapie empirique chez les patients ayant répondu au traitement, sans tenir compte du taux de PNN
- ▶ Mais recommandations basées sur l'expérience personnelle des experts
 - ▶ “the evidence was insufficient to determine whether stopping empiric antibiotics early was more or less effective than continuing empiric antibiotics until the patient was afebrile with a recovered neutrophil count. Nor did the evidence indicate whether or not these two strategies were equivalent.”

Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever

C. S. Tam,^{1,2} M. O'Reilly,^{3,4,5} D. Andresen,⁶ S. Lingaratnam,⁷ A. Kelly,⁸ K. Burbury,⁷ J. Turnidge,^{9,10,11}
M. A. Slavin,^{7,12} L. J. Worth,⁷ L. Dawson¹³ and K. A. Thursky^{1,7,12}



- ▶ Si apyrexie obtenue en 3-5 jours
 - ▶ Et pas de documentation microbiologique
 - ▶ Poursuite ATB jusqu'à PNN $\geq 500/\text{mm}^3$

- ▶ Si PNN $< 500/\text{mm}^3$ et neutropénie prolongée prévisible
 - ▶ Décision concernant la poursuite ou l'arrêt des ATB basée sur le jugement du clinicien

- ▶ Si apyrexie obtenue sous antibiothérapie orale
 - ▶ Durée ATB 7 jours minimum

Peut-on traiter moins longtemps?

- ▶ Pas de preuve formelle du bénéfice de la poursuite des antibiotiques en cas de FUO
- ▶ Est-il possible d'interrompre précocement l'antibiothérapie empirique chez ces patients?



Plusieurs études évaluant un arrêt précoce de l'antibiothérapie empirique

- ▶ Mais peu d'essais randomisés
- ▶ Beaucoup d'études portant sur des patients à bas risque
- ▶ Populations hétérogènes, mélangeant des hémopathies et des cancers solides, des adultes et des enfants
- ▶ Beaucoup d'études observationnelles, non comparatives, ou rétrospective
- ▶ Effectifs souvent faibles
- ▶ Critères d'arrêt de l'antibiothérapie hétérogènes
- ▶ Antibioprophylaxie variable



Principales études

Pédiatriques

- ▶ Kaplan AH 1991
- ▶ Jones GR 1994
- ▶ Cohen KJ 1995
- ▶ Santolaya 1997
- ▶ Aquino VM 1997
- ▶ Klaassen RJ 2000
- ▶ Lehrnbecher T 2002
- ▶ Hodgson-Viden H 2005

Adultes

- ▶ Rodriguez V 1973
- ▶ Joshi JH 1984
- ▶ De Marie S 1993
- ▶ Cornelissen JJ 1995
- ▶ Cherif H 2004
- ▶ Slobbe L 2009
- ▶ Snyder M 2017



Short Courses of Antibiotics in Selected Febrile Neutropenic Patients

- ▶ Etude pédiatrique, rétrospective, bas risque, hémopathies et cancers solides
 - ▶ En cas de FUI, arrêt des ATB si apyrexie de 48h qq soit le taux de PNN
- ▶ 271 enfants, 385 épisodes de NF
- ▶ 39 épisodes de FUI toujours neutropéniques à l'arrêt des ATB
 - ▶ Durée médiane d'ATB 4 jours (1-26)
 - ▶ Pas de décès
 - ▶ 3 récurrences fébriles avant résolution de la neutropénie, (1 bactériémie à pyocyanique et 2 FUI)

Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition

- ▶ **106 enfants, hémopathies/cancers solides, 213 épisodes de NF dont 133 FOU**
 - ▶ Arrêt ATB si FOU et apyrexie \geq 24h, quelque soit le taux de PNN
- ▶ **Répartition en deux groupes**
 - ▶ Groupe 1: LA en rémission, tumeur solide, autre hémopathie
 - ▶ Groupe 2: LA en induction ou rechute
- ▶ **83 épisodes avec arrêt ATB pendant neutropénie**
 - ▶ 50 dans groupe 1, 33 dans groupe 2
 - ▶ 18 récurrences fébriles: 6% groupe 1 et 45% groupe 2
 - ▶ Corrélation entre le risque de récurrence fébrile et les taux de PNN et monocytes

Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition

▶ Conclusions des auteurs

- ▶ Arrêt de l'antibiothérapie empirique possible sans risque chez les patients du groupe I, même en cas de neutropénie persistante
- ▶ En cas de LA non en rémission, poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à apparition de signes de récupération hématologique

Cessation of Antibiotics Regardless of ANC Is Safe in Children with Febrile Neutropenia

- ▶ Etude pédiatrique, prospective, 26 patients, hémopathies et cancers solides, bas risque
- ▶ 32 épisodes de **FUO**
 - ▶ Arrêt des ATB et RAD quand apyrexie \geq 24h, qq soit le chiffre de PNN
 - ▶ Durée médiane d'ATB: 3 jours
 - ▶ Durée médiane d'hospitalisation: 3 jours
 - ▶ Neutropénie à la sortie: 26/32 (81%)
 - ▶ 4 réhospitalisations pour fièvre: 2 colites à *C. difficile*, 2 FUO

Discontinuation of Antimicrobial Therapy for Febrile, Neutropenic Children with Cancer: A Prospective Study

- ▶ Monocentrique, randomisée, pédiatrique, bas risque
- ▶ 75 épisodes de FOU, infection bactérienne peu probable
 - ▶ Exclusion si CRP >40 mg/l
- ▶ Randomisation à J3
 - ▶ Arrêt ATB (n=36)
 - ▶ Poursuite ATB IV jusqu'à résolution de la fièvre et de la neutropénie (n=39)
- ▶ Evolution favorable: 94% vs 92%
 - ▶ Aucun décès

Discontinuation of Antimicrobial Therapy for Febrile, Neutropenic Children with Cancer: A Prospective Study

Table 3. Outcome of 75 episodes of severe neutropenia and fever in 68 children with cancer according to study group.

Outcome*	No. of episodes with indicated outcome	
	Group A: antibiotic therapy stopped (<i>n</i> = 36)	Group B: antibiotic therapy continued (<i>n</i> = 39)
Favorable outcome	34	36
Documented bacterial infection	1	2
Probable bacterial infection	1	1
Death	0	0

Early Discharge of Low-Risk Febrile Neutropenic Children and Adolescents with Cancer

- ▶ Etude pédiatrique, rétrospective, hémopathies et cancers solides
- ▶ 253 patients, 580 épisodes de NF
- ▶ 330 épisodes à bas risque, sortie avec PNN $< 500/\text{mm}^3$
 - ▶ 249 sans ATB, 81 sous ATB oral
 - ▶ 21 (6%) réhospitalisations pour fièvre
 - ▶ Idem chez les patients sortis avec PNN $\geq 500/\text{mm}^3$

Randomized Placebo-Controlled Trial of Oral Antibiotics in Pediatric Oncology Patients at Low-Risk With Fever and Neutropenia

- ▶ Randomisée, contrôlée, monocentrique, pédiatrique
- ▶ 73 enfants avec NF, bas risque, antibiothérapie IV large spectre
- ▶ 2 bras, RAD malgré neutropénie persistante si:
 - ▶ Apyrexie > 24h
 - ▶ Hémocultures stériles
 - ▶ Absence de sepsis
 - ▶ Cancer en rémission
 - ▶ Pas de comorbidité
- ▶ Bras 1: 37 avec cloxacilline + cefixime PO
- ▶ Bras 2: 36 avec placebo
- ▶ Réhospitalisation pour NF : 5 et 2 enfants respectivement
 - ▶ Pas de complication, pas de décès

Short Courses of Intravenous Empirical Antibiotic Treatment in Selected Febrile Neutropenic Children with Cancer

- ▶ Etude pédiatrique rétrospective, hémopathies et cancers solides, patients à bas risque
- ▶ 56 patients, 106 épisodes de NF dont 84 FOU
 - ▶ Aucun décès
- ▶ Protocole pour les FOU: arrêt ATB après au moins 72h si apyrexie \geq 24h, qq soit le taux de PNN
- ▶ 47 des 84 FOU (56%): apyrexie dans les 3 premiers jours
 - ➔ RAD après 24h
 - ▶ Pas de réhospitalisation, de récurrence fébrile

Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia

Heather Hodgson-Viden, Paul E Grundy and Joan L Robinson*

- ▶ Etude pédiatrique, rétrospective, hémopathies/cancers solides
 - ▶ Exclusion des LA non en rémission
- ▶ 127 patients, 276 épisodes de NF dont 217 sans documentation
 - ▶ 112 avec arrêt ATB pendant la neutropénie
 - ▶ Dont 28 avec PNN $<100/\text{mm}^3$
 - ▶ Quatre récurrences fébriles, pas de documentation, pas de réhospitalisation
 - ▶ Mais pas de critère franc pour l'arrêt des antibiotiques, basé sur le jugement du clinicien

MANAGEMENT OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN PATIENTS WITH NEOPLASMS AND NEUTROPENIA

- ▶ Patients adultes, NF/hémopathie maligne, ATB par carbénicilline + céfalotine
- ▶ Si FUO à J4: randomisation en arrêt/poursuite des ATB
- ▶ 76 patients, 81 épisodes de FUO
 - ▶ 56 apyrétiques sous ATB
 - ▶ 26 poursuite ATB → 4 infections, pas de décès
 - ▶ 30 arrêt ATB → 8 infections dont 2 décès
 - ▶ 25 fébriles sous ATB
 - ▶ 14 poursuite ATB → 6 infections, 3 réponses à la genta, 2 décès
 - ▶ 11 arrêt ATB → 4 infections, réponse à la gentamicine, pas de décès

MANAGEMENT OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN PATIENTS WITH NEOPLASMS AND NEUTROPENIA

- ▶ Au final, 22/81 épisodes de FUO se sont révélés d'origine infectieuse après J4 (27%)
- ▶ Recommandations des auteurs en cas de FUO
 - ▶ Si réponse aux ATB à J4: poursuite 3 à 5 jours supplémentaires
 - ▶ Si pas de réponse aux ATB à J4 : adjonction gentamicine

Can Antibacterial Therapy Be Discontinued in Persistently Febrile Granulocytopenic Cancer Patients?

- ▶ Prospectif, cohorte, patients adultes, hémopathies malignes
- ▶ 429 épisodes de NF
- ▶ 16 patients avec NF persistante et infection peu probable
 - ▶ Arrêt des ATB après une médiane de 5 jours (3-7)

Patients evaluated	16
Antibiotics not reinstated*	8 (50%)
Antibiotics reinstated†	8 (50%)
Demonstrable infection	7‡
Microbiologically documented	1
Bacterial pneumonia	1
Clinically documented	6
Cellulitis	2
Mucositis/pharyngitis	2
Pneumonia	2 [§]
No demonstrable infection	1

* No subsequent infections for a minimum of 14 days.

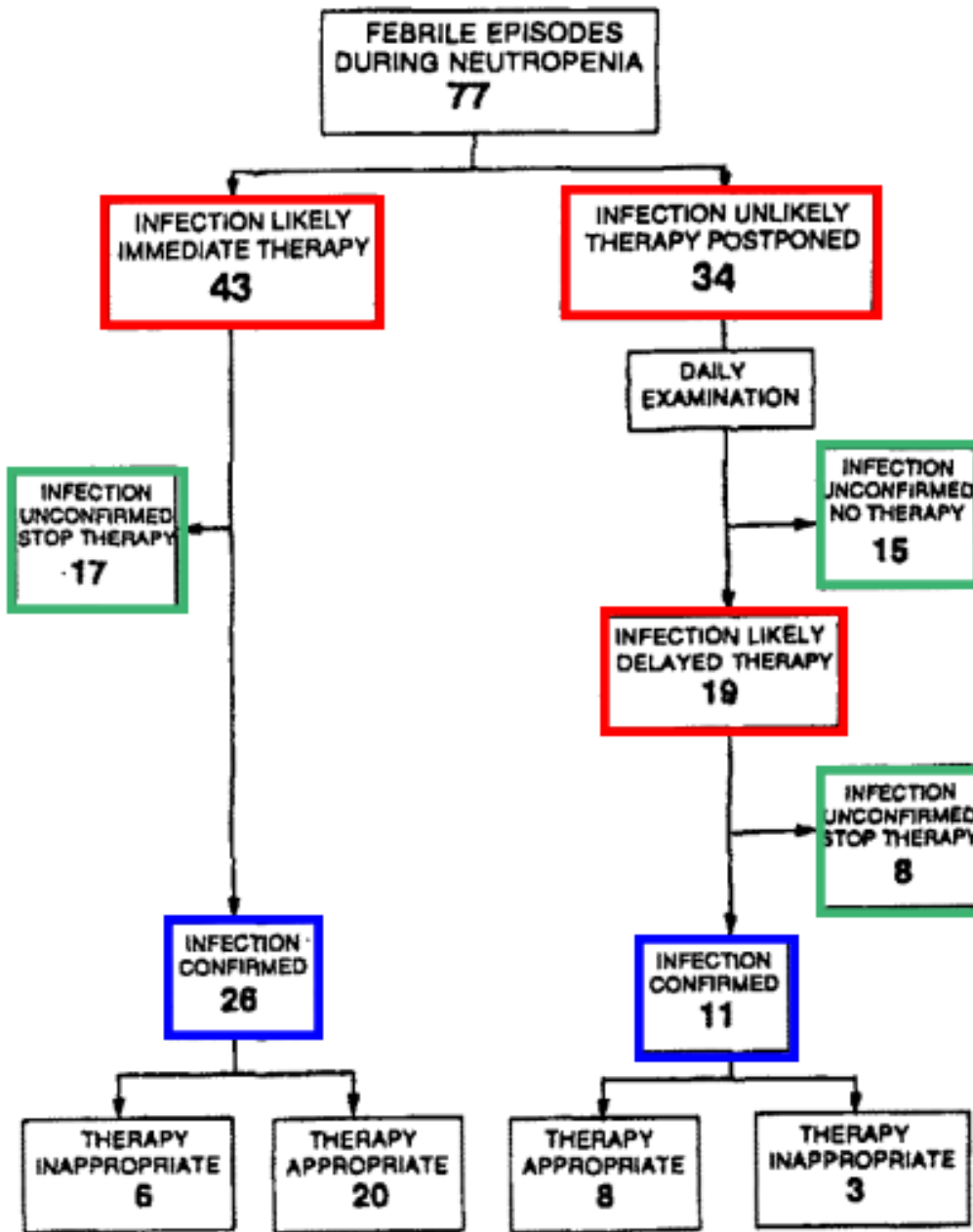
† Antibiotics were reinstated within a mean of 2.4 days after the empiric regimen had been discontinued.

‡ One proved, five presumed, and one found not to be a bacterial infection.

§ Necropsy-confirmed chemotherapy-associated (methotrexate) pulmonary toxicity in one.

Strategy for Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenic Patients on Selective Antibiotic Decontamination

- ▶ 52 patients adultes traités pour une hémopathie, haut risque, DDS, 77 épisodes de NF
- ▶ Antibiothérapie non systématique:
- ▶ Antibiotiques débutés si ICD (dont suspicion ILC), IMD, mucite, foyer radiologique, ou signes d'infection bactérienne (frissons, AEG, hypotension, élévation $T^{\circ}\text{C} \geq 2^{\circ}\text{C}$)
 - ▶ Si cultures stériles et pas d'infection sévère à H72-96: arrêt ATB (même si fièvre persistante)



- 15 épisodes non traités
 - 25 épisodes traités mais avec arrêt précoce des ATB (médiane J5)
- ➔ aucun décès

6 décès (2 candidoses, 2 AI, 2 bactériémies)

Table 4: Comparison of characteristics of 37 episodes of confirmed infection and 40 episodes of unconfirmed infection. Unless otherwise stated the median (range) of values is given.

