



UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

La neutropénie fébrile chimio-induite en hématologie

**Présentée et soutenue publiquement le 24/10 à 16h
au *Pôle Formation*
par THIAM Marietou Binta**

JURY

Président :

Professeur Manier Salomon

Assesseurs :

Docteur Berthon Céline

Docteur Sroul Micha

Directeur de thèse :

Docteur Alfandari Serge

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Abréviation.....	8
Physiologie :.....	10
Définitions :.....	11
Données épidémiologiques :.....	11
Prise en charge.....	14
1) Prophylaxies anti-infectieuses.....	14
2) Stratification du risque.....	17
3) Démarche diagnostique intrahospitalière :.....	18
4) Démarche thérapeutique intra-hospitalière :.....	19
Justification de l'étude :.....	22
Matériel et méthode.....	23
Résultats.....	31
1) Description de la population.....	31
2) Description de la prise en charge diagnostique.....	38
3) Description de la prise en charge thérapeutique.....	40
4) Documentation des évènements fébriles.....	45
5) Évolution des épisodes de NF.....	52
Discussion.....	53
Discussion.....	53

Abréviation

Abréviation	Signification complète
ACSH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ASCO	Société américaine d'oncologie Clinique
ANC	Numération absolue des polynucléaires neutrophiles
BDG	Béta-D-glucanes
BGN	Bacille à Gram négatif
BGP	Bacilles à Gram positif
BLSE	Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR	Bactéries multirésistantes
CHU	Centre hospitalier universitaire
CGN	Cocci à Gram négatif
CGP	Cocci à Gram positif
CRS	Syndrome de relargage cytokinique
DRA	Détresse respiratoire aiguë
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
ECIL	Conférence européenne sur les infections dans la leucémie
ESMO	Société Européenne d'oncologie médicale
FOI	Fièvre d'origine indéterminée
IC	Intervalle de confiance
ICANS	Toxicité neurologique d'étiologie inflammatoire
IDSA	Société américaine des maladies infectieuses
IFI	Infection fongique invasive
IV	Intraveineux
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LL	Lymphome lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien

MH	Maladie de Hodgkin
MM	Myélome multiple
NF	Neutropénie fébrile
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
SARM	Staphylocoque aureus résistant à la mécilline
SAMS	Staphylocoque aureus sensible à la mécilline
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMP	Syndrome myéloprolifératif
TDM	Tomodensitométrie
VRS	Virus respiratoire syncytial

Introduction

La neutropénie fébrile est une complication majeure des traitements des hémopathies malignes et est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes. On dispose de peu de données récentes sur la répartition des infections parmi ces patients, alors qu'elles seraient utiles pour optimiser la prise en charge curative et préventive de ces complications fréquentes.

Physiologie :

Au sein des leucocytes, les polynucléaires neutrophiles (PNN) jouent un rôle majeur dans l'immunité innée et possèdent un rôle de défenseur de première ligne, plus particulièrement contre les infections bactériennes et fongiques.

Physiologiquement, les PNN circulent en roulant sur les parois vasculaires (phénomène de « rolling »). En cas de détection d'un agent pathogène ou de molécules attractives (chimiokines, leucotriènes), les PNN migrent vers le site d'inflammation.

Ils expriment des récepteurs nommés Toll-like receptors (TLR), capables de reconnaître des PAMPs (motifs moléculaires associés à des pathogènes) (1), déclenchant ainsi l'activation de leurs fonctions effectrices et la destruction des agents pathogènes par phagocytose, dégranulation ou production d'espèces réactives de l'oxygène (2).

Les neutrophiles ont également la capacité de libérer des NETs (neutrophil extracellular traps), composés d'éléments du noyau et de protéines des granules.

Les NETs permettent de piéger les pathogènes, d'entraver leur dissémination et de les détruire (3).

Enfin, les PNN jouent un rôle dans la régulation de l'inflammation et dans l'attraction des cellules médiatrices de la réponse immunitaire via la production de chimiokines.

Définitions :

Si la neutropénie correspond à un taux de neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$ dans la classification de l'OMS, elle ne devient significative et associée à un risque infectieux qu'au grade 4, correspondant à moins de $500\text{ PNN}/\text{mm}^3$. Le risque est majoré pour un taux $< 100\text{ PNN}/\text{mm}^3$, ce qui explique le risque élevé d'infections sévères chez les patients d'oncohématologie.

La fièvre (ou hyperthermie) se définit comme une température $> 38,3\text{ }^\circ\text{C}$ ou $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ soutenue (au moins deux mesures à plus d'une heure d'intervalle).

On définit la neutropénie fébrile (NF) comme la survenue d'une fièvre chez un patient présentant un taux de PNN $< 500/\text{mm}^3$ ou avec une chute prévisible $< 500/\text{mm}^3$ attendue dans les 48 h (4–6).

Données épidémiologiques :

En 2018, on recense, via le PMSI (*Programme de médicalisation des systèmes d'information*), 12 961 nouveaux patients hospitalisés pour une NF, avec un taux de morbi-mortalité intrahospitalière de 7,3 % chez les patients d'hématologie(7). La NF constitue un facteur de risque de développer un sepsis ou un choc septique : dans certaines séries, jusqu'à 50 % des patients développeront un sepsis et 10 % un choc septique (8).

On ne dispose, en revanche, que de données anciennes sur la fréquence et la répartition des infections en oncohématologie.

Il s'agit d'un effet secondaire fréquent des chimiothérapies, pouvant toucher 10 à 50 % des patients porteurs de néoplasies solides et plus de 80 % des patients d'hématologie(9). En réalité, la survenue d'une NF est variable selon les hémopathies (tableau 1). Ces différences peuvent s'expliquer par la nature de l'hémopathie sous-jacente, mais aussi par l'intensité des protocoles thérapeutiques utilisés selon les maladies.

Hémopathie	Nombre de patients	Fièvre (nbr)	Incidence (%)
<i>LAM</i>	861	598	69.4
<i>LAL</i>	205	67	32.6
<i>LNH</i>	953	134	14
<i>SMD</i>	190	17	8.9
<i>MH</i>	138	12	8.6
<i>Myélome multiple</i>	410	28	6.8
<i>LLC</i>	172	10	5.8
<i>LMC</i>	64	1	1.5
<i>SMP</i>	204	2	0.9
Total	3197	869	27.1

Tableau 1. Répartition des événements fébriles chez les patients d'hématologie dans une étude Italienne menée entre 2007 et 2008(10)

Le terme de neutropénie fébrile (NF) regroupe trois entités selon le niveau de documentation :

- La fièvre d'origine indéterminée (FOI), lorsqu'on ne retrouve ni point d'appel clinique, ni documentation microbiologique, malgré un bilan initial complet. Selon les études, ces cas représentent une part importante, parfois majoritaire, des NF (10–12).
- Les fièvres cliniquement documentées, relativement peu fréquentes. Les signes cliniques et/ou l'imagerie orientent vers une infection d'organe. Les localisations les plus fréquentes sont digestives, pulmonaires et cutanées.

- Les fièvres microbiologiquement documentées, principalement des bactériémies. Selon les études, elles représentent également une part importante, parfois majoritaire, des NF (10).

Parmi les infections documentées, il existe également de grandes variations au fil du temps.

