

Evaluation de la stratégie d'arrêt de l'antibiothérapie selon les recommandations de l'ECIL4 chez les patients neutropéniques traités pour une hémopathie maligne : analyse descriptive d'une série de 76 cas.

Amandine Le Bourgeois, Raphael Paret, Pierre Peterlin, Colin Deschanvres, David Boutoille, Nathalie Asseray, Steven Le Guill, Raphael Lecomte, Thomas Gastinne, Benjamin Gaborit.

amandinelebourgeois@chu-nantes.fr
Service d'hématologie CHU Nantes

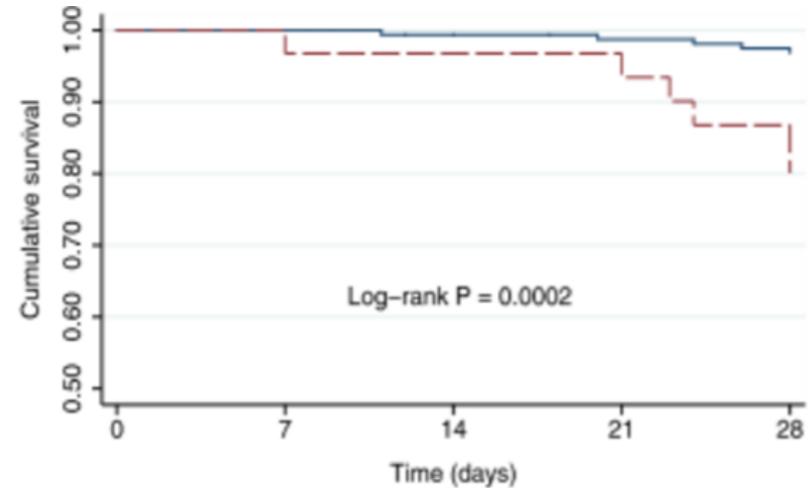
Introduction

- Neutropénie fébrile = antibiothérapie en URGENCE

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

169 patients 307 épisodes 29 décès

Chaque heure de retard ATB = + 18% de mortalité à 28 jours



Number at risk

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



Introduction

- Neutropénie fébrile = antibiothérapie en **URGENCE...** oui mais jusqu'à quand???

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)

Introduction

- **Neutropénie fébrile = antibiothérapie en URGENCE... oui mais jusqu'à quand???**

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



Manuela Aguilar-Guisado, Ildelfonso Espigada, Almudena Martín-Peña, Carlota Gudiol, Cristina Royo-Cebrecos, José Falantes, Lourdes Vázquez-López, María Isabel Montero, Clara Rosso-Fernández, María de la Luz Martínez, Raquel Parody, José González-Campos, Sebastián Garzón-López, Cristina Calderín-Cabrera, Pere Barba, Nancy Rodríguez, Montserrat Rovira, Enrique Montero-Mateos, Jordi Carratalá, José Antonio Pérez-Simón, José Miguel Cisneros

Lancet Haematol 2017
Published Online
November 15, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30211-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30211-9)

- faisabilité de la stratégie d'arrêt d'ATB selon recommandation ECIL4
- récurrence d'épisodes fébriles comparables entre les 2 groupes sans sur-risque dans le groupe expérimental
- stratégie permettant une épargne thérapeutique
- tendance à une diminution d'incidence d'infection (candidose) lors du suivi

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)	Between-group absolute difference (95% CI)	p value
Intention-to-treat population				
Number of patients (%)	78 (100%)	79 (100%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	16.1 (6.3)	13.6 (7.2)	-2.4 (-4.6 to -0.3)	0.026
Safety variables				
Crude mortality	1 (1.3)	3 (3.8)	NA	0.62
Days of fever	5.7 (5.0)	6.3 (5.9)	0.5 (-1.2 to 2.3)	0.53
Per-protocol population				
Number of patients (%)	66 (85%)	66 (84%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	16.9 (5.8)	13.0 (7.2)	-3.8 (-6.1 to -1.6)	0.0010
Safety variables				
Crude mortality	0 (0)	2 (3)	NA	0.49
Days of fever	5.9 (5.1)	6.7 (6.1)	0.86 (-1.1 to 2.8)	0.38
Modified per-protocol population				
Number of patients (%)	36 (46%)	30 (38%)	--	--
Efficacy variable				
EAT-free days	17.5 (6.4)	11.3 (7.0)	-6.4 (-9.7 to -3.0)	0.0003
Safety variables				
Crude mortality	0 (0)	0 (0)	NA	1.00
Days of fever	4.9 (5.4)	5.4 (6.3)	0.5 (-2.4 to 3.4)	0.72

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. EAT=empirical antimicrobial therapy. NA=not applicable.