Clinical characteristic	Confirmed infection (n = 37)	Unconfirmed infection (n = 40)	p value ^a
Neutrophil count	0 x 10 ⁹ /l (0–0.32)	0.01 x 10 ⁹ /l (0–0.5)	< 0.0001
Duration of prior neutropenia (< 0.5 x 10 ⁹ /l)	11 days (2–98)	14 days (1–99)	0.48
Initial temperature	38.8 °C (38.0–40.2)	38.8 °C (38.0–41.2)	0.9
Maximum temperature	39.1 °C (38.0–40.7)	39.6 °C (38.6–41.2)	0.08
Chills or hypotension (proportion)	6/37 (16.2 %)	8/40 (20.0 %)	> 0.05 ^b
Poor clinical condition (proportion)	21/37 (56.8 %)	12/40 (30.0 %)	< 0.02 ^b
Duration of antimicrobial therapy	12 days (1–49)	3 days (0–13)	< 0.0001
Duration of fever (T > 38 °C)	4 days (1–23)	4 days (1–11)	0.61
Persistence of neutropenia (< 0.5 x 10 ⁹ /l)	12 days (1–50)	14 days (4–90)	0.34

Du bon sens, il y a 25 ans...

- ▶ Our study was performed in an institution where there was **careful assessment and follow-up of these potentially septicemic patients**. Such careful and continuous supervision to determine when antibiotics could be withheld is not available at all centers (...). Therefore, we cannot recommend withholding antibiotics at the time of initial fever in every clinical setting.
- ▶ We therefore recommend the following guidelines (...)
 - ▶ Discontinue systemic antibiotics after three to five days if infection has not been demonstrated or is doubtful
 - ▶ (...)
- ▶ With an intensified patient-oriented approach many neutropenic patients can be spared the potential complications of unnecessary prolonged broad-spectrum antibacterial therapy.

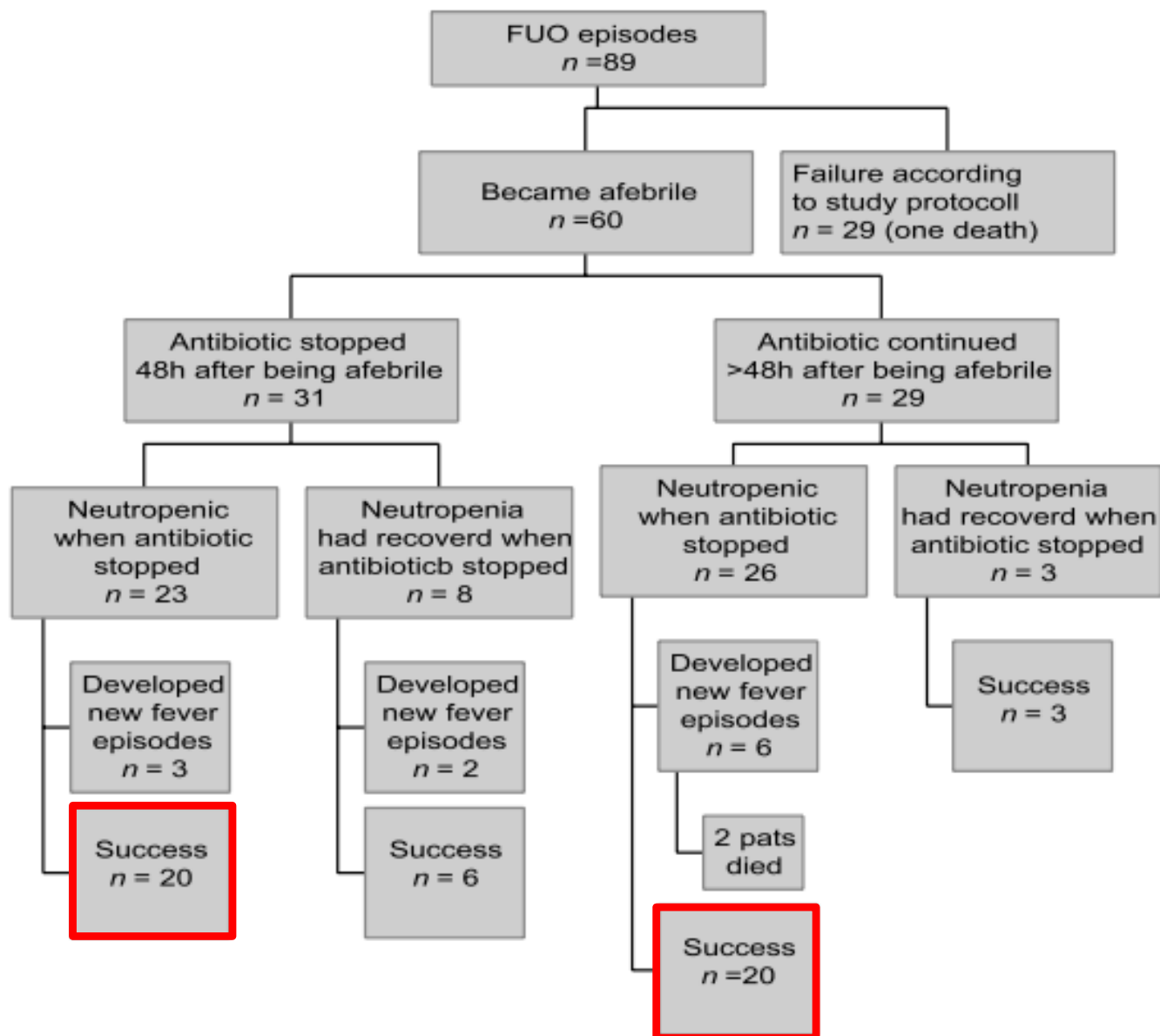
Discontinuation of Intravenous Antibiotic Therapy During Persistent Neutropenia in Patients Receiving Prophylaxis with Oral Ciprofloxacin

- ▶ Adultes, hémopathie maligne, neutropénie, prophylaxie par ciprofloxacine
 - ▶ ATB minimum 6 jours, arrêt si résolution des symptômes et prélèvements stériles, qq soit le taux de PNN
- ▶ 144 patients, 156 épisodes de NF (IMD 60, ICD 62, FUO 34)
 - ▶ Réponse au traitement ATB: 149 épisodes (96%)
 - ▶ Dont 85 neutropénies persistant après l'arrêt des ATB (médiane 7 jours, 1-36)
 - 7 récurrences fébriles
 - 1 pneumonie à *S. maltophilia*, 1 ILC à *S. epidermidis*
 - 5 IFI dont 2 décès

A Prospective, Randomized Study Comparing Cefepime and Imipenem-Cilastatin in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia in Patients Treated for Haematological Malignancies

- ▶ Hémopathies, multicentrique, prospective
- ▶ 180 patients adultes, 207 épisodes de NF
 - ▶ Comparaison Céfépime (n=105) et imipénème (n=102)
 - ▶ Pas de différence d'efficacité entre les 2 bras
 - ▶ Mortalité globale 5%
- ▶ Dans la même étude, évaluation de l'arrêt des ATB à 48h d'apyrexie pour tous les épisodes de FUO
 - ▶ Indépendamment de la valeur des PNN
- ▶ FUO: 89 épisodes (43%)
 - ▶ 60 apyrétiques sous ATB
 - ▶ 31: arrêt ATB à 48h d'apyrexie → 26 succès (84%)
 - ▶ 29: poursuite ATB >48h (décision du clinicien) → 23 succès (79%)

A Prospective, Randomized Study Comparing Cefepime and Imipenem-Cilastatin in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia in Patients Treated for Haematological Malignancies



**Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis:
A prospective observational safety study**

- ▶ **Prospectif, observationnel, adultes avec hémopathie maligne**
- ▶ **166 patients à haut risque**
 - ▶ Neutropénie prévue ≥ 10 jours, chimiothérapie intensive ou HSCT
- ▶ **Prophylaxie systématique par ciprofloxacine 500*2 + DDS par colistine \pm pénicilline IV si mucite**
- ▶ **Protocole: ATB empirique par Imipenème, arrêt à H72 si pas de documentation (IMD/ICD)**
 - ▶ Indépendamment de l'évolution de la courbe thermique

Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: A prospective observational safety study

Table 1 – Characteristics of 166 haematologic patients with prolonged neutropaenia.