Pour les infections bactériennes, la répartition des pathogènes a évolué. Les années 1970 à 1980 voyaient une majorité d'infections à bacilles à Gram négatif, les années 1980 à 2000 une majorité de bacilles à Gram positif (5), et depuis les années 2010, on observe de nouveau une large majorité de BGN, y compris dans notre service.

Plusieurs éléments ont été évoqués pour expliquer ces changements d'écologie : démocratisation de la pose d'abord veineux central à demeure, utilisation des fluoroquinolones en prophylaxie antibactérienne, critères diagnostiques plus ou moins stricts pour les bactériémies à CGP commensal de la peau, traitements entraînant plus ou moins de mucites...

Les infections fongiques invasives (IFI) touchent environ 10 % de certaines catégories de patients en l'absence de prophylaxie efficace. Leur facteur de risque principal en hématologie est la présence d'une neutropénie prolongée (> 7 jours)(5).

Elles sont également associées à d'autres facteurs de risque, comme une corticothérapie systémique ou la présence d'une voie centrale. Les IFI les plus fréquentes en cas de neutropénie sont les aspergilloses, suivies des candidoses(13).

En cas d'aspergillose, le poumon est l'organe le plus fréquemment atteint.

Les IFI représentent un enjeu diagnostique et thérapeutique majeur, car elles sont associées à une forte mortalité chez les patients neutropéniques(14).

Les infections virales, si elles sont moins liées à la neutropénie qu'à une lymphopénie, restent fréquentes, en particulier en saison hivernale pour la grippe et le VRS, et lors de poussées épidémiques pour le COVID-19.

Prise en charge

Plusieurs recommandations de sociétés savantes encadrent la prise en charge de la neutropénie fébrile, comme celles de la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA), de la Conférence européenne sur les infections dans la leucémie (ECIL), de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO). Ces recommandations sont basées sur les données épidémiologiques disponibles au moment de leur élaboration.

1) Prophylaxies anti-infectieuses

Les prophylaxies primaires antifongiques ne sont pas recommandées en cas de traitement par chimiothérapie standard, bispécifique, ou thérapies ciblées . Elles concernent principalement les patients qui vont recevoir un conditionnement avant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) ou une chimiothérapie intensive pour une hémopathie (leucémie aiguë, SMD). Ces patients sont identifiés à haut risque de NF (chimiothérapie susceptible d'induire une neutropénie de plus de 7 jours ou $< 100/\text{mm}^3$)(5). Les antifongiques azolés sont les plus utilisés dans cette indication ; le posaconazole est recommandé en première intention en prévention primaire des IFI(15).

Pour les patients traités pour une hémopathie myéloïde par association venetoclax et azacytidine, une prophylaxie peut se discuter(16,17). Elle n'est pas systématiquement proposée au CHU de Lille. En cas d'utilisation de posaconazole, il faut prendre en considération les interactions médicamenteuses avec le venetoclax.

Concernant la prophylaxie primaire de la pneumocystose, la molécule la plus utilisée est le cotrimoxazole. L'ECIL (18) a permis une mise à jour des recommandations encadrant cette prévention (figure 1).

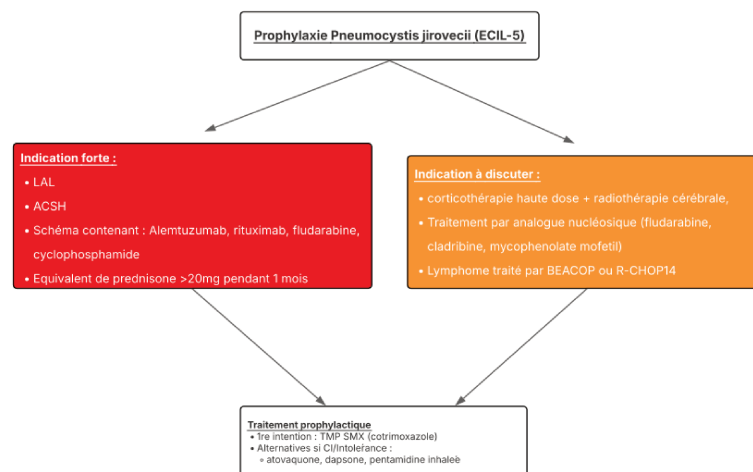


Figure 1: Indication de la prophylaxie primaire de la pneumocystose selon ECIL

Les fluoroquinolones peuvent être utilisées en prophylaxie des infections bactériennes. Les recommandations américaines conseillent leur utilisation uniquement chez les patients identifiés à haut risque de NF (ayant reçu une chimiothérapie intensive susceptible d'entraîner une neutropénie $\leq 100/\text{mm}^3$ ou ≥ 7 jours) pendant les périodes de neutropénie. Cette approche n'est plus conseillée par les recommandations de l'ESMO et l'ECIL, car elle est associée à l'émergence de souches résistantes (4,19) parmi d'autres effets secondaires. Elle n'est pas pratiquée au CHU de Lille.

La prophylaxie par aciclovir ou valaciclovir de la réactivation herpétique (HSV) est recommandée pour les patients séropositifs recevant des chimiothérapies intensives comme définies ci-dessus (6). Cette pratique fait partie de la prise en charge standard de tous les patients recevant une chimiothérapie pour une hémopathie maligne (20). Le risque est majeur chez les patients recevant un traitement entraînant une lymphodéplétion T – $CD4 < 50/mm^3$, mais la neutropénie prolongée est également décrite comme un facteur de risque (21,22). Les primo-infections sont rares (21).

La prophylaxie du zona (VZV) est recommandée par l'ASCO, chez la même population de patients, en cas d'antécédent de varicelle. On note une majoration du risque de zona chez les patients présentant un syndrome lymphoprolifératif (SLP), plus particulièrement en cas de LLC (jusqu'à 25 %) ou de myélome multiple (jusqu'à 10–15 %) sans prophylaxie(20,22). Les réactivations du VZV n'ont pas d'incidence décrite sur la mortalité des patients d'oncohématologie, mais elles peuvent entraîner une altération de la qualité de vie (algie post-zostérienne, cicatrices). Les traitements utilisés sont l'aciclovir ou le valaciclovir.

L'infection à cytomégalo virus (CMV) reste une complication majeure après ACSI, particulièrement chez les receveurs avec sérologie CMV positive ou en situation de donneur séropositif et de receveur séronégatif. Le CMV est associé à une morbidité importante (pneumopathies, atteintes digestives, rétinopathies) et à une augmentation de la mortalité post-greffe(23). Historiquement, la stratégie de prévention reposait sur le traitement préemptif, basé sur une surveillance régulière de la virémie par PCR et l'instauration d'un antiviral (ganciclovir, foscarnet) en cas de positivité au-delà d'un seuil défini.

Actuellement, l'approche de la prophylaxie universelle s'est développée grâce à l'introduction du letermovir, inhibiteur de la terminase du CMV(24). Un essai de phase III a évalué son efficacité en prophylaxie chez des receveurs CMV-séropositifs ACSH. L'incidence des infections csCMVi à la semaine 24 était significativement inférieure dans le groupe letermovir comparativement au placebo (11 % vs 37 %, $p < 0,001$). Une tendance favorable sur la survie globale à la semaine 48 a également été observée (84 % vs 78 %, $p = 0,03$)(25).