Table 3: Efficacy and safety endpoints

Objectif

- **Evaluation de la stratégie d'arrêt d'antibiothérapie en cours de neutropénie selon les recommandations de l'ECIL 4 chez les patients traités pour une hémopathie maligne au sein du CHU de Nantes**

service d'hématologie adulte CHU Nantes:

-39 lits d'hospitalisation

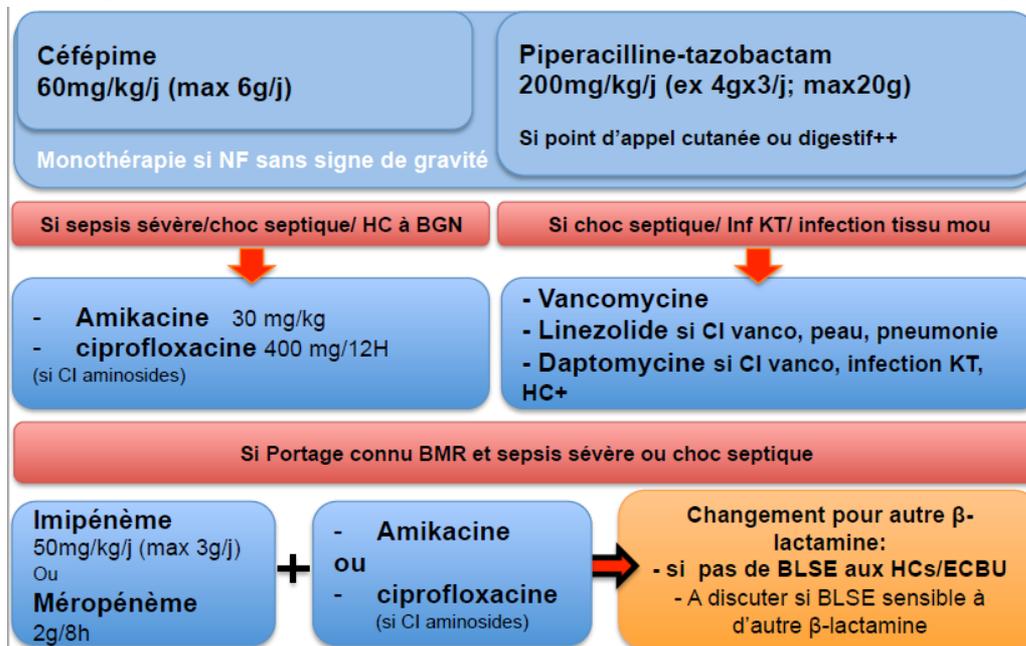
-85 allogreffes, 130 autogreffes et 70 inductions de LA /an

Méthodes

- Période de 02/2018 à 04/2019: 14 mois
- Critères d'inclusion:
 - adulte atteint d'une hémopathie maligne, hospitalisé dans le service d'hématologie du CHU de Nantes
 - patient sous ATB probabiliste pour une aplasie fébrile
 - fièvre isolée (FUO) = sans point d'appel clinique ni documentation microbiologique
 - patient toujours neutropénique
 - absence de signe de gravité à l'introduction de l'antibiothérapie

Méthodes

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



*Arrêt de l'élargissement du spectre en cas de fièvre persistante sans dégradation clinico/biologique afin d'épargner les pénèmes

*rétrocéder le spectre d'ATB en cas de documentation

Méthodes

- Critères d'arrêt d'ATB: patient apyrétique depuis au moins 48 heures et ayant reçu au minimum 72h d'antibiotiques
- arrêts d'antibiothérapie ont été validés en RCP hebdomadaire permettant un recueil exhaustif de l'ensemble des patients
- Critère d'évaluation principal: nombre de jour d'épargne d'antibiotique (*nombre de jour entre la date d'arrêt de l'antibiothérapie et soit la date de sortie d'aplasie, soit la date de récurrence fébrile*)
- Reprise d'une ATB probabiliste en cas de récurrence fébrile:
 - *entre 02 et 09/2018:
 - si récurrence <48h d'arrêt: reprise de l'ATBttt antérieure
 - si récurrence >48h d'arrêt: tienam
 - *depuis 10/2018: tazocilline (tienam + amiklin si signe de gravités)