Characteristic	Value
Age, mean years (range)	53.9 (19–80)
Male sex	98 (59.0)
<i>Underlying haematologic disorder</i>	
AML/MDS ^a (137 neutropaenic periods)	64 (38.6)
Multiple myeloma (47 neutropaenic periods)	47 (28.3)
Non-Hodgkin lymphoma (64 neutropaenic periods)	36 (21.7)
Acute lymphatic leukaemia (16 neutropaenic periods)	8 (4.8)
Other ^b (12 neutropaenic periods)	11 (6.6)

 **Population**

Table 2 – Main characteristics of the neutropaenic periods (n = 276).

Characteristic	Value
<i>Haematological treatment course (%)</i>	
High-dose chemotherapy	182 (65.9)
Autologous stem cell transplantation	86 (31.2)
Allogeneic stem cell transplantation	8 (2.9)
<i>Mean days of neutropaenic period (SD^b)</i>	
All neutropaenic periods	20.5 (11.5)
AML/MDS ^c (remission and consolidation, n = 127)	28.2 (11.3)
MM ^d , autologous stem cell transplantation (n = 47)	12.7 (4.0)
Non-Hodgkin lymphoma (n = 64)	14.6 (6.7)
Acute lymphatic leukaemia (n = 16)	18.3 (11.7)
Allogeneic stem cell transplantation (n = 8)	11.9 (1.7)

Neutropénie 

**Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis:
A prospective observational safety study**

- ▶ 317 épisodes de NF
 - ▶ 169 FOU: arrêt imipenème à J3
 - ▶ Pas de complication
 - ▶ 3 décès (aucun d'origine bactérienne)
 - ▶ A noter que 22 patients ont reçu l'imipenème de manière prolongée malgré le diagnostic de FOU

Table 3 – Data on fatal outcome of 6 patients.

Infectious cause	Underlying disease	Cause of death	Days after start of neutropaenia ^f
Yes	AML/MDS	Proven/probable aspergillosis jaw and lung	36
Yes	AML/MDS	Refractory AML, typhlitis and possible IPA	48
No	AML/MDS ^b	ARDS ^d no infectious origin	41 ^a
No	AML/MDS	Reanimation after EMD ^e no autopsy	15
No	AML/MDS	Progressive AML	28
No	HL ^c	Cardiogenic shock due to left ventricular dysfunction induced by myositis	16 ^a

Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review

- ▶ 120 patients allogreffés, prophylaxie par cipro/lévoﬂoxacine, épisode de NF traité par ATB large spectre
- ▶ Après au moins 5j d'ATB et apyrexie \geq 48h:
 - ▶ 46 patients: reprise antibioprophylaxie par FQ
 - ▶ 74 patients: poursuite ATB jusqu'à PNN \geq 500/mm³ pendant 3 j

Variable	Cohorte 1	Cohorte 2	p
Récurrence fébrile	7 (15%)	14 (19%)	0,026
Durée de séjour	20 j (15-35)	20 j (14-49)	0,668
Réanimation	0	2 (3%)	0,523
CDAD	2 (4%)	1 (1%)	0,558
Mortalité	0	3 (4%)	0,285
Durée ATB	8,3 j (5-23)	10,1 j (5-36)	0,028

ECIL-4:une petite révolution

Empiric antibiotics can be **discontinued after ≥ 72 hours** ... in [FUO] patients who have been hemodynamically stable since presentation and ... afebrile for ≥ 48 hours, **irrespective of their neutrophil count or expected duration of neutropenia** (BII).

The patient should be kept hospitalized under close observation for at least a further 24-48H if (s)he is still neutropenic when antibiotic therapy is stopped.

If fever recurs, antibiotics should be re-started urgently.

Centers that give prophylactic antibacterial agents should consider renewing this regimen upon discontinuation of the empiric therapy, if the patient is still neutropenic (CIII).

ECIL-4

escalation approach, no bacteria documented

patient deteriorating

patient stable at presentation and stable at 72-96 h

- * diagnostic work-up
- * consider resistant Gram negative bacteria and switch to carbapenem ± aminoglycoside, quinolone or colistin
- * consider resistant Gram positive bacteria and if likely add appropriate agent (e.g. if using a 3rd generation cephalosporin)
- * consider fungal, viral and other aetiologies of deterioration

BII

if initial clinically documented infection

check appropriateness of antibiotic regimen

BIII

if initial fever of unknown origin

stable and afebrile
* no change of antibiotics
* consider discontinuing antibiotics if patient has been afebrile for 48 h or more

BII

stable but still febrile
* no change of antibiotics
fever alone is not a criterion to escalate antibiotics
* diagnostic work-up

BII

de-escalation approach, no bacteria documented

patient deteriorating

patient stable at presentation
and stable at 72-96 h

patient seriously ill (e.g. septic shock)
at presentation and not deteriorating

afebrile

febrile

* diagnostic work-up
* consider resistant Gram-negative bacteria and possibly add colistin or other anti-Gram-negative agent depending on history, colonization and other risk factors
* consider resistant Gram-positive bacteria and the need to add an appropriate agent in case of clinically documented infection
* consider fungal, viral and other aetiologies of deterioration

BIII

if initial clinically documented infection:
* check appropriateness of antibiotic regimen
* consider stopping any aminoglycoside, quinolone or colistin or anti-Gram-positive agent, if given in combination **BIII**
if initial fever of unknown origin:
* stop any aminoglycoside, quinolone or anti-Gram-positive agent, if given in combination **BIII**
* switch to a narrower-spectrum agent, e.g. cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam or ticarcillin/clavulanate **BIII**

* consider stopping anti-bacterial treatment at ≥ 72 h if patient has been afebrile for 48 h or more **BII**

* diagnostic work-up; also consider fungal and other aetiologies
if initial clinically documented infection:
* check appropriateness of antibiotic regimen
if initial fever of unknown origin:
* stop any aminoglycoside, quinolone or anti-Gram-positive agent, if given in combination
* keep on the same beta lactam or switch to a narrower-spectrum agent as cefepime, ceftazidime, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam or ticarcillin/clavulanate

BIII

keep on the initial regimen

BIII

ECIL4: infection documentée (IMD ou ICD)

- ▶ Vérifier l'adéquation de l'antibiothérapie
- ▶ Traiter jusqu'à éradication microbiologique
- ▶ Traiter jusqu'à résolution de tous les signes d'infection
- ▶ Au moins 7 jours dont 4 d'apyrexie



Propositions pour des antibiothérapies plus courtes, SPILF, 2017

3 jours

- ▶ Si pas de documentation clinique et microbiologique
 - ▶ et pas de signes de gravité
 - ▶ et patient stable
 - ▶ et apyrexie ≥ 48 heures
 - ▶ et surveillance de 48h en milieu hospitalier si persistance de la neutropénie (reprise immédiate de l'antibiothérapie si fièvre)

7 jours (à adapter au pathogène isolé et au foyer éventuel)

- ▶ Si documentation microbiologique
 - ▶ et apyrexie > 4 jours
 - ▶ et éradication microbiologique
 - ▶ et résolution des signes cliniques d'infection

Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical?

ECIL-4: des réticences

▶ Inclusion:

- ▶ Patients LAM présentant une FUO
- ▶ ATB >7 jours, apyrexie ≥ 5 jours
- ▶ Stabilité clinique, CRP <50 mg/l, Fibrinogène <6 g/l

▶ Exclusion:

- ▶ ICD/IMD
- ▶ Colonisation digestive par entérobactérie BMR
- ▶ Admission en réanimation pendant la FUO
- ▶ Greffe de moelle
- ▶ Corticothérapie
- ▶ Soins palliatifs
- ▶ Antibioprophylaxie ou DDS

Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical?

- ▶ **38 patients, 58 épisodes de NF dont 38 FUO**
 - ▶ 20 colonisations BMR
 - ▶ 5 passages en réanimation
 - ▶ 3 corticothérapies
 - ▶ 3 périodes d'apyrexie <7 jours

- ▶ **→ 7 patients inclus**
 - ▶ Durée d'ATB médiane 15 jours (8-29)
 - ▶ 4 sont restés apyrétiques mais rapidement sortis d'aplasie
 - ▶ 3 récurrences fébriles <3 jours
 - ▶ Dont 2 bactériémies à souche sensible, pas de décès
 - ▶ Epargne d'antibiotique médiane de 3 jours

Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical?