Ces résultats ont conduit à développer des stratégies de prophylaxie adaptées au profil de risque(tableau 2 ; 20,22). Au CHU de Lille le traitement est désormais recommandé chez les patients à risque et à discuter en cas de risque intermédiaire haut (tableau 2).

Facteur de risque	(points)	Faible risque 0 – 5 Risque intermédiaire-faible 6 – 10 Risque intermédiaire-élevé 11 – 15 Haut risque ≥ 16
Donneur CMV-séropositif (D ⁺)	3	
Donneur non apparenté (HLA 10/10)	5	
Conditionnement myéloablatif (MAC)	2	
Irradiation corporelle totale (TBI)	3	
Anti-thymocyte globuline (ATG)	4	
Mycophénolate mofétil (MMF)	3	
Score total possible : 0 à 20 points.		Tableau 2. Stratification du risque de csCMVi

Tableau tiré de Beauvais et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. *Bone Marrow Transplant.* juin 2021;56(6):1305-15.

En pratique, les recommandations récentes privilégient donc le letermovir en prophylaxie universelle chez les patients à haut risque d'infection à CMV, associé à une surveillance virologique rapprochée, afin de prévenir les échappements et les infections tardives après arrêt du traitement.

2) Stratification du risque

Évaluer le risque d'évolution défavorable d'une neutropénie est une démarche importante car elle permet de conditionner la prise en charge. Le score MASCC

(Multinational association for supportive care in cancer risk index) (tableau 2) permet de stratifier ce risque et de décider d'une prise en charge ambulatoire ou en hospitalisation. En cas de score > 21 le risque est considéré comme faible, une prise en charge ambulatoire peut être proposée au patient.

Tableau 3 : Score MASCC identifiant les patients faible risque lors des neutropénies fébrile

Caractéristiques	Poids
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Absence d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg)	5
Absence de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés	3
Patient non hospitalisé	3
Âge < 60 ans	2

Tableau tiré de Klastersky J, et al. Management of febrile neutropenia in hematologic malignancies: MASCC risk index. Support Care Cancer. 2000;8:468–477.

Il existe de nombreux facteurs associés à une évolution défavorable de la neutropénie fébrile, ils sont résumés de manière non exhaustive dans le tableau 3.

Catégorie	Facteurs de risque
Terrain	- Age ≥ 65ans - Comorbidité (BPCO, IRC, diabète) - Antécédent de Bactériémie < 3 mois - Maladie hématologie active ou réfractaire - Leucémie aiguë
Lié aux traitements	- Chimiothérapie intensive (induction/ consolidation LA ; conditionnement pré allogreffe) - Corticothérapie prolongée - Anticorps antiCD20
Clinique	- PAS < 90 mmHg - Fièvre persistante >48h - Tachypnée > 22 cycles/min - Confusion
Biologique	- Neutropénie <100 mm³ - Neutropénie ≥7-10 jours
Germe	- Germes résistants - Infection à Pseudomonas - Infection fongique

Tableau 4. Facteur de risque d'infection grave en cas de neutropénie fébrile

3) Démarche diagnostique intrahospitalière :

Les patients présentant un épisode de NF doivent bénéficier d'un examen clinique complet, incluant : inspection des voies veineuses en place, recherche d'un point d'appel clinique (cutané, respiratoire, digestif, ORL, urinaire...) et recherche de signes d'instabilité hémodynamique (4,27).

Deux séries d'hémocultures sont systématiquement recommandées; tout cathéter à demeure doit faire l'objet d'un prélèvement associé à un prélèvement périphérique ; en cas de bactériémie, le différentiel de pousse pourra permettre d'identifier le point de départ (5).

La réalisation, en première intention, d'autres examens complémentaires (ECBU, coproculture, PCR virale, examen morphologique...) sera guidée par la présence d'une symptomatologie clinique (4,5). L'ECIL-10 recommande la recherche par PCR du virus SARS-CoV2 nasopharyngée, associée à une PCR multiplex en cas de symptomatologie évocatrice d'un point d'appel respiratoire ou oropharyngé.

Chez les patients à haut risque (neutropénie ≥ 7 jours ou $\leq 100/\text{mm}^3$), en cas de persistance de la fièvre $> 3-7$ jours après l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, il est recommandé de rechercher des arguments en faveur d'une IFI, notamment une aspergillose. Il est donc recommandé de doser les marqueurs fongiques et de réaliser un scanner thoracique à la recherche d'arguments pour une pneumopathie d'allure fongique. En cas de scanner évocateur, la réalisation d'un LBA (lavage broncho-alvéolaire) doit être effectuée si cela est possible(4,5).

4) Démarche thérapeutique intra-hospitalière :

Actuellement, la prise en charge empirique des neutropénies fébriles hospitalisées repose sur l'utilisation de bêta-lactamines à large spectre avec une activité anti-pseudomonas en monothérapie, en l'absence de signes de gravité(4,5,28,29). Les recommandations. Pour les patients sans antécédent notable présentant un premier épisode fébrile à moins de 7 jours d'hospitalisation, il est dérogé à l'emploi

d'une molécule active sur *Pseudomonas* en utilisant le céfotaxime. Les carbapénèmes, imipénème et surtout méropénème, ne sont pas recommandés dans notre établissement en première ligne hormis la conjonction d'une forme grave (sepsis ou choc septique) et d'un portage connu dans les 12 mois de BLSE, accompagné d'une désescalade, généralement dans les 72 h.

Au même titre que l'ECIL (29) nous n'utilisons pas d'adjonction systématique d'aminoside, excepté pour les formes graves, ou en cas de portage d'une souche de BGN particulièrement résistante. L'objectif est alors essentiellement d'augmenter la probabilité d'avoir au moins une molécule active, et cette association dure rarement plus d'un ou deux jours.

Une molécule active sur les CGP n'est recommandée qu'en cas de point d'appel cutané, dont les infections de cathéter.

La persistance d'une fièvre isolée >48-72h sans aggravation clinique est définie comme une fièvre stable. Elle n'est pas un argument justifiant la modification de la bêta-lactamine, hormis si *P. aeruginosa* n'était pas initialement couvert d'après l'EORTC et la SPILF.

En cas de neutropénie prolongée, si l'hyperthermie persiste malgré une antibiothérapie probabiliste à large spectre, une infection fongique invasive doit être éliminée. On réalise pour cela un scanner thoracique et un dosage des marqueurs fongiques. Si le scanner ne peut être réalisé le jour même, il est mis en place un traitement antifongique curatif, qui sera arrêté ou poursuivi selon le résultat de scanner.

Chez les patients couverts par une prophylaxie azolée, à taux sérique efficace, l'amphotéricine B est utilisée en première intention, pour couvrir le risque de résistance aux azolés ; les échinocandines constituent une alternative, notamment en cas de suspicion de candidose invasive. En l'absence de chimioprophylaxie efficace, le voriconazole est privilégié.

Justification de l'étude :

On ne dispose pas de données récentes sur l'épidémiologie des neutropénies fébriles.

Or, il y a eu de profonds changements concernant le diagnostic et la thérapeutique

Sur le plan diagnostique, on dispose de nouveaux outils, en particulier moléculaires laissant espérer de meilleurs taux de documentation. Sur le plan thérapeutique, on note également une évolution avec de nouveaux traitements (CAR-T cells, bispécifiques, thérapies ciblées...) pouvant modifier l'éventail des pathogènes.

