

Sécurité de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique dans une fièvre d'origine indéterminée au cours d'une neutropénie profonde et prolongée de l'enfant

*LEMAIGRE Clément; DEUTCH Hélène; MELIGNE Maud; DUPRAZ Chrystelle; BRIDONNEAU Constance;
MILLOT Frédéric; ROBLLOT France, TORREGROSA-DIAZ José-Miguel; RAMMAERT Blandine*

Présenté par : Lemaigre Clément

Interne 8^{ème} semestre de maladies infectieuses, CHU de Poitiers

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lemaigre/Clément

Titre : Sécurité de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique dans une fièvre d'origine indéterminée au cours d'une neutropénie profonde et prolongée de l'enfant

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

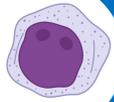
OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Neutropénie fébrile de l'enfant :



Cancer de l'enfant (*Données Santé Publique France 2010 mises à jour 2019*) : 1/440



Neutropénie fébrile : 2 épisodes dans les 6 premiers mois de traitement
(*Af Sandeberg, Pediatr Blood Cancer, 2017*)



Fièvre d'origine indéterminée (FOI) : 60-90%
(*Castagnola, Clinical Infectious Diseases, 2007*)



Prise en charge : selon ECIL Guidelines 2021 : Arrêt de l'antibiothérapie ?
(*Lehrnbecher, The Lancet Oncology, 2021*)

- Bas risque → Oui
- Haut risque → Can be considered in individual high risk patients

Vous avez dit haut risque ?



Notre question :

Peut-on arrêter l'antibiothérapie empirique au cours d'une FOI dans cette population pédiatrique qui présente une neutropénie profonde et prolongée ?

Design de l'étude

Etude rétrospective
monocentrique

Du 01/01/2017 au
31/12/2021

Inclusion : Premier
épisode de FOI

Exclusion :

- Traitement de moins de 48h
- Greffé de cellules souches hématopoïétiques
- Admission initiale en soins intensifs

Critères de jugement

Principal : Sécurité

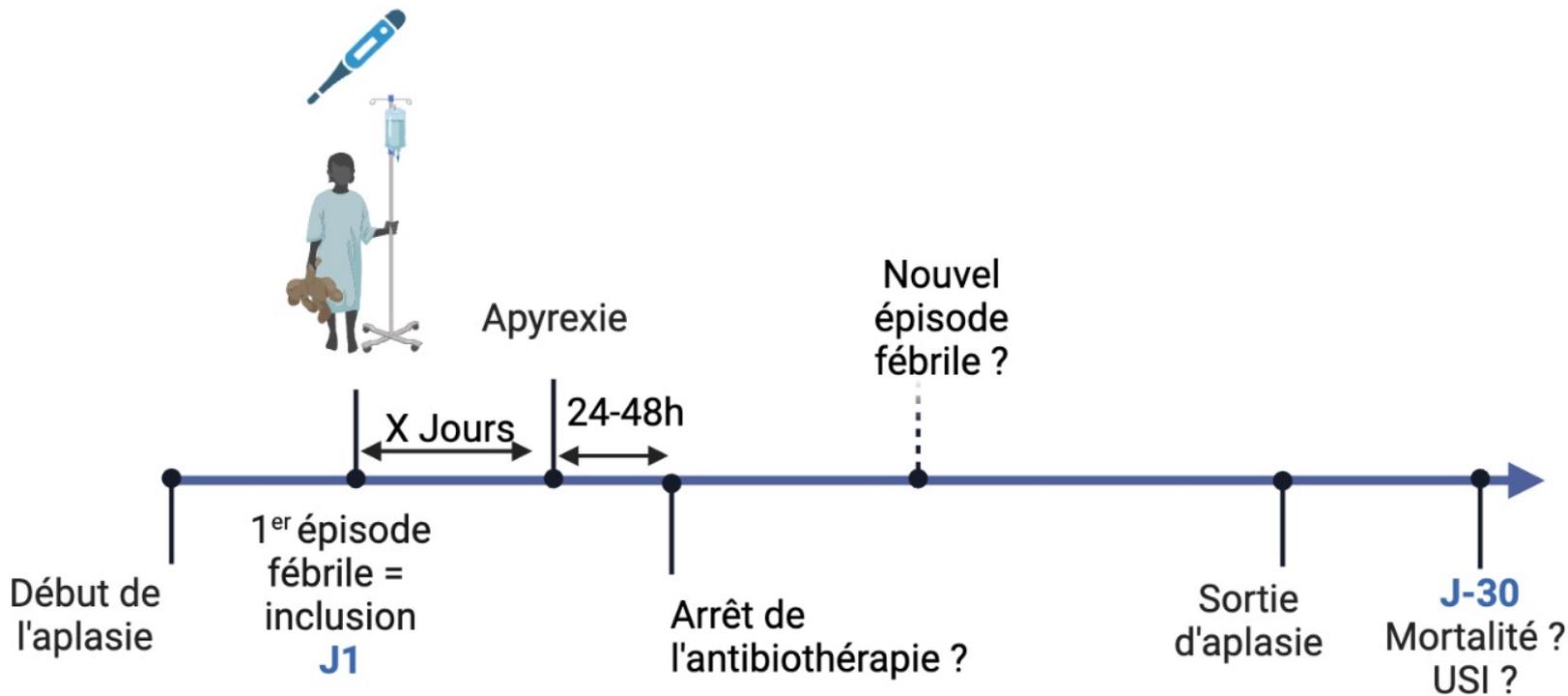
- Mortalité à J30 du début de l'antibiothérapie ou
- Admission en unité de soins intensifs (USI) toute cause à J30 du début de l'antibiothérapie