Résultats

- 76 épisodes d'arrêts d'ATB chez 71 patients NEUTROPENIQUES
- Suivi médian: 8 mois (0,2-15,6)

Caractéristiques épidémiologiques

<u>Sexe (homme)</u>	38/71 (53,5%)	<u>*allogreffe</u>	30/76 (39,5%)
<u>Type de traitement</u>		<u>*type de donneur:</u>	
<u>*autogreffe</u>	7/76 (9,3%)	-génénoïdétique	6
- Lymphome conditionnement BEAM	5	-fichier 10/10	12
-myélome conditionnement melphalan	1	-fichier 9/10	2
- LAL conditionnement fluda+TBI	1	-haplo	8
		-USP	2
<u>*complication post-allo</u>	1/76 (1,3%)	<u>*type de conditionnement:</u>	
		-RIC	22
<u>*induction</u>	34/76 (44,7%)	-MAC	6
-LAL	3	-séquentiels	2
-AREB	2	<u>*pathologies:</u>	
-LAM3	3	-myélodysplasie	5
-autre LAM	26	-lymphome	4
		-LAL	2
<u>*consolidation LAM</u>	2/76 (2,6%)	-LAM	9
		-syndrome myeloprolifératif	10
<u>*SAL-ciclo pour API</u>	2/76 (2,6%)		

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques des épisodes (n=76)

ATBttt de première ligne

*axepim (seul/+rova/+vanco)	60 (78,9%) (58/1/1)
*azactam+vanco	6 (7,9%)
*tazocilline (seul/+vanco)	10 (13,2%) (9/1)

Durée médiane d'ATB avant arrêt

8 jours (3-32)

reprise d'ATBttt (oui)

46 (60,5%)

Nombre médian d'épargne d'ATB

5 jours (0-24)

(= date de reprise (ou sortie d'aplasie si pas de reprise) – date d'arrêt)

Délai médian de reprise

4 jours (0-18)

(=date de reprise - date d'arrêt)

Décès

18 (22,7%) (rechute: 7, GVH: 2, SAM sur BK: 1, encéphalopathie: 1, pancréatite aigue: 1, choc septique sur pyélo à E. coli Paise bas niveau: 1, hémorragie intra-cérébrale: 1, candidémie: 1, API avec echec prise de greffe: 1, pneumopathie non documentée: 1, DMV secondaire à une inf à C; difficile: 1)

Délai médian: 101 jours (8-312)

Résultats

Caractéristiques clinico-biologiques des cas de récurrence fébrile (n=46)

ATB à la reprise

*axepim	4 (8,7%)
*tazocilline	14 (30,4%)
*tienam (seul/+amiklin/+zyvoxid)	27 (58,7%) (21/4/2)
*azactam+vancomycine	1 (2,2%)

Signe de gravité (oui) (défini par la prescription d'aminoside)

4 (8,7%) mais aucun transfert en réanimation

Documentation infectieuse à la reprise (oui)

26 pour 23 (50%) épisodes

*ILC à staph à coag neg	8
*ILC à E. faecalis	2
*Bactériémie à BGN	8 (<i>E. coli</i> sauvage: 2, <i>K. pneumoniae</i> BLSE: 1, <i>E. coli</i> Case:1, <i>fusobactérium</i> : 1, <i>P. aeruginosa</i> multiS: 2, <i>E. cloacae</i> sauvage: 1)
*Bactériémie à E. faecalis	1
*Bactériémie à streptocoque	1
*ECBU à E. faecalis	2
*ECBU à E. coli	1
*Point d'appel cutané sans documentation	1
*IFI probable	1
*colite avec <i>P. aeruginosa</i> dans les selles	1