Enfin, il y a eu de profonds changements sur la sensibilité des pathogènes avec la diffusion de souches résistantes aux antimicrobiens.

Il semble donc indispensable, pour adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, de disposer d'une photographie récente des causes de NF, et de l'épidémiologie microbienne dans le service d'oncohématologie au CHU de Lille.

L'étude aura pour autres objectifs d'analyser la prise en charge des neutropénie fébrile à l'hôpital concernant les prophylaxies, les explorations complémentaires, et la prise en charge thérapeutique.

Enfin nous souhaiterions étudier les facteurs associés à une mauvaise évolution de la neutropénie fébrile (hospitalisation en réanimation ou décès).

Matériel et méthode

Type d'étude

L'étude réalisée est rétrospective, observationnelle, descriptive et monocentrique. Elle a été conduite, sur les patients ayant une hémopathie maligne active, hospitalisés dans le service de Maladie du sang et infectiologie du CHU de Lille. Les patients inclus ont présenté un épisode de neutropénie fébrile entre novembre 2024 et février 2025.

Population d'étude

Les patients de plus de 18 ans ayant présenté une neutropénie fébrile entre novembre 2024 et février 2025 étaient inclus.

La définition de NF retenue était une fièvre $> 38,3^{\circ}$ ou $>38^{\circ}$ soutenue (2 mesures à plus d'une heure d'intervalle) chez un patient présentant un taux de PNN $<500/\text{mm}^3$ ou avec une chute prévisible $<500/\text{mm}^3$ attendue dans les 48h (4). Seuls les patients présentant des neutropénies postérieures à l'introduction de traitement à visée onco-hématologique étaient retenus, quelle que soit l'hémopathie maligne présentée ; ainsi un épisode de neutropénie fébrile survenant dans un contexte de cytopénie uniquement imputable à l'infiltration médullaire d'une hémopathie encore naïve de traitement n'était pas recensé dans l'étude.

Le sepsis était défini comme une infection associée à un score dit « quick sepsis » ≥ 2 items parmi : Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg, fréquence respiratoire ≥ 22 cycles par minute et confusion liée à l'infection.

Un choc septique était défini comme un sepsis nécessitant des drogues vasopressives pour maintenir une PAM $\geq$ 65 mmHg associé à des lactates > 2 mmol/l (18 mg/dl) malgré un remplissage adéquat.

Les patients non inclus étaient ceux qui s'opposaient à l'utilisation de leurs données, non hospitalisés en hématologie, les patients sous tutelle ou curatelle. Les patients présentant une neutropénie afebrile avec des arguments cliniques ou biologiques en faveur d'une infection n'étaient pas inclus.

Définitions

Les bactériémies/fongémies étaient définies comme l'isolement d'un pathogène respectivement bactérien ou un fongémie d'une hémoculture. Les espèces considérées comme contaminants, n'étaient prises en compte que si la même souche poussait sur 2 séries prélevées en périphérie sur 2 temps différents, ou sur une simultanément sur une série sur voie périphérique et une autre par le cathéter(30).

Une infection urinaire (IU) était définie comme la mise en évidence d'un agent pathogène à la culture d'urines ($\geq$ au seuil significatif) associée à des symptômes urinaires (dysurie, pollakiurie) ou de la fièvre si pas d'autre point d'appel clinique.

Les infections digestives étaient définies comme la présence de signes cliniques évocateurs (diarrhée, douleur abdominale) avec confirmation microbiologique (coproculture, recherche de toxines ou de génomes viraux/bactériens dans les selles).

Les infections respiratoires basses étaient définies comme une fièvre avec documentation microbiologique (PCR nasopharyngée, test antigénique, expectoration, antigénurie ou liquide broncho-alvéolaire) associée à un point d'appel clinique respiratoire mentionné dans le dossier (toux, dyspnée, expectoration, désaturation) et/ou des imageries thoraciques évocatrice d'une infection pulmonaire (radiographie, scanner).

Une infection respiratoire haute (IRH) était définie comme la présence d'une fièvre et de symptômes localisés des voies respiratoires supérieures (rhinorrhée, congestion nasale, odynophagie, toux sèche, otalgie) associés à une documentation microbiologique positive sur un prélèvement nasopharyngé ou oropharyngé (PCR, culture ou test antigénique) mettant en évidence un agent pathogène viral ou bactérien reconnu (*rhinovirus*, *coronavirus*, *influenza*, *Streptococcus pyogenes*, etc.)

Une encéphalite était définie comme la présence de signes neurologiques centraux (troubles de la conscience, convulsions, déficit neurologique focal ou modification du comportement) associés à une inflammation du parenchyme cérébral mise en évidence par imagerie cérébrale (IRM ou scanner) et/ou anomalies du liquide céphalo-rachidien (LCR) (hyperprotéinorachie, pléiocytose).

Le diagnostic microbiologique était confirmé par la détection d'un agent infectieux (bactérien ou viral) dans le LCR ou le sang (culture, PCR ou sérologie spécifique).

Une méningite était définie comme la présence d'une fièvre associée à des signes méningés (céphalée, raideur de nuque, photophobie, nausées ou vomissements) avec anomalies biologiques du LCR (pléiocytose, hyperprotéinorachie, hypoglycorachie selon l'étiologie) et identification microbiologique d'un agent pathogène dans le LCR, le sang ou un autre site par culture ou PCR.

La définition des IFI repose sur les critères établis par le groupe de consensus EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group), révisés en 2020. Trois niveaux de certitude diagnostique sont distingués :

- IFI prouvée : mise en évidence directe du champignon dans un tissu stérile (biopsie, autopsie, hémoculture) associée à des signes histopathologiques d'invasion fongique. Ce niveau de preuve correspond à une documentation microbiologique certaine de l'infection.
- IFI probable : association d'un hôte à risque (neutropénie prolongée, greffe, corticothérapie), d'un syndrome clinique évocateur (atteinte pulmonaire, sinusienne, cutanée...) et d'un argument mycologique indirect (l'antigène galactomannane positif, β -D-glucane, culture ou PCR positive sur un site compatible).
- IFI possible ou suspectée : situation dans laquelle le patient présente un tableau clinique compatible sans confirmation microbiologique ni imagerie spécifique, mais dans un contexte d'immunodépression sévère. Ce niveau, souvent utilisé en pratique, permet d'initier un traitement antifongique empirique en attendant des investigations complémentaires.

Recueil de données

Le recueil était effectué sur un fichier Excel, qui a été anonymisé.

Les informations concernant les antécédents, les thérapeutiques antérieures et le statut de la maladie hématologique, le statut vaccinal (COVID, grippe) étaient issus des courriers disponibles sur le logiciel contenant le dossier médical informatisé (Sillage).

Les données en rapport avec l'épisode de neutropénie fébrile durant l'hospitalisation dans les services de maladies du sang ou d'infectiologie étaient extraites des dossiers médicaux des patients renseigné sur l'application Sillage (donnée biologique, observations, courriers, constante, traitements administrés).

Pour les patients transférés transitoirement en réanimation les données étaient extraites du courrier médical, les constantes et les traitements administrés durant le séjour en réanimation n'étaient accessibles que lorsqu'ils étaient mentionnés dans le compte-rendu de sortie .

Variables étudiées

L'objectif principal de l'étude était la description des caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques des épisodes de NF chimio-induites survenus chez des patients suivis pour une hémopathie maligne.