- ▶ 38 patients, 58 épisodes de NF dont 38 FOU

- ▶ 20

- ▶ 5 p

- ▶ 3 c

- ▶ 3 p

Conclusions des auteurs

Résultats modestes

- ▶ → 7

- ▶ Du

- ▶ 4 s

- ▶ 3 r

- ▶ D

- ▶ Épargne d'antibiotique médiane de 5 jours

Risque infectieux élevé

→ Arrêt de l'étude

aplasie

Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical

La réponse...

“After careful assessment of the interesting, but small and single-center, observations of Micol et al., **the ECIL-4 panel confirms its recommendation** for antibiotic discontinuation despite persistent neutropenia after resolution of FUO.

This approach is **effective, safe** and **ethical**, provided that appropriate empirical antibacterial therapy is immediately initiated if fever relapses. The strategy reduces antibiotic usage and selection pressure for resistance at both the individual and unit levels. This is critical to maintaining our ability to treat infections in haematology patients. »

- ▶ Objectif: valider les recommandations de l'ECIL-4
- ▶ Patients adultes, hémopathie maligne ou HSCT, neutropénie ≥ 7 jours, pas d'IMD (ICD/FUO éligibles)
- ▶ A H72 ($\pm 24h$): randomisation en 2 bras
 - ▶ Arrêt ATB quand apyrexie $\geq 72h$ + résolution signes et symptômes d'infection + constantes normales
 - ▶ Arrêt ATB quand apyrexie $\geq 72h$ + résolution signes et symptômes d'infection + constantes normales + PNN $>500/mm^3$
 - ▶ Objectif principal: nombre de jours sans ATB
 - ▶ Objectifs secondaires: mortalité, jours de fièvre
- ▶ 157 patients (63 FUO, 40%)
 - ▶ 78 bras expérimental, 79 bras contrôle

Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial

	Bras expérimental (n=78)	Bras contrôle (n=79)	Différence (IC 95%)	p
Neutropénie avant fièvre (j)	2,5 (1-7)	2 (1-4)		
Médiane neutropénie (j)	14 (9,5-24)	11 (8-21,3)	-1,6 (-4,1 à 1)	0,13
Neutropénie à l'arrêt des ATB	41 (53%)	8 (10,1%)	42,5% (28-57)	<0,0001
Récurrence fébrile	11 (14%)	14 (18%)	3,6% (-7,8 à 15,1)	0,54
Bactériémies/1000 patients-jour	4,2 (9)	6,6 (14)	2,5 (-2 à 6,8)	0,29
Jours sans ATB	16,1 (DS 6,3)	13,6 (DS 7,2)	-2,4 (-4,6 à -0,3)	0,026
Mortalité	1 (1,3%)	3 (3,8%)	NA	0,62
Jours de fièvre	5,7 (DS 5)	6,3 (DS 5,9)	0,5 (-1,2 à 2,3)	0,53

Risk Adapted Management of Febrile Neutropenia and Early Cessation of Empirical Antibiotherapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Setting

- ▶ 53 patients (27 auto, 26 allo), 72 épisodes de NF
 - ▶ 46 IMD
 - ▶ 11 ICD
 - ▶ 15FUO

- ▶ 15 FUO, apyrexie à H72
 - ▶ → arrêt ATB
 - ▶ 4 récurrences fébriles
 - ▶ Aucun décès

Donc...

- ▶ Interrompre les antibiotiques ne semble pas poser de problème en cas d'apyrexie d'au moins 48h
- ▶ Mais est-ce possible si le patient reste fébrile?



Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

- ▶ Etude prospective monocentrique ouverte, deux périodes consécutives de 10 mois
- ▶ 123 patients adultes avec hémopathie, 238 épisodes de NF, essentiellement à haut risque
- ▶ Classés ICD, IMD, FUO en fonction des résultats du bilan
 - ▶ Entérocolite neutropénique et mucite grade 3-4 classées ICD
 - ▶ TDM thoracique à J5 si fièvre persistante
 - ▶ FUO = absence de foyer clinico-radiologique, de documentation microbiologique, de choc septique

Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

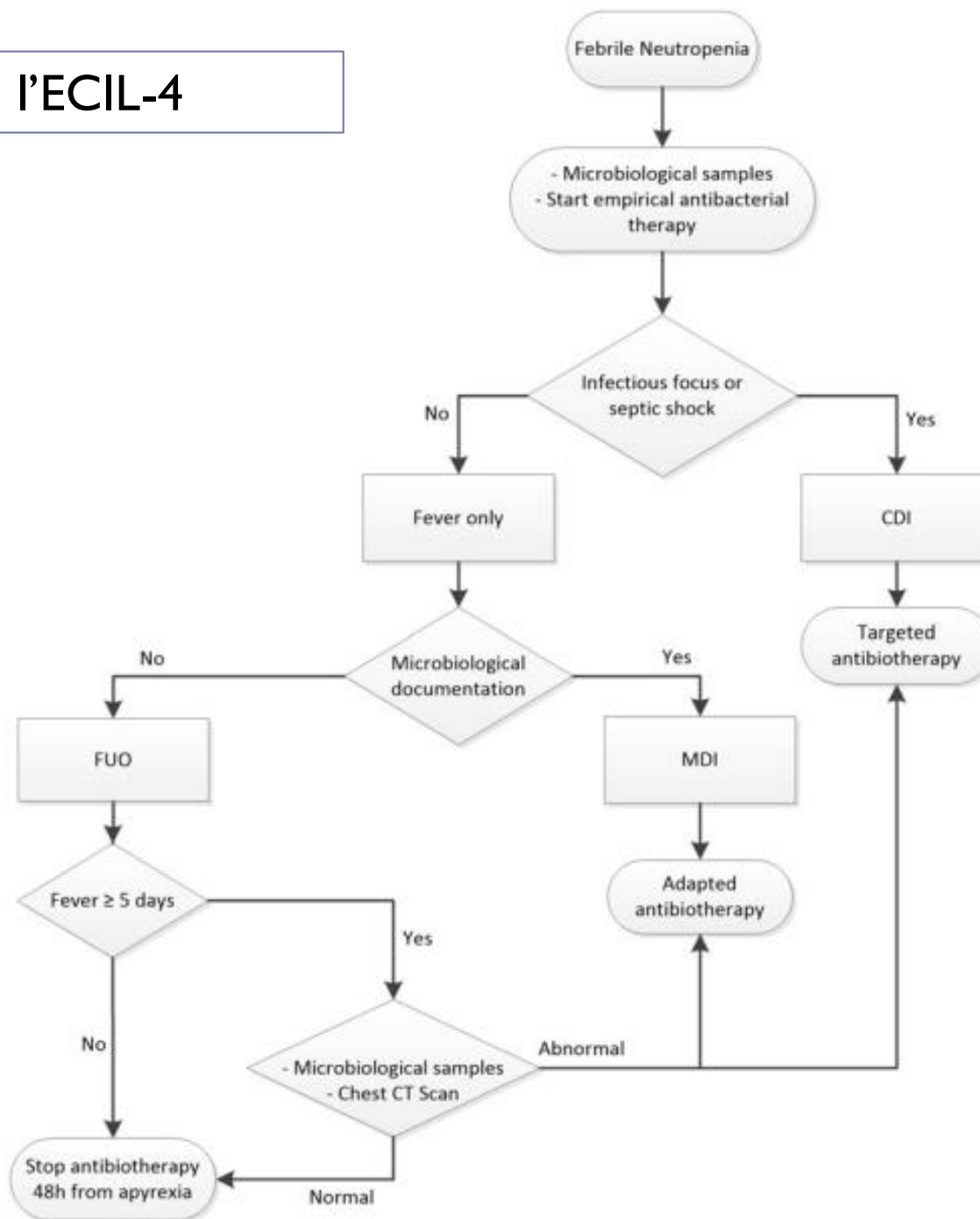
▶ Patients avec FUO:

- ▶ Période 1: recommandations ECIL (arrêt ATB après 48h d'apyrexie)
- ▶ Période 2: arrêt ATB à J5 indépendamment de la température et des PNN

▶ Critère composite « évolution défavorable »

- ▶ Décès intra-hospitalier
- ▶ Admission en réanimation
- ▶ Rechute \leq 48h d'arrêt des ATB
 - ▶ Fièvre si patient apyrétique
 - ▶ Nouvelle documentation clinique ou microbiologique si patient fébrile

Prise en charge de la NF selon l'ECIL-4

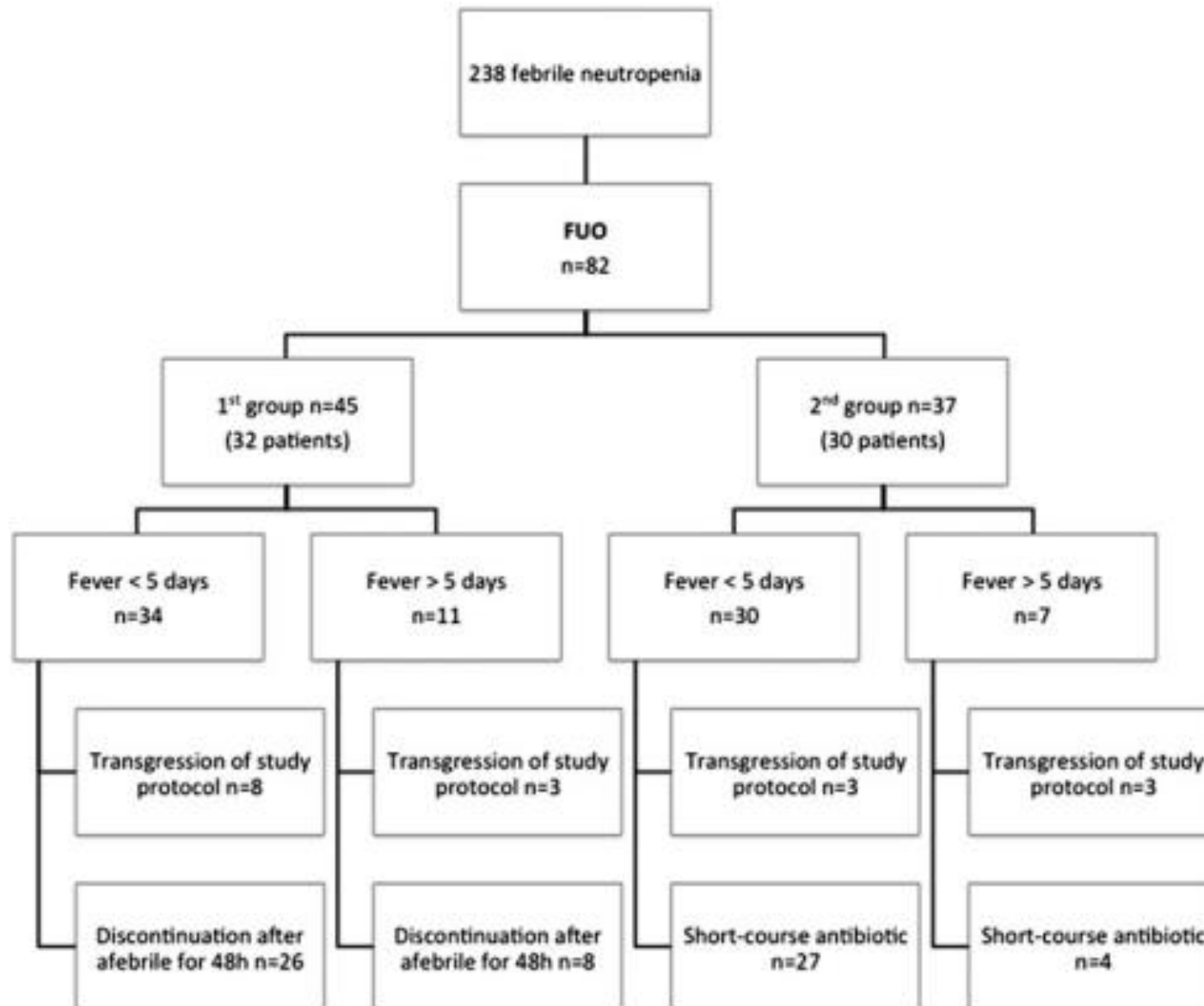


Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

Table 1. Characteristics of included patients.

Number of patients	123	
Mean age (\pm standard deviation)	54.5 years (\pm 12.9)	
Minimum–maximum	18–76 years	
Male to female ratio	64/59 = 1.1	
Haematological malignancies (number and percentage)		
Acute myeloid leukaemia	54	44%
Multiple myeloma	19	16%
Acute lymphoblastic leukaemia	16	13%
Diffuse large B-cell lymphoma	14	11%
Others haemopathy	20	16%
Chemotherapy (number and percentage)		
Autologous stem cell transplant	38	31%
Induction	35	29%
Allogeneic stem cell transplant	19	15%
Consolidation	16	13%
Salvage	14	11%
Other	1	1%
Median duration of neutropenia (PMN $\leq 0.5 \times 10^9/L$) (in days and quartiles)	16 (10; 23)	
Febrile neutropenia	238	
FUO	82	34.5%
MDI	114	47.9%
Bacteraemia	85	74.6%
CDI	42	17.6%

Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study



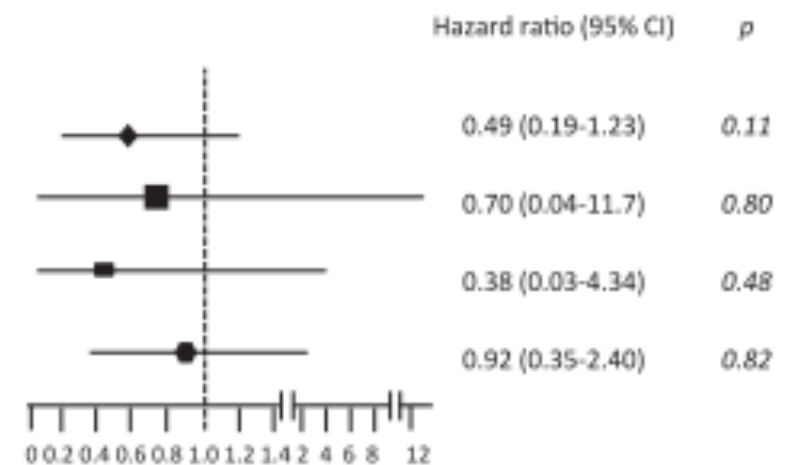
Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