Documentation bactérienne dans le spectre de l'ATB arrêté

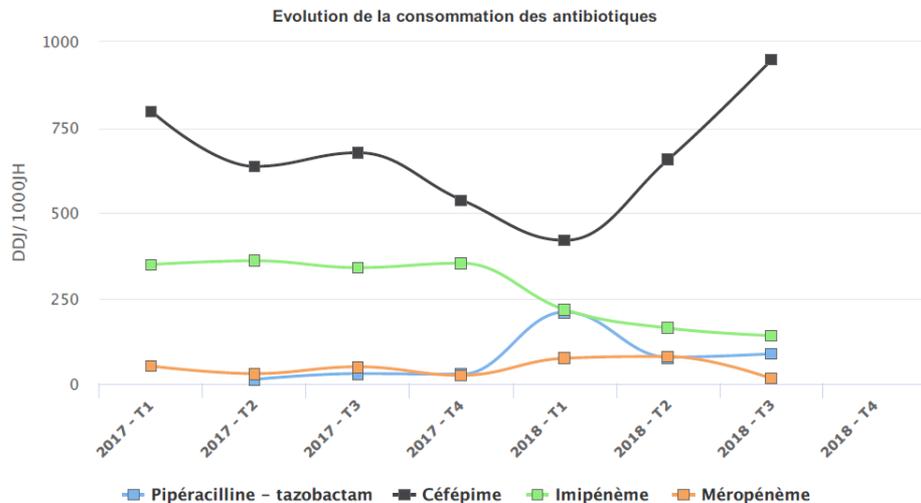
7 (3 bactériémie à *E. coli*, 1 bactériémie à *fusobactérium*, 2 bactériémie à *P. aeruginosa*, 1 bactériémie à *Streptocoque*) (aucun signe de gravité)

Conclusion

- l'arrêt d'antibiothérapie chez les patients neutropéniques selon les recommandations de l'ECIL4 est une stratégie réalisable chez les patients d'hématologie, permettant une épargne d'antibiotique.

Diminution significative de l'usage du tienam pour le secteur stérile avant vs après modification des recommandations de service

Molécule	2017 - T1	2017 - T2	2017 - T3	2017 - T4	2018 - T1	2018 - T2	2018-T3	Cumul
Imipénème	348,9	360,5	340,3	353,3	217,2	163,2	141,5	275,1



Conclusion

IMMUNOD-05



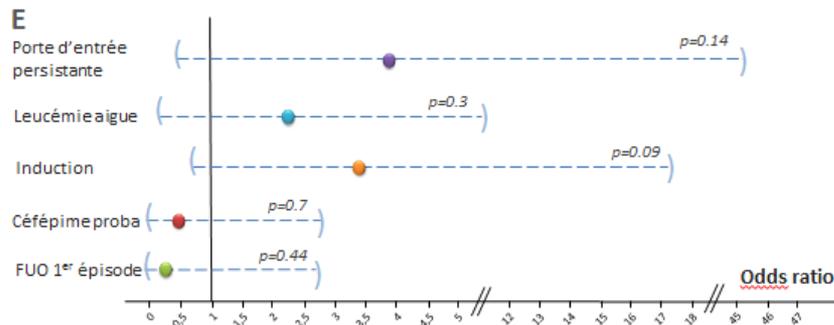
Description de la récurrence fébrile suite à l'arrêt de l'antibiothérapie au cours de la neutropénie selon les critères ECIL-4 chez les adultes atteints d'une hémopathie maligne: Etude de cohorte observationnelle monocentrique.



R. Paret¹, A. Le Bourgeois², P. Péterlin², T. Gastinne², RA. Lavergne³, N. Asseray¹, C. Deschanvres¹, R. Lecomte¹, S. Le Guill², D. Boutoille¹, B. Gaborit¹
1. Service de maladie infectieuse et tropicale, 2. Service hématologie 3. Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Institut de Biologie, 1,2,3 CHU de NANTES

- facteur de risque de récurrence:
 - Étude rétrospective nantaise sur 3 mois
 - 38 arrêts d'ATB chez patients neutropéniques avec FUO
 - groupe 1: absence de récurrence: n=15
 - groupe 2: récurrence fébrile: n=23

Facteurs associés à la récurrence fébrile



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Remerciements:

- Benjamin Gaborit, David Boutilie, Nathalie Asseray, François Raffi, Raphael Lecomte, Raphael Paret et autres praticiens du SMIT
- Thomas Gastinne, Pierre Peterlin, Cyrille Touzeau, Benoit Tessoulin, Steven Le Guill et autres praticiens du service d'hématologie
- Camille Le Blanc
- Jocelyne Caillon & praticiens du service de bactériologie
- Florent Morio & praticiens du service de parasitologie
- Céline Bressolette & praticiens du service de virologie
- Amélie Seguin & praticiens du service de réanimation