Les objectifs secondaires étaient :

- ❖ Décrire les caractéristiques des patients hospitalisés pour une NF
- ❖ Décrire les caractéristiques de la neutropénie en cas de NF
- ❖ Décrire la fréquence et la répartition des examens paracliniques réalisés au cours des épisodes d'aplasie fébrile
- ❖ Décrire la fréquence des FOI,
- ❖ Décrire la fréquence fièvre avec point d'appel clinique ou anomalie radiologique évocatrice d'un processus infectieux
- ❖ Décrire la fréquence de documentation biologique
- ❖ Décrire la fréquence d'infection à Gram négatif, Gram positif
- ❖ Décrire la fréquence des IFI
- ❖ Décrire la fréquences des viroses

- ❖ Déterminer la fréquence de certaines complications (hospitalisation en réanimation, décès précoce).
- ❖ Décrire les prises en charge thérapeutiques des neutropénies fébriles en probabiliste et les modalités d'adaptation après documentation
- ❖ Décrire les modalités d'utilisation des antifongiques
- ❖ Rechercher une association entre certaines caractéristiques (type d'hémopathie, traitement antérieur, type de traitement en cours, durée de la neutropénie, germe isolé) et des issues péjoratives (réanimation, décès).

Chaque épisode a été considéré comme un événement indépendant s'il survenait lors d'hospitalisations différentes. La fréquence de récurrence de neutropénie fébrile lors d'une même hospitalisation est également décrite mais seul le premier épisode pendant une phase d'hospitalisation a été inclus..

Le suivi était assuré jusqu'à deux mois après l'épisode de NF, notamment pour déterminer la date de normalisation de la numération sanguine.

Méthodes statistiques :

Un effectif d'au moins 100 événements était attendu.

Une description de l'ensemble de la population et dans chaque groupe a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives.

La comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide d'un test du chi-deux pour les variables qualitatives. Lorsque les conditions de validité du chi-deux n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne $\pm$ écart-type (SD) en cas de distribution normale, et par leur médiane et intervalle interquartile (IQR) en cas de distribution non normale. La normalité des distributions a été testée à l'aide

du test de Shapiro–Wilk. Pour les comparaisons entre plusieurs groupes, un test d’ANOVA a été utilisé en cas de distribution normale et d’homogénéité des variances, et un test de Kruskal–Wallis dans le cas contraire. En cas de différence significative, des comparaisons post-hoc ont été effectuées par test de Student ou par test de Mann–Whitney, avec correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative

L’association entre les différents devenir (décès, passage en réanimation, ou critère composite du décès ou passage en réanimation) et les différentes variables d’intérêt a été étudiée via des modèles de régressions logiques, univariées. Pour les variables explicatives catégorielles, une catégorie de référence a été choisie. Les odds-ratios associés aux autres catégories de la variable par rapport à la catégorie de référence ont été présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%. Pour les variables explicatives continues, l’odds ratio associé à l’augmentation d’une unité de la variable considérée a été estimé et présenté avec son intervalle de confiance à 95%. L’hypothèse de linéarité pour chacune des variables continues a été vérifiée graphiquement. Si cette hypothèse n’avait pas été vérifiée, une catégorisation pertinente de la variable aurait été réalisée.

Le seuil de signification a été fixé à 5% bilatéral pour tous les tests utilisés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 4.3.2.

Aspects éthiques :

Seules les données pertinentes et strictement nécessaires concernant les objectifs de l’étude sont collectées conformément à l’article 13 du Règlement (UE) 2016/679 général sur la protection des données – RGPD.

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » MR-04 relative au traitement des données à caractère personnel dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine (Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018). Le responsable de traitement a signé un engagement de conformité à cette Méthodologie de Référence enregistré sous le n° 2236263 auprès de la CNIL.

L'étude a été approuvée (avis N° 2025_0303) par le Comité d'Ethique en Infectiologie de la Société De Pathologie Infectieuse de Langue Française et du Collège de Maladies Infectieuses et Tropicales (CER-MIT).

Résultats

1) Description de la population

Nous avons identifié 100 épisodes de neutropénie fébrile (NF) survenant chez 91 patients entre le 18/11/2024 et le 28/02/2025. Sept patients ont présenté deux épisodes, et deux patients ont présenté trois épisodes distincts.

Les patients présentant des épisodes récurrents étaient suivis pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en cours de traitement d’induction ou de consolidation, dont deux ont présenté un épisode fébrile durant la chimiothérapie intensive et l’autre au cours de l’allogreffe.

La durée moyenne d’hospitalisation est de 21,4 jours, avec une grande variabilité entre les patients (2 à 82 jours). La médiane était de 18,5 jours [14,75 – 28].

L’âge moyen de la cohorte est de 53,5 ans (extrêmes : 17,3 – 91), et l’âge médian de 56 ans. On note une légère prédominance masculine, avec un sex-ratio de 1,08 (H/F).

CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	
Âge	
Moyen (± SD)	53.53 (±17.26)
Médiane (25% ; 75%)	56 (43 ; 65)
[Min ; Max]	[0 ; 91]
Âge, n (%)	
< 65 ans	73 (73)
≥ 65 ans	27 (27)
Sexe, n (%)	
Homme	52 (52)
Femme	48 (48)
Colonisation, n (%)	
Non	84 (84)
Oui	16 (16)

Tableau 5. Caractéristique épidémiologique des patients

La cohorte comprenait 16 patients colonisés, dont un porteur de deux germes différents. Au total, 17 germes ont été identifiés : 15 BMR et 2 BHRE, tous deux de type EPC NDM.

Parmi les patients colonisés, 13 (82,3%) étaient porteurs d'*Escherichia coli* BLSE, dont un également porteur d'une *Klebsiella* BLSE associée à une EPC NDM. Trois patients étaient porteurs respectivement d'un *Enterobacter* BLSE, *Citrobacter* BLSE et d'une EPC NDM, et un autre d'une *Klebsiella* BLSE.

La pathologie la plus représentée dans la cohorte était la leucémie aiguë, retrouvée chez 49 % des événements, dont 39 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (39 %), 7 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (7 %) et 3 leucémies/lymphomes de Burkitt (3 %). Les autres hémopathies les plus fréquentes étaient le myélome multiple/amylose (22 myélomes, 2 amyloses) et le lymphome, avec respectivement 24 (24 %) et 19 (19 %) patients.

La majorité des patients était en première ligne de traitement (65 %) (tableau 6A).

Les chimiothérapies représentaient 45 % des épisodes de NF de l'échantillon, parmi lesquelles 27 (27 % des patients) étaient des chimiothérapies intensives d'induction, de consolidation ou de rattrapage. L'allogreffe était le second type de traitement le plus fréquent avec 21% de la cohorte. (tableaux 6; figure 2).

