

# 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<sup>ème</sup> 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

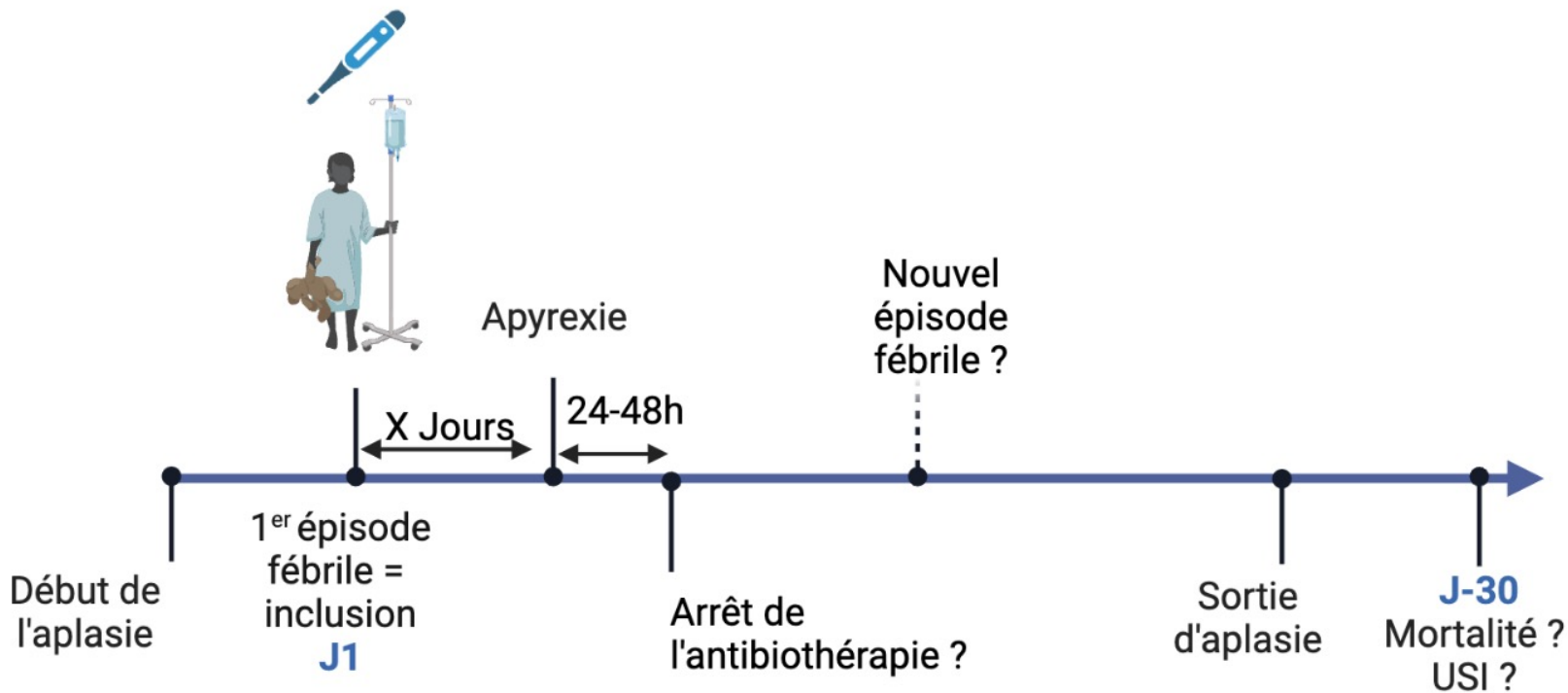
## Principal : Sécurité

- 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)