- 2 groupes :
 - Arrêt de l'antibiothérapie après 72h d'antibiothérapie et au moins 24-48h d'apyrexie (recommandation ECIL)
 - Antibiothérapie poursuivie au moins 72h après obtention de l'apyrexie

Secondaire : Facteurs de risque/prédictifs de récurrences fébriles

- Comparaison des fièvres récurrentes et des fièvres non récurrentes

Design de l'étude



Patients < 18 years old with a cancer diagnosis
n= 188

121 patients excluded because of:
- Absence of neutropenia (n=82)
- Neutropenia < 10 days long (n=32)
- HSCT (n=4)

67 patients with 127 episodes of
prolonged neutropenia (> 10 days)

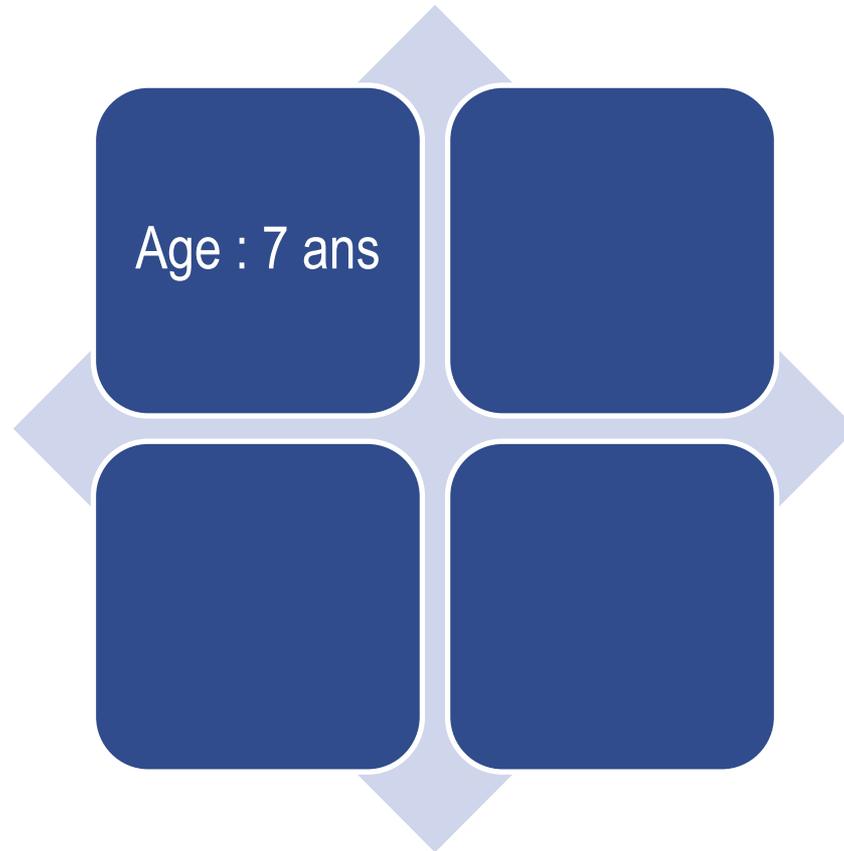
76 episodes excluded because of:
- Microbiological identification (n=53)
- Absence of fever in the episode (n=13)
- Persistent fever during the entire hospitalisation (n=1)
- Neutropenia during HSCT (n=7)
- Initial ICU admission (n=2)