RÉPARTITION DES HÉMOPATHIES		TOTAL
Leucémie aiguë		49 (49)
Myélome/ Amylose		24 (24)
Lymphome		19 (19)
SDM		4 (4)
Lymphome lymphoblastique		4 (4)
Autre**		2 (2)
LIGNES		
Traitement antérieur par anti-CD20, n (%)		18 (18)
Traitement antérieur par autogreffe		6 (6)
Traitement antérieur par CAR-T		3 (3)
Traitement antérieur par bispécifique		3 (3)
Traitement antérieur par allogreffe		3 (3)
Ligne en cours		
Count		100
Moyen (± SD)		1.84 (±1.41)
Médiane (25% ; 75%)		1 (1 ; 2)
[Min ; Max]		[1 ; 7]

Type de traitement en cours	
Type de traitement, n (%)	100 (100)
Chimiothérapie	45 (45)
Allogreffe	21 (21)
CAR-T cells	18 (18)
Autogreffe	13 (13)
Thérapie ciblée	2 (2)
Bispécifique**	1 (1)

* Autres hémopathies : une aplasie médullaire, une myélofibrose secondaire

** Teclistamab : anticorps bispécifique BCMA-CD3

Tableau 6A. Caractéristique hématologique des patients

Hémopathie	Chimiothérapie ⁽¹⁾	Chimiothérapie I ⁽²⁾	AGCH	Auto	CAR-T cells	Thérapie ciblée	Bispécifique	Total
LAM	7 ⁽³⁾	19	12	0	0	1 ⁽⁶⁾	0	39
LL	0	2	0	0	0	0	0	2
LAL	0	5	2	0	0	0	0	7
Burkitt	3	0	0	0	0	0	0	3
Lymphome	6	0	2	0	10	1 ⁽⁴⁾	0	19
MM / Amylose	2	0	0	13	8	0	1 ⁽⁴⁾	24
SMD	0	1	3	0	0	0	0	4
Aplasie	0	0	1	0	0	0	0	1
MF	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	18	27	21	13	18	2	1	100

(1) Hors chimiothérapie intensive

(2) Chimiothérapie d'induction / consolidation ou schéma de rattrapage

(3) Vidaza- Venetoclax

(4) Teclistamab

(5) Zanubritunib

(6) RVU120 : inhibiteur sélectif des kinases CDK8 et CDK19 du complexe médiateur transcriptionnel, impliqué dans la régulation de gènes associés à la différenciation et la survie des cellules leucémiques

Tableau 6B. Type de traitements selon hémopathies

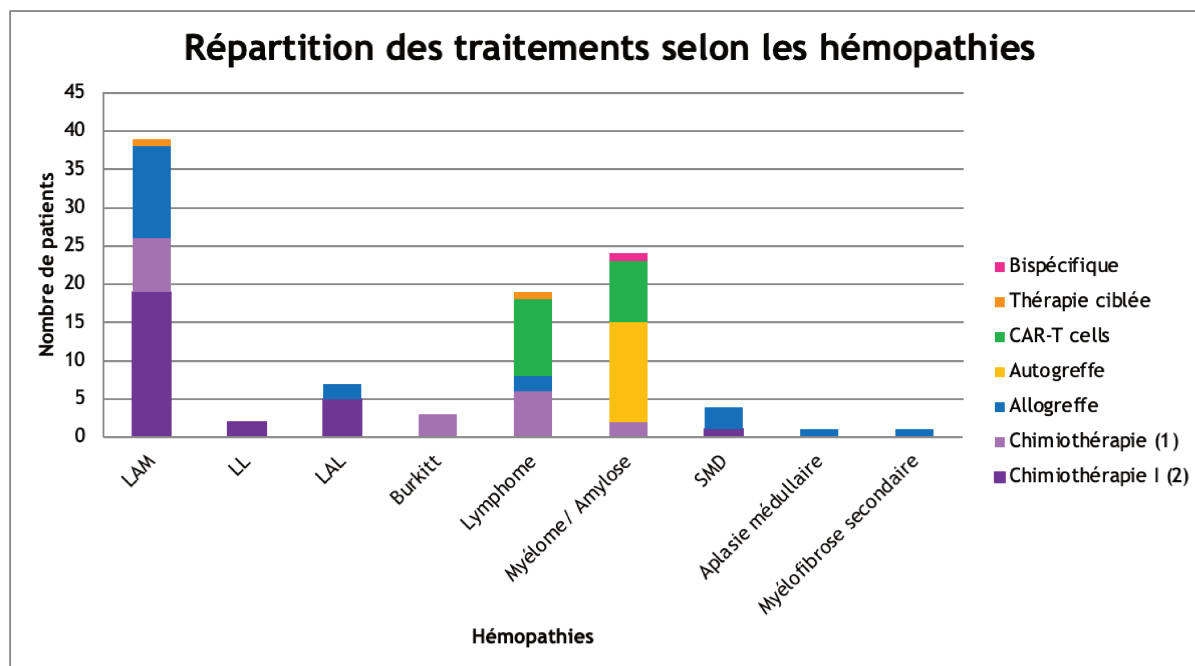


Figure 2. Répartition des traitements par hémopathies

L'ensemble des patients bénéficiait d'une prophylaxie par valaciclovir.

Concernant la chimioprophylaxie de la pneumocystose, 70 % des patients en ont bénéficié. Chez deux patients, la prophylaxie était assurée par atovaquone, en raison d'une intolérance au cotrimoxazole (sans précision). Parmi les 30% de patients n'ayant pas reçu de chimioprophylaxie, 27 étaient en cours de traitement par chimiothérapie pour une leucémie aiguë, deux pour un lymphome lymphoblastique et un pour un syndrome myélodysplasique (SMD).

Dans le cas des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), la chimioprophylaxie contre la pneumocystose était prescrite uniquement aux patients ayant des antécédents d'allogreffe ou hospitalisés pour une allogreffe.

La chimioprophylaxie de l'aspergillose concernait 40 patients (40 %), comprenant : tous les patients allogreffés (21 patients) ; toutes les LAM en traitement intensif, sauf un patient ayant refusé la prophylaxie (17 patients) ; un patient atteint de SMD en traitement intensif. En cas de prophylaxie aspergillaire, le posaconazole était utilisé dans 52,5 % des cas.

La prophylaxie anti-CMV n'était prescrite que chez les patients hospitalisés pour une AGCH, concernant cinq patients (5 %), dont quatre identifiés à risque intermédiaire haut et un à risque élevé avec receveur séropositif.

Un traitement anti-infectieux curatif était en cours chez sept patients (7 %), comprenant :

- trois patients en échec de prise en charge ambulatoire ;
- deux diarrhées non fébriles révélant une infection à *Clostridium difficile* ;
- un cas de gale en cours de traitement ;

- un patient recevant une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam pour une fissure de la poche lors d'une autogreffe.

CHIMIOPROPHYLAXIE	TOTAL
Prophylaxie pneumocystose, n (%)	
Cotrimoxazole	(68)
Non	28 (28)
Atovaquone	2 (2)
Prophylaxie aspergillose, n (%)	
Non	60 (60)
Posaconazole	21 (21)
Voriconazole	10 (10)
Fluconazole	7 (7)
Isavuconazole	2 (2)
Prophylaxie HSV/VZV, n (%)	
Valaciclovir	100 (100)
Prophylaxie CMV, n (%)	
Non	95 (95)
Letermovir	5 (5)
Anti-infectieux curatif	Total
Anti-infectieux curatif en cours, n (%)	
Non	93 (93)
Amoxicilline/acide clavulanique + lévofloxacine	3 (3)
Fidaxomicine	2 (2)
Ivermectine	1 (1)
Pipéracilline tazobactam	1 (1)
Échec d'une prise en charge ambulatoire FN, n (%)	
Oui	3 (3)
Non	97 (97)

Tableau 7. Chimio prophylaxie et anti-infectieux curatif au moment de l'événements fébrile

Le tableau 5 décrit les profils de neutropénie observés au sein de la population étudiée.