▶ 82 FUO

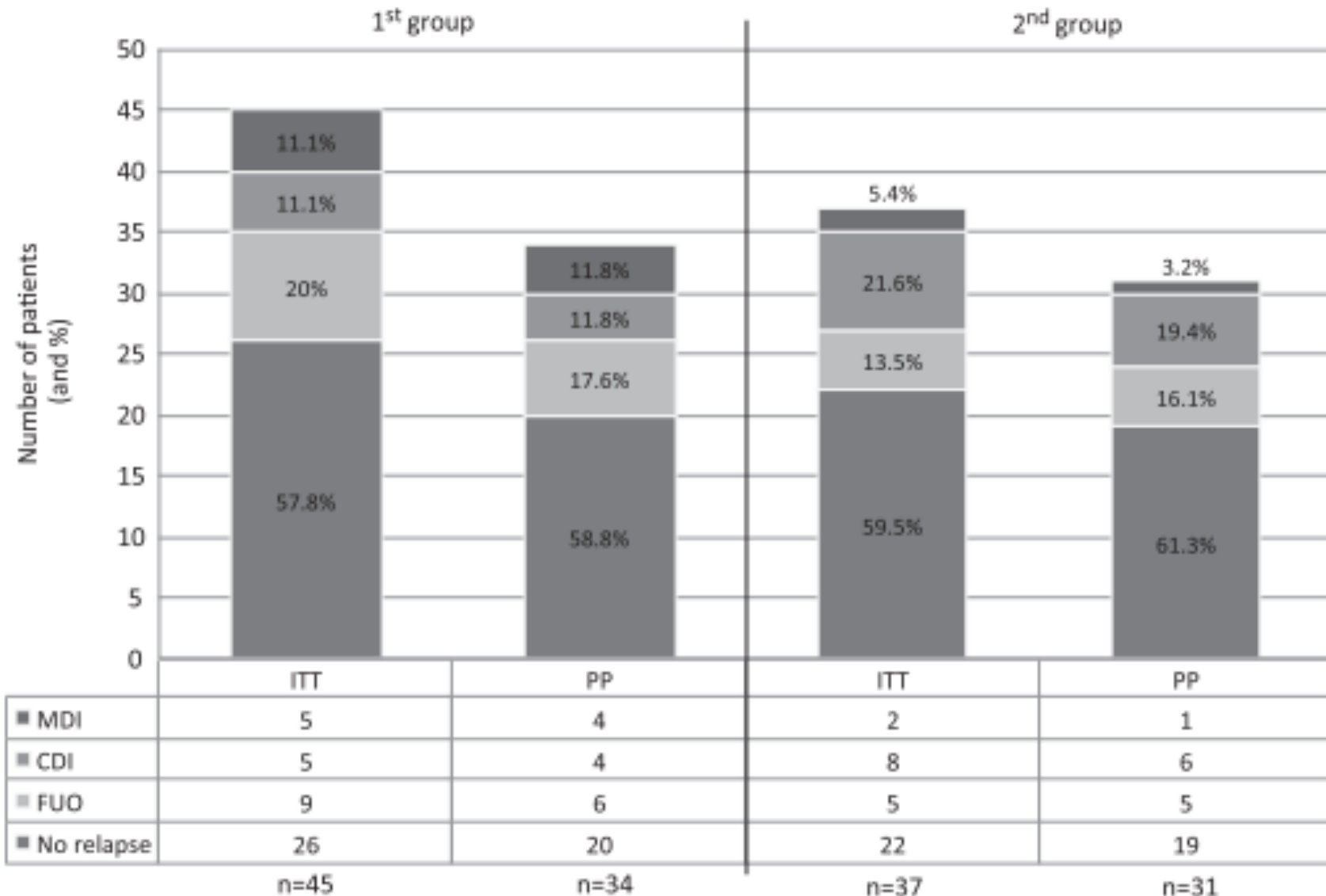
- ▶ 65 traités selon le protocole (17 écarts)
- ▶ 58 neutropéniques au moment de l'arrêt des ATB
 - ▶ 31 période 1, 27 période 2
- ▶ Pas de différence de succès entre les 2 périodes
- ▶ « Evolution défavorable »: 22 épisodes de FUO
 - ▶ Période 1: 10 ; Période 2: 12
 - ▶ Principale cause : récurrence de la fièvre / nouvelle infection
 - ▶ 3 décès (GVH, LAM réfractaire, choc septique à *E. coli* multi-R)
 - ▶ Survenus à distance (20j - 38j) de l'arrêt des ATB
- ▶ Durée médiane ATB: 7j période 1, 5j période 2
 - ▶ $p = 0,002$

Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

	Number of FUO episodes with an event [%]		Event free survival (median in days)	
	1 st phase of the study (n=45 FUO)	2 nd phase of the study (n=37 FUO)	1 st phase of the study	2 nd phase of the study
Primary endpoint	10 (22.2%)	12 (32.4%)	1.5	2
In-hospital mortality	1 (2.2%)	2 (5.4%)	20	28
Intensive care admission	1 (2.2%)	5 (13.5%)	9	10
Relapse of fever \leq 48 hours after antibiotics discontinuation	9 (20%)	8 (21.6%)	1	1.5



Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study



Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

▶ Limites:

- ▶ Monocentrique, non randomisée, manque de puissance, effectif faible
- ▶ Quelques différences entre les deux groupes
- ▶ Ecart de protocole (ATB poursuivis par le praticien responsable)

▶ Néanmoins,

- ▶ Les recommandations de l'ECIL-4 ont pu être appliquées sans complications dans cette population de patients très à risque
- ▶ Il semble que l'arrêt des ATB à J5 soit faisable sans risque
- ▶ Intérêt d'un PHRC pour confirmer ces données?

Autres approches?

- ▶ Apport des biomarqueurs?
 - ▶ Procalcitonine essentiellement

- ▶ Apport de la TEP?



Procalcitonine et neutropénie fébrile

Etude	Nb pts	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Engel 1999	103	0,5 (bactériémie)	73	86	73	86
Ruokonen 1999	28	0,5 (IMD/ICD)	54,5	88,2	-	-
Giamarellos 2001	115	0,5 (bactériémie)	92,9	45,5	81,3	-
		1 (bactériémie)	78,6	63,6	84,6	-
Giamarellou 2004	158	1 (bactériémie)	44,2	64,3	82,1	18,8
		5 (sepsis sévère)	83,3	100	100	90,9
Jimeno 2004	104	0,5 (bactériémie)	66,7	86,6	45,5	93,9
Persson 2004	94	0,5 (bactériémie)	57	83	-	-
von Lilienfeld-Toal 2004	53	0,62 (bactériémie)	72	77	62	84
Schüttrumpf 2006	111 (54 NF)	0,2 (infection)	79	82,1	-	-
		0,5 (infection)	58	100	-	-



Procalcitonine et neutropénie fébrile

Etude	Nb pts	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Kitanovski 2006	68	0,55 (IMD/ICD)	93,8	70,6	50	97,3
Secmeer 2007	60	0,4 (bactériémie)	33,3	92	50	92
Prat 2008	57	0,5 (bactériémie)	21	75,6	30,8	65,1
		0,5 (sepsis BGN)	60	80,8	23,1	95,4
Kim DY 2011	286	0,5 (bactériémie)	60,5	82,3	-	-
Koivula 2011	90	0,5 (bactériémie)	57,1	81	50	85
		0,5 (sepsis BGN)	70	77	29,2	95
Gac 2011	39	0,5 (bactériémie)	60	65	37,5	82
		0,8 (bactériémie)	60	82	54	86



Procalcitonine et neutropénie fébrile

Etude	Nb pts	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Robinson 2011	194	0,5 (bactériémie)	69,7	89,8	79,3	84,1
Vanska 2012	100	0,13 (bactériémie/CS)	95	53	36	98
Koya 2012	103	0,5 (bactériémie)	76,7	79,5	-	-
Ahn 2013	355	0,5 (bactériémie)	71	82	30	97
		1,5 (choc septique)	84	90,7	40	99
Meidani 2013	64	6,025 (sepsis)	100	89,1	-	-
Michel 2017	44	0,5 (infection grave)	80	76	-	-



The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis

- ▶ Sous-groupe de 320 patients immunodéprimés/neutropéniques:
 - ▶ AUC ROC 0,71
 - ▶ Sensibilité 66% (54-76%)
 - ▶ Spécificité 78% (71-83%)

Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis

- ▶ **PCT évaluée dans 1960 épisodes de NF**
 - ▶ Etudes adultes et pédiatriques
 - ▶ Distinction entre infection bactérienne et autres causes de fièvre
 - ▶ Sensibilité: 65% (IC95% 0,55-0,73)
 - ▶ Spécificité: 88% (IC95% 0,84-0,92)

Procalcitonine: à intégrer dans la stratégie?