51 episodes of prolonged
neutropenia (> 10 days)
(in 37 patients)

Figure 1. Patients' selection flow chart

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, IFD: invasive fungal disease, ICU: intensive care unit, FUO: Fever of unknown origin

Épisodes n = 51



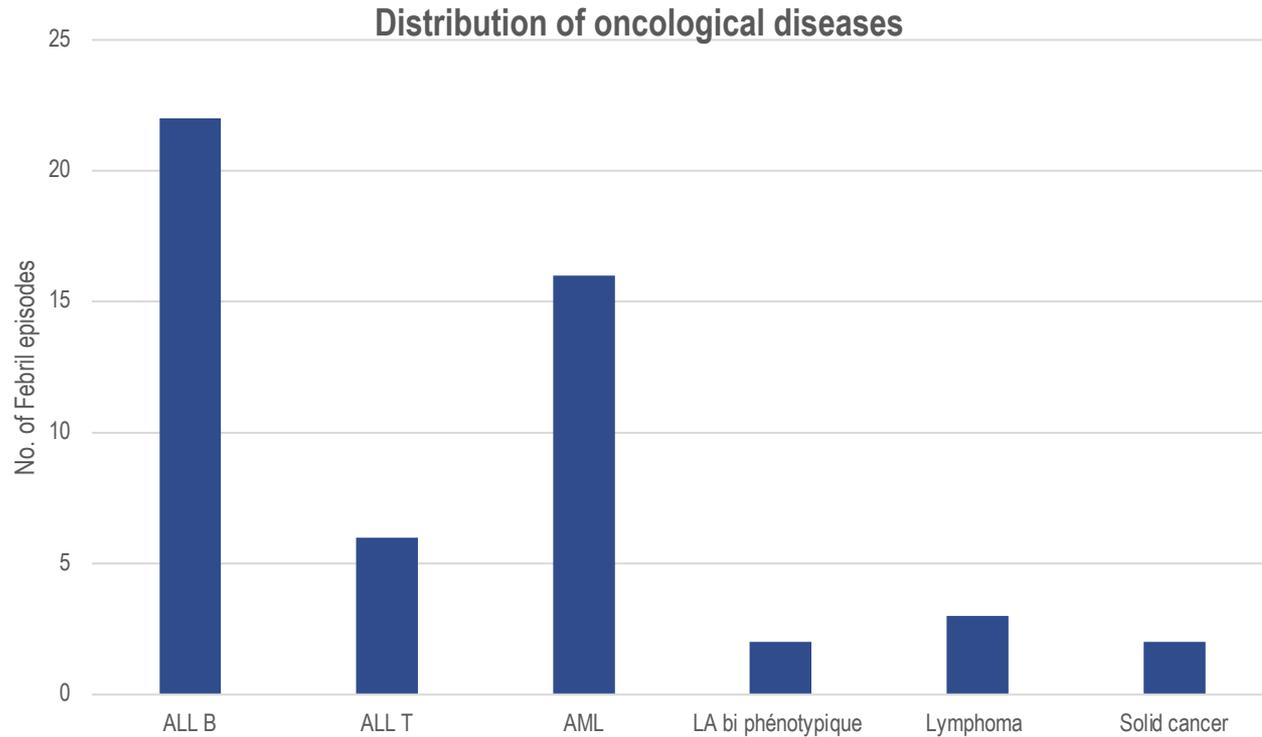
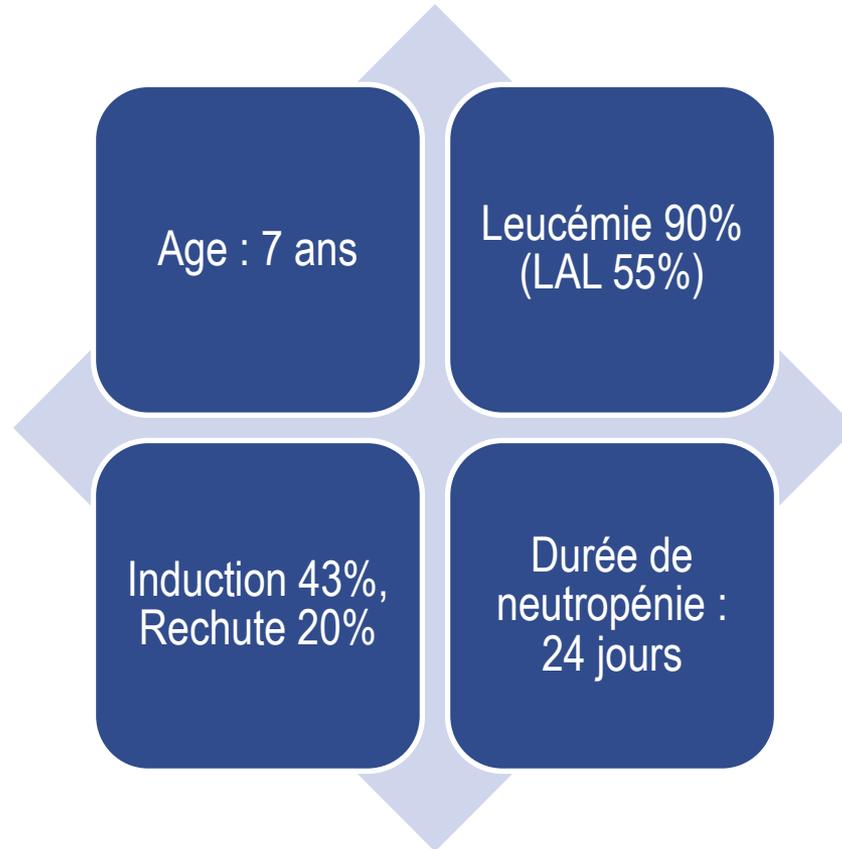