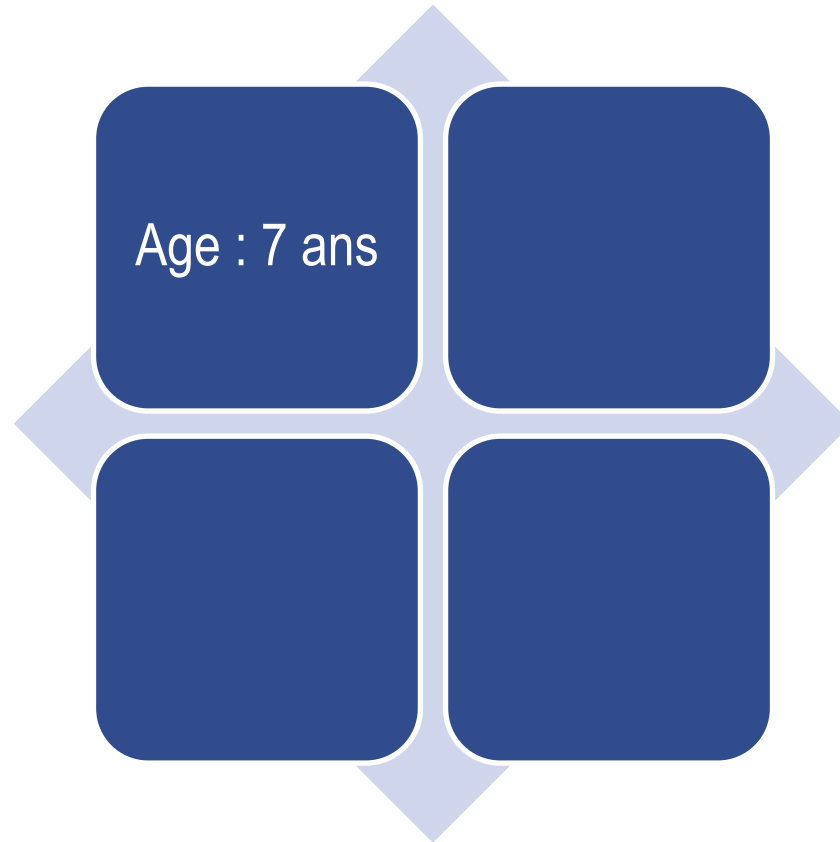
76 episodes excluded because of:  
- Microbiological identification (n=53)  
- Absence of fever in the episode (n=13)  
- Persistent fever during the entire hospitalisation (n=1)  
- Neutropenia during HSCT (n=7)  
- Initial ICU admission (n=2)

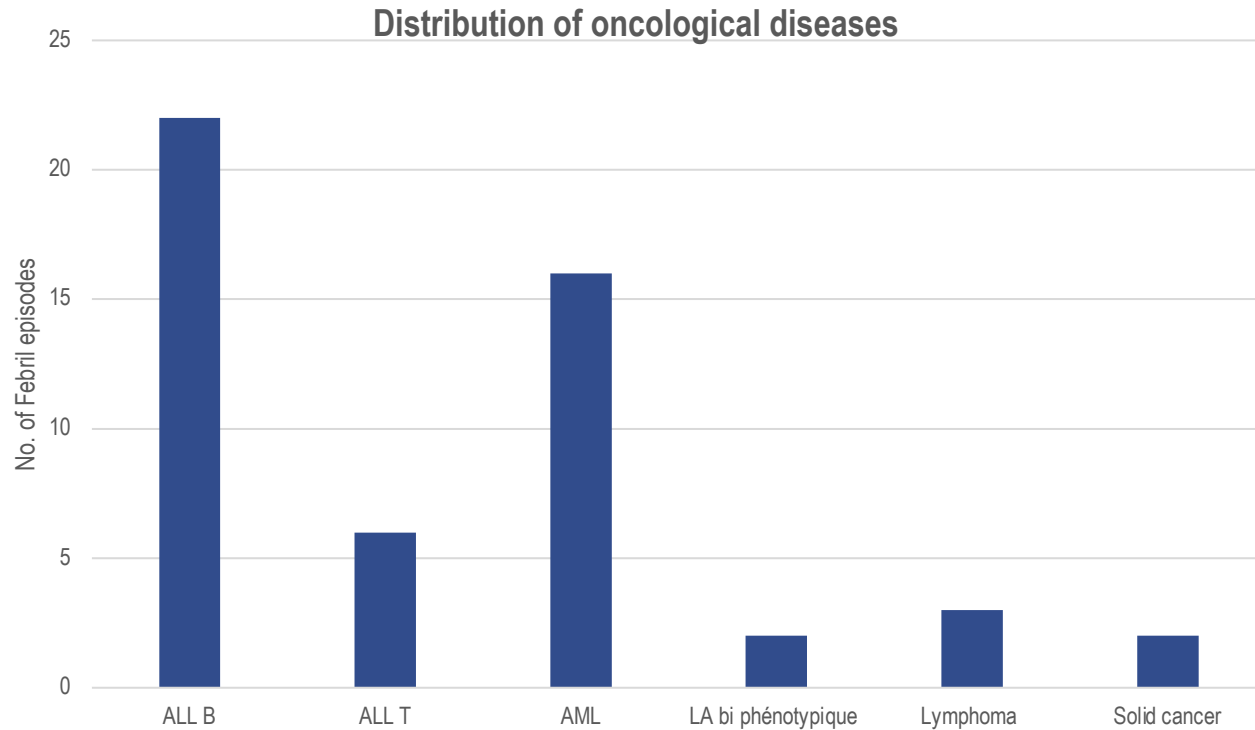
51 episodes of prolonged  
neutropenia (> 10 days)  
(in 37 patients)