La neutropénie de courte durée (< 7 jours) restait relativement peu fréquente (12 %), la majorité des patients présentant des épisodes plus prolongés.

Ainsi, 29 % des patients avaient une neutropénie inférieure à 10 jours, tandis que 39 % présentaient, au contraire, une neutropénie particulièrement longue, supérieure ou égale à 21 jours.

La durée globale de la neutropénie s'établissait autour de 2,5 semaines, avec une médiane de 18 jours (IQR : 8–24) et une moyenne de 18,2 jours.

La dispersion était toutefois importante, allant de 2 jours seulement jusqu'à des durées extrêmes de 91 jours.

Dix-huit patients présentaient encore une neutropénie persistante au moment du suivi, ce qui explique la présence de valeurs manquantes.

VARIABLE	TOTAL
PNN J1 fièvre, n (%)	
<500	77 (77)
500-1000	18 (18)
1000-1500	3 (3)
>1500	2 (2)
Nadir PNN (mm3), n (%)	
<500	90 (90)
500-1000	10 (10)
Neutropénie <7j, n (%)	
Oui	12 (12)
Non	88 (88)
Neutropénie <10j, n (%)	
Oui	29 (29)
Non	71 (71)
Neutropénie ≥ 21 j, n (%)	
Oui	39 (39)
Non	61 (61)
Durée de la neutropénie globale	
Count	92
Moyen (± SD)	18.19 (±13.66)
Médiane (25% ; 75%)	18(8 ; 24)
[Min ; Max]	[2 ; 91]
Missing Values*	9

*Persistance de la neutropénie au long cours à fin du suivi

Tableau 8. Caractéristique de la neutropénie

La durée médiane de la neutropénie était significativement plus longue après allogreffe qu'après autogreffe ($p < 0,001$), CAR-T cells ($p < 0,001$) et chimiothérapie standard ($p = 0,040$).

De même, la chimiothérapie intensive était associée à une neutropénie significativement plus prolongée, comparée à l'autogreffe ($p < 0,001$), aux CAR-T cells ($p = 0,005$) et à la chimiothérapie standard ($p = 0,046$).

En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre autogreffe et

CAR-T cells, entre autogreffe et chimiothérapie standard, ni entre CAR-T cells et chimiothérapie standard.

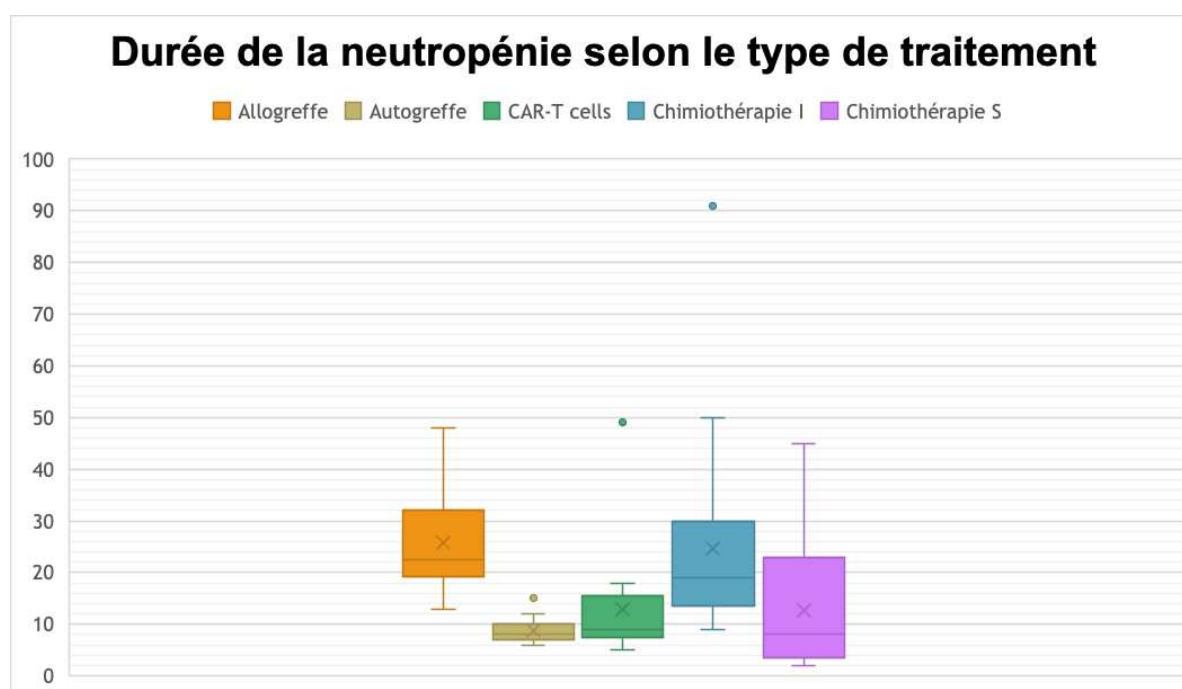


Figure 3. Durée de la neutropénie selon le type de traitement

Ces résultats mettent en évidence que les traitements les plus intensifs (allogreffe, chimiothérapie intensive) induisent des neutropénies significativement plus longues, tandis que les approches moins intensives (autogreffe, CAR-T, chimiothérapie standard) entraînent des durées plus courtes, globalement comparables entre elles.

2) Description de la prise en charge diagnostique

Un patient de la cohorte a refusé l'ensemble des examens complémentaires proposés.

Des hémocultures étaient systématiquement indiquées lors d'un épisode de NF et ont été réalisées dans 99 événements fébriles (99 %), un patient ayant refusé l'examen.

Un ECBU a également été quasi systématiquement réalisé (96 % des événements), à l'exception de quatre patients (4 %), dont un ayant refusé l'examen.

Des PCR nasopharyngées (COVID seul, *triplex* ou *multiplex*) ont été effectuées dans 87 % des cas, un patient ayant refusé l'examen.

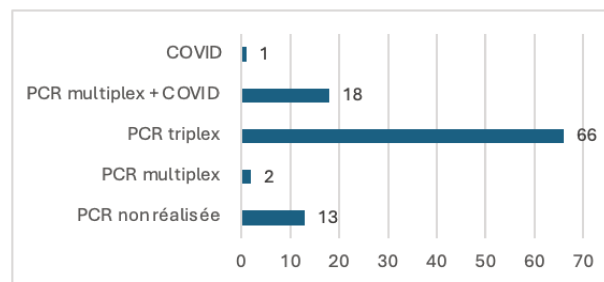


Figure 4. Réalisation de PCR nasopharyngée lors des épisodes de neutropénie fébrile

Une coproculture a été réalisée dans 15 % des événements fébriles de la cohorte.

Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été effectué dans 5 % des épisodes.

Le marqueur fongique le plus fréquemment réalisé était le galactomannane, utilisé pour la détection de l'aspergillose invasive ; il a été effectué dans 48 % des événements fébriles. Les β -D-glucanes ont été dosés dans 38 % des cas, et le sérodiagnostic candidosique dans 13 %.

L'examen d'imagerie le plus souvent réalisé était la radiographie thoracique (92 %) — un patient ayant refusé l'examen —, suivie du scanner thoracique (26 %) et du scanner abdominopelvien (16 %).