Figure 2 : Répartition des pathologies oncologiques

ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloid leukemia

Épisodes n = 51



Résultats

■ Durée :

Caractéristiques	Total n = 51	Arrêt antibiothérapie Selon l'ECIL n = 19	Poursuite de l'antibiothérapie n = 32
Durée totale d'antibiothérapie (jours), médiane [IQR]	12 [5-27]	5 [3-22]	17 [7-27]

■ Aucune mortalité

■ Admission en unité de soins intensifs :

- Groupe ECIL : 0
- Groupe hors ECIL : 2 hospitalisations

Critère de jugement secondaire

	Fièvre récurrente fever n= 14	Sans fièvre récurrente n= 37	OR [95%CI]	P
Induction/ rechute	7 (50)	15 (41)	2,8 [0,7-13,9]	0,16
Suivie des recommandations de l'ECIL	6 (43)	13 (35)	1,4 [0,4-4,9]	0,61
Présence de lésion des muqueuses à l'arrêt de l'antibiothérapie	10 (71)	9 (24)	7,8 [2,1-34,5]	<0,01
Mucite à l'arrêt de l'antibiothérapie	5 (36)	4 (11)	4,6 [1,0-22,2]	0,048
Anite à l'arrêt de l'antibiothérapie	6 (43)	6 (16)	3,9 [1,0-15,9]	0,053
Plaquettes, 10 ⁹ /L, médiane [IQR]	45 [23-74]	96 [36-239]	0,95 [0,9-1,0]	0,12
Leucocytes, 10 ⁹ /L, médiane [IQR]	0,6 [0,3-1,6]	1,4 [0,7-2,4]	1,0 [0,8-1,3]	0,95

Discussion :



Aucune mortalité, cohérent avec la littérature



Autres facteurs de récurrences fébriles ?