A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia

Shin Ahn¹ · Yoon-Seon Lee¹ · Jae-Lyun Lee² · Kyung Soo Lim¹ · Sung-Cheol Yoon³

Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia

Shin Ahn · Yoon-Seon Lee · Kyung Soo Lim ·
Jae-Lyun Lee

2 études de la même équipe intégrant la PCT dans les facteurs pronostiques → améliore la stratification entre patients à haut et bas risque de complications



Procalcitonin Guiding Antimicrobial
Therapy Duration in Febrile
Cancer Patients with Documented
Infection or Neutropenia

- ▶ Analyse post-hoc d'une étude observationnelle
- ▶ 121 patients cancéreux, IMD/ICD ou neutropénie avec FUIO
 - ▶ Majorité d'hémopathies malignes
- ▶ Taux de PCT $<0,25$ ou diminué de 80% à J4-J7
- ▶ Deux durées de traitement:
 - ▶ Groupe A: 5 jours (3-7)
 - ▶ 44 patients, dont 28 NF, 23 IMD
 - ▶ Groupe B: 15 jours (8-50)
 - ▶ 77 patients, dont 52 NF, 37 IMD
- ▶ Aucune différence d'évolution entre les deux groupes, pas de rechute

Procalcitonine : synthèse

- ▶ Sensibilité et spécificité correctes dans la NF
 - ▶ Mais patients, cut-off, et paramètres évalués très hétérogènes
- ▶ Pourrait participer à la discrimination entre fièvre d'origine bactérienne et d'une autre cause
- ▶ Et affiner la distinction entre les niveaux de risques de complications
- ▶ Mais pas de critère standardisé largement adopté, place dans les algorithmes encore mal définie
- ▶ Intérêt pour guider la durée de l'antibiothérapie??

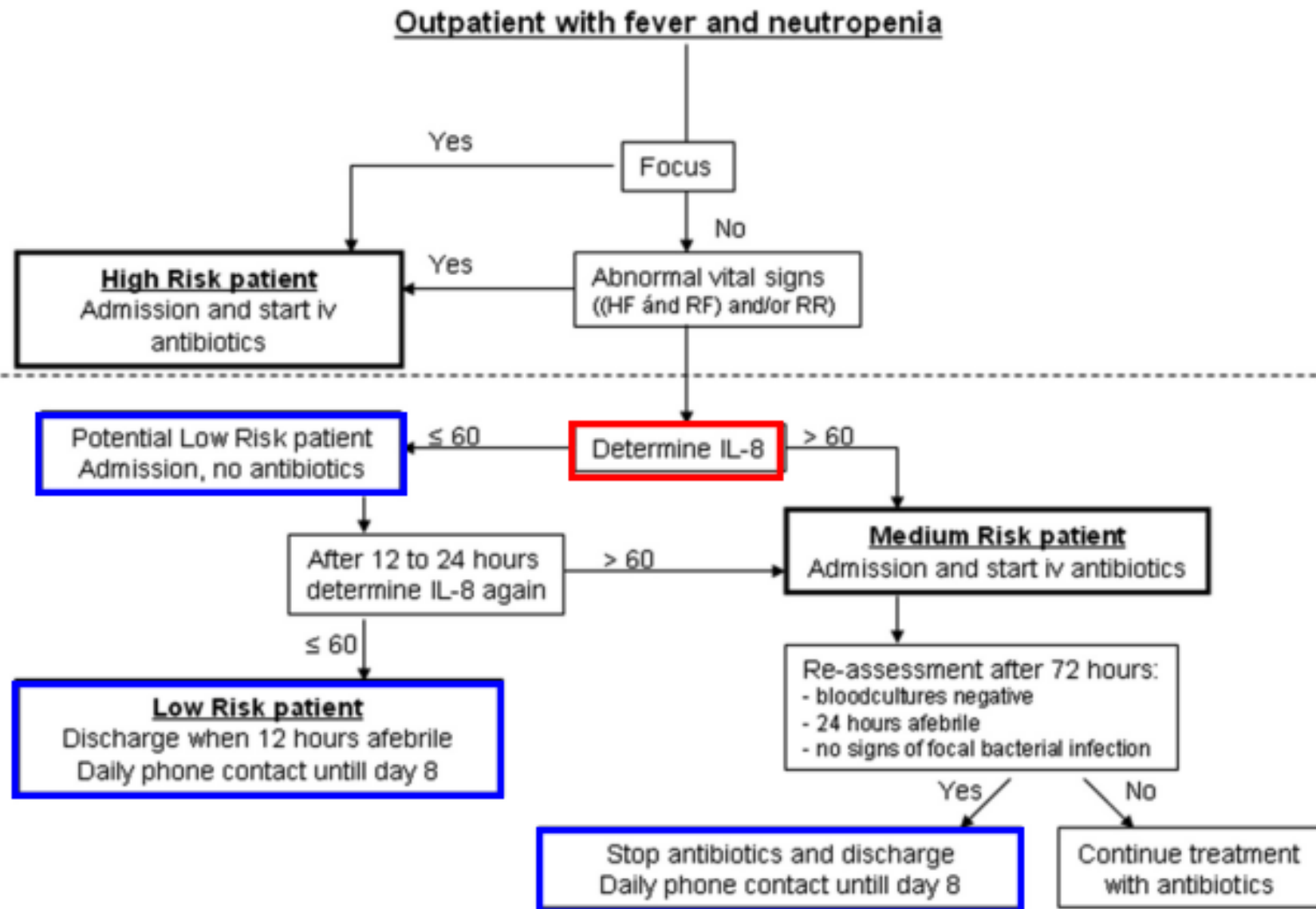


Autres marqueurs

- ▶ Quelques études sur l'IL-6, l'IL-8, la LBP
 - ▶ Des résultats intéressants, mais pas de bénéfice clairement démontré



Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study



Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study

- ▶ **141 patients, 233 épisodes de NF (hémopathie 59%)**
- ▶ Haut risque: 64 épisodes
- ▶ Risque intermédiaire: 122 épisodes
 - ▶ 50 ayant pu bénéficier d'une sortie précoce sans ATB
 - Aucun échec
- ▶ Bas risque: 47 épisodes
 - ▶ Aucune antibiothérapie administrée
 - ▶ 6 échecs (12,8%), mais pas d'évènement grave
 - 3 bactériémies (?) à SCN, pas de complication sous ATB
 - 3 récurrences fébriles, évolution favorable sous ATB

Intérêt de la TEP?

Plusieurs petites séries retrouvant des résultats prometteurs

^{18}F -FDG PET/CT for diagnosing infectious complications in patients with severe neutropenia after intensive chemotherapy for haematological malignancy or stem cell transplantation

Use of FDG PET/CT for investigation of febrile neutropenia: evaluation in high-risk cancer patients

The role of ^{18}F -FDG PET/CT for the diagnosis of infections in patients with hematological malignancies and persistent febrile neutropenia

^{18}F -FDG-PET/CT Imaging in Patients with Febrile Neutropenia and Haematological Malignancies



Conclusion

GERICCO

Quimper, 22-23 mars 2018

Guidelines	Infection documentée	FUO
IDSA 2011	ATB au moins jusqu'à PNN >500/mm ³ ou plus si nécessaire	ATB jusqu'à signes de récupération hématologique. [Si traitement approprié + résolution signes infectieux: envisager reprise prophylaxie FQ jusqu'à récupération hématologique]
ECIL-4 2013	ATB jusqu'à guérison clinico-bio, minimum 7 jours dont 4 jours d'apyrexie	Arrêt ATB après ≥72h si apyrexie ≥48h, qq soit le taux de PNN
NICE 2012	Arrêt des ATB après résolution du sepsis quelque soit le taux de PNN	
ESMO 2010	Arrêt ATB si absence de complication et apyrexie ≥ 5-7 jours, sauf si patients à haut risque (LA, chimiothérapie intensive)	
SPILF 2017	ATB 7 jours si apyrexie > 4 jours, éradication microbio, et disparition des signes cliniques	ATB 3 jours si pas de gravité, patient stable, apyrexie ≥ 48h (Reco plutôt patient bas risque)

-
- ▶ Même s'il persiste des questions non résolues, la prise en charge initiale de la neutropénie fébrile est relativement bien codifiée.
 - ▶ La durée de l'antibiothérapie reste en revanche très hétérogène selon les recommandations
 - ▶ Le raccourcissement des durées de traitement s'est peu à peu imposé chez les patients à bas risque
 - ▶ Le cas des patients à haut risque restant débattu
 - ▶ Les recommandations de l'ECIL-4 semblant toutefois applicables sans risque
 - ▶ Peut-on aller plus loin?



Merci pour votre attention