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

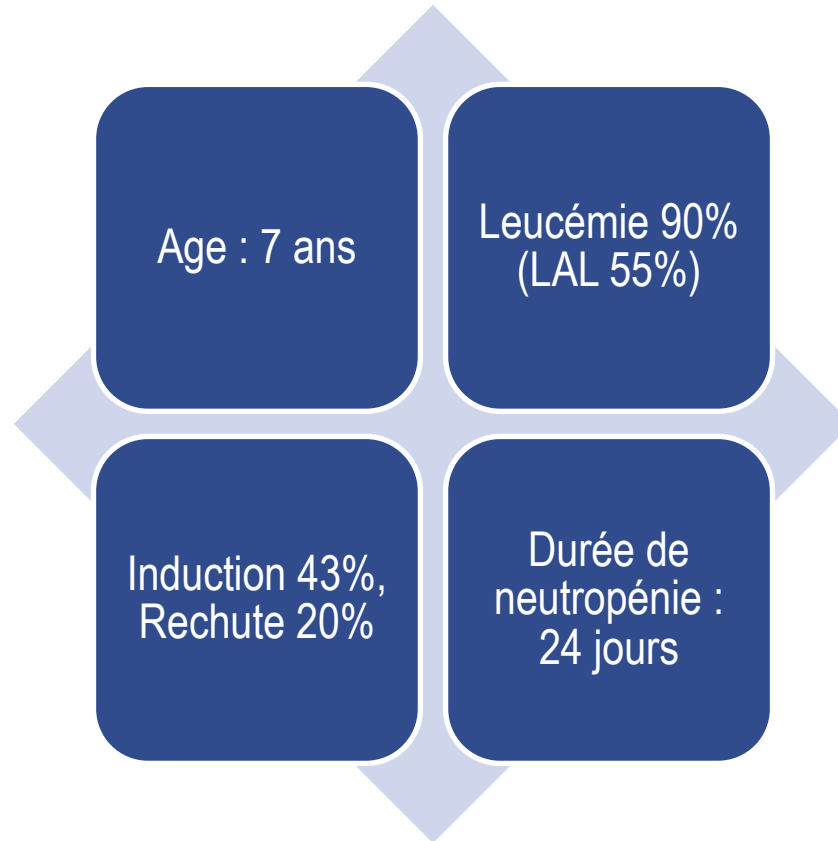




**Figure 2 :** Répartition des pathologies oncologiques

*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]	<b>0,61</b>
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 <sup>9</sup> /L, médiane [IQR]	45 [23-74]	96 [36-239]	0,95 [0,9-1,0]	0,12
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /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 <sup>19</sup>	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

	<b>N=37</b>
<b>Male gender</b>	25 (68)
<b>Median age (y) [IQR]</b>	8 [5; 12]
<b>Underlying malignancy</b>	
<b>Acute lymphocytic leukemia B</b>	19 (51)
<b>Acute lymphocytic leukemia T</b>	4 (11)
<b>Acute myelogenous leukemia</b>	8 (22)
<b>Acute biclonal leukemia</b>	2 (5)
<b>Lymphoma</b>	3 (8)
<b>Solid cancer</b>	1 (3)
<b>Episodes of FUO during prolonged neutropenia per patient</b>	
<b>1</b>	28 (76)
<b>2</b>	5 (13)
<b>3</b>	3 (8)
<b>4</b>	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)
<b>Underlying malignancy</b>		
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]
<b>Duration of hospitalization</b>		
≥ 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 <sup>9</sup> /L, médiane [IQR]	45 [23-74]	96 [36-239]	0,95 [0,9-1,0]	0,12
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /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