- Kobayashi → PNN $< 100/\text{mm}^3$
(*Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2021)

Messages clés

- Il semble possible d'arrêter l'antibiothérapie en toute sécurité dans la FOI au cours d'une neutropénie
- Surveillance accrue si :
 - Lésions des muqueuses à l'arrêt de l'antibiothérapie
 - Polynucléaires neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$ (*Kobayashi et coll, Journal of Microbiology, Immunology, and Infection, 2021*)



**Merci de votre
attention**



DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS

- **Aucun**

	Critère évaluation principal	Patients/ épisodes	Durée neutropénie (jours)	Induction Rechute N (%)	Leucémie Patients / Épisodes N(%)	Mortalité/ hospitalisation en USI N (%)	Fièvre récurrente Nb (%)
Mullen et Buchanan 1990	Sécurité	61/114	NC	14/17(15)	38/63(55)	2(2) /0	5 (4)
Kaplan et coll 1991	Sécurité	29/39	NC	NC	NC/36 (92) (leucémie ou lymphome)	0	3 (8)
Jones et coll 1994	FR	NC/133	NC	NC/33(25)	NC	1(1) /0	- 6% : rémission ou tumeur solide / 45% : leucémie en induction ou rechute
Cohen et coll 1995	Sécurité	26/32	NC	0	NC/13(41)	0	4 (13)
Aquino et coll 1997	Sécurité	NC/330	5,8	NC	NC	0	21 (6)
Santolaya et coll 1997	Sécurité	68/75	9 +/- 5,5	NC/55(73)	NC/33(44)	0	5(6)
Klaasen et coll 2000	Sécurité	54/73	9	0	NC/48(66)	0	7(10)
Lehrnbecher et coll 2002	Sécurité	56/106	10	NC	31 (55) leucémie-lymphome/NC	0	2 (2)
Hodgson-Viden et coll 2005	Sécurité	127/276	NC	0	48/101 (38)	0	4 (2)
Afzal et coll 2009	FR	345/345	NC	345(100)	345(100) LAL	3(<1) /8(2)	87(25,2)
Villanueva et coll 2016	Sécurité	188/299	NC	NC/21 LAL (13)	NC/161(54)	0/1(<1)	50 (17)
Miedema et coll 2016	Sécurité	141/233	8,8	NC	50(35)/NC	0/0	NC
Santolaya et coll 2017	Sécurité	NC/176	5	NC	NC/104(49) Leucémie-lymphome	0/1(<1)	NC
Campbelle et coll 2018	Sécurité	178/350	NC	NC	NC/178(51)	1	27(7) à 7 jours
Seneviratne et coll 2020	Sécurité	47/179	NC	12% rechute	22(47) /NC	0/4(2)	NC
Kobayashi et coll 2021	FR	72/170	29	48(28)	63(60) /120(71)	0 ¹⁹	31(18)
Kumar et coll 2021	Sécurité	75/NC	NC	0	62(82) /NC	0	4(5) /NC

Caaractéristiques	Total n = 51	AE n = 19	NAE n = 32
Age (ans), médiane [IQR]	7 [5;12]	9 [5-12]	6 [5-11]
Homme	32 (63)	11 (58)	21 (66)
Pathologie oncologique			
LAL	28 (55)	10 (53)	18 (56)
LAM	18 (35)	8 (37)	10 (31)
Autre	5 (10)	1 (11)	4 (13)
Phase de traitement			
Induction	22 (43)	10 (53)	12 (38)
Rechute	10 (20)	3 (16)	7 (22)
Autre	19 (37)	6 (32)	13 (41)
Prophylaxies anti-infectieuses			
Pneumocystis jirovecii	49 (96)	18 (95)	31(97)
Antifongiques	17 (33)	9 (47)	8 (25)
Utilisation de GCSF	9 (18)	2 (11)	7 (22)
Neutropénie à l'admission	28 (55)	7 (37)	21 (66)
Fièvre (jours), médiane [IQR]	1 [1;2]	1 [1;3]	1 [1;2]

Table 1. Caractéristiques des épisodes de FOI durant une neutropénie prolongée selon le suivi ou non des recommandations de l'ECIL 2021.

Supplemental data

Supplemental Table 1. Characteristics of 37 children with cancer having at least one fever of unknown origin episode during profound and prolonged neutropenia

	N=37
Male gender	25 (68)
Median age (y) [IQR]	8 [5; 12]
Underlying malignancy	
Acute lymphocytic leukemia B	19 (51)
Acute lymphocytic leukemia T	4 (11)
Acute myelogenous leukemia	8 (22)
Acute biclonal leukemia	2 (5)
Lymphoma	3 (8)
Solid cancer	1 (3)
Episodes of FUO during prolonged neutropenia per patient	
1	28 (76)
2	5 (13)
3	3 (8)
4	1 (3)

Data are presented in absolute number (percentage) unless otherwise specified

Caractéristiques	Total n = 51	AE n = 19	NAE n = 32
Lésions des muqueuses durant le suivi	34 (67)	13 (68)	21 (66)
Mucite	22 (43)	11 (58)	11 (34)
Anite	26 (51)	8 (42)	18 (56)
Entérocolite	1 (2)	0	1 (3)
> 2 sites différents présentant des lésions des muqueuses	15 (29)	6 (31)	9 (28)
Récurrence fébrile durant le suivi	14 (27)	6 (32)	8 (25)
Antibiothérapie empirique			
Piperacilline/tazobactam	50 (98)	19 (100)	31 (97)
Ceftazidime	1	0	1 (3)
Vancomycine ou daptomycine	14	3 (15)	11 (35)
Amikacine	4	1 (5)	3 (9)
Durée totale d'antibiothérapie (jours), médiane [IQR]	12 [5-27]	5 [3;22]	17 [7;27]
Durée de l'antibiothérapie empirique (jours), médiane [IQR]	7 [4-15]	4 [3-5]	10 [7-21]

Table 1. Caractéristiques des épisodes de FOI durant une neutropénie prolongée selon le suivi ou non des recommandations de l'ECIL 2021.

	AE (days)	NAE (days)
Underlying malignancy		
Leukemia n=10/18	3,5 [3-4,3]	9,0 [7-21]
AML n = 8/10	4,0 [3-4,8]	14,5 [8,3-34,3]
Lymphoma n = 1/2	8,0	5,0 [5-5]
Solid cancer n = 0/2	NC	19,0 [6-32]
Duration of hospitalization		
≥ 10 days n = 17/26	4 [3-4,5]	12,5 [7,8-32]
< 10 days n = 2/6	6,5 [3-10]	6,5 [5,8-9]

Table 1. Duration of EAT according to adherence (AE) or non-adherence (NAE) to ECIL 2021 guidelines
 ALL: acute lymphoblastic leukemia; AML: acute myeloid leukemia; EAT: empirical antibiotic therapy NC : non calculable
 Data are present with median and interquartile

	Fièvre récurrente fever n=14	Sans fièvre récurrente n= 37	OR [95%CI]	P
Age (y) médiane [ICQ]	5 [2-11]	8 [5-11]	0,9 [0,8-1,0]	0,2
Induction/ rechute	7 (50)	15 (41)	2,8 [0,7-13,9]	0,16
Adhérence au recommandation de l'ECIL	6 (43)	13 (35)	1,4 [0.4-4.9]	0,61
Durée du premier épisode fébrile, médiane [ICQ]	2 [1-2]	1 [1-2]	0.9 [0.6-1,1]	0.62
Temps depuis le premier jour de neutropénie (jours), médiane [ICQ]	9 [5-11]	15 [8- 22]	1,0 [0.9-1]	0.26
Présence de lésion des muqueuses à l'arrêt de l'antibiothérapie	10 (71)	9 (24)	7,8 [2.1-34.5]	<0,01
Mucite à l'arrêt de l'antibiothérapie	5 (36)	4 (11)	4,6 [1,0-22,2]	0,048
Anite à l'arrêt de l'antibiothérapie	6 (43)	6 (16)	3,9 [1,0-15,9]	0,053
Plaquettes, 10 ⁹ /L, médiane [IQR]	45 [23-74]	96 [36-239]	0,95 [0,9-1,0]	0,12
Leucocytes, 10 ⁹ /L, médiane [IQR]	0,6 [0,3-1,6]	1,4 [0,7-2,4]	1,0 [0,8-1,3]	0,95

IQR: interquartile, AE: Adherence to ECIL guidelines.

Table 2.Comparaison des épisodes de FIO en fonction de la présence de fièvres récurrentes