VARIABLE	TOTAL
Hémoculture, n (%)	99 (99)
ECBU, n (%)	96 (96)
Radio-thorax, n (%)	92 (92)
PCR nasopharyngée, n (%)	87 (87)
Galactomannane, n (%)	48 (48)
BDG, n (%)	38(38)
TDM thoracique, n (%)	26 (26)
TDM abdomino-pelvien, n (%)	16 (16)
Coproculture, n (%)	15 (15)
Sérologie candida, n (%)	13 (13)
LBA, n (%)	5 (5)
Autres examens paracliniques, n (%)	
Ponction lombaire	4 (4)
TDM cérébral, n (%)	3 (3)
Echographie transthoracique	3 (3)
IRM cérébrale	2 (2)
PCR mucorales	2 (2)
Antigénurie pneumocoque	1 (1)
LROP	1 (1)
Echo-doppler Picc-Line	1 (1)
Ponction péricardique	1 (1)
TEP scanner	1 (1)
PCR nasale M. pneumoniae	1 (1)
TDM des sinus	1 (1)
TDM cervico-faciale	1 (1)

Tableau 9. Examens paracliniques réalisés

3) Description de la prise en charge thérapeutique

Une antibiothérapie probabiliste initiale par voie intraveineuse a été administrée à 98 % des patients ; 2 % ont bénéficié d'un traitement per os (amoxicilline-acide clavulanique et lévofloxacine).

Pour l'ensemble des patients, le schéma thérapeutique comprenait un antibiotique de la famille des β -lactamines.

Le plus utilisé était l'association pipéracilline-tazobactam (59 %), suivie du céfépime (35 %), de l'association amoxicilline-acide clavulanique (3 %), du céfotaxime (2 %) et enfin du méropénème (1 %).

L'adjonction d'un aminoside à l'antibiothérapie initiale concernait 27 % des cas ; pour 2 % des patients, l'aminoside était ajouté secondairement.

Dans tous les cas, il s'agissait d'amikacine. La quasi totalité répondait aux indications protocolisées (41,4 %), ou a une instabilité hémodynamique (31 %).

Les autres bithérapies initiales étaient rares (9 %). Les plus fréquentes associaient amoxicilline-acide clavulanique et lévofloxacine (3 %) ou pipéracilline-tazobactam et daptomycine (3 %). L'ajout de daptomycine à l'antibiothérapie probabiliste était motivé par la présence d'un point d'appel cutané.

En l'absence de documentation microbiologique, le traitement initial a été modifié dans 15 % des épisodes de NF.

Certains cas correspondaient à une indication prévue par le guide local de prise en charge, notamment en cas d'instabilité hémodynamique (29,2 %) ou après identification d'un point d'appel clinique justifiant l'adjonction d'un antibiotique afin d'élargir le spectre antimicrobien (12,5 %). Deux patients ont présenté des réactions allergiques, et un relais per os a été réalisé dans un contexte de sortie contre avis médical.

Dans un cas sur deux, la modification était effectuée en dehors des recommandations, pour une fièvre stable (définie par une persistance de la fièvre > 48–72 h sans aggravation clinique), ce qui ne constitue pas une indication au changement de l'antibiothérapie probabiliste .

La durée moyenne de l'antibiothérapie de première ligne en l'absence de modification vers une seconde ligne était de 6,8 jours ($\pm 2,9$) en cas d'absence de documentation bactérienne, et de 5,9 jours ($\pm 2,9$) en cas de documentation positive. La durée moyenne globale de l'antibiothérapie probabiliste en cas de modification vers une seconde ligne était de 11,1 jours ($\pm 8,8$) en cas de documentation bactérienne et 13,3 jours ($\pm 6,2$) en son absence.

VARIABLE	TOTAL
Régime thérapeutique initial probabiliste, n (%)	100 (100)
Pipéracilline-tazobactam	56 (56)
Céfépime	33 (33)
Amoxicilline-acide clavulanique et Levofloxacine	3 (3)
Céfépime et metronidazole	2 (2)
Tazocilline et Daptomycine	3 (3)
Céfotaxime	1 (1)
Céfotaxime et Daptomycine	1 (1)
Méropénem	1 (1)
Blactamine probabiliste initiale (monothérapie ou association)	100
Pipéracilline-tazobactam	59 (59)
Céfépime	35 (35)
Cefotaxime	2 (2)
Amoxicilline-acide clavulanique	3 (3)
Meropenem	1 (1)
Modification de l'antibiothérapie probabiliste hors documentatin, n (%)	100 (100)
Non	76 (76)
Oui	24 (24)
Cause de modification, n (%)	24 (100)
Persistance de la fièvre	12 (50)
Instabilité hémodynamique	7 (29,17)
Point d'appel clinique	3 (12,5)
Réaction allergique	2 (8,33)
Sortie contre avis médical	1 (4,17)
Régime thérapeutique de 2nde ligne probabiliste, n (%)	24(100)
Méropénem	11 (45,83)
Céfépime	5 (20,83)
Pipéracilline-tazobactam	3 (12,5)
Ajout Daptomycine	2 (8,33)
Ajout Métronidazole	1 (4,17)
Amoxicilline-acide clavulanique	1 (4,17)
Blactamine de 2^{ème} ligne (monothérapie ou association) n (%)	24
Meropenem	12 (50)
Cefepime	5 (20,83)
Pipéracilline-tazobactam	3 (12,5)
Amoxicilline-acide clavulanique	1 (4,17)
Aminoside n (%)	29 (29)
Jour 1 fièvre	27 (27)
Adjonction secondaire	2 (2)
Indication aminoside, n (%)	29 (100)
Prévu dans le protocole	12 (41,38)
Instabilité hémodynamique	9 (31,03)
BGN sur les hémocultures	5 (17,24)
Prévu dans le protocole en 2 ^{ème} ligne	2 (6,9)
Non renseigné	1 (3,45)

* traitement arrêté en réanimation, date non mentionnée dans le courrier

Tableau 10. Modalité de prescription de l'antibiothérapie avant identification ou documentation

Concernant l'adaptation de l'antibiothérapie, 40 % des épisodes étaient associés à une infection documentée, parfois avec plusieurs sites de documentation. On retrouvait 30 % de bactériémies, 14 % d'infections urinaires et 1 % de pneumopathies bactériennes.

En cas de bactériémie, l'attitude thérapeutique après appel du laboratoire pour identification sur les hémocultures est présentée dans le tableau 9. Le laboratoire de microbiologie a notifié au service de maladies du sang la positivité d'une hémoculture dans 20 % des cas.

Le type de germe le plus fréquemment isolé était : un cocci à Gram positif (CGP) dans 55 % des cas, un bacille à Gram négatif (BGN) dans 35 % des cas, et une association CGP + BGN dans 10 % des cas.

En cas d'identification positive, et dans l'attente de l'antibiogramme, 50 % des patients ont reçu un traitement anti-CGP, le plus souvent par daptomycine (en présence d'un CGP identifié à l'hémoculture), et 5 % (un patient) par vancomycine en raison d'une allergie documentée à la daptomycine.

Par ailleurs, 25 % des patients ont reçu de l'amikacine à visée anti-BGN. Aucune modification de traitement n'a été effectuée après l'appel du laboratoire dans 20 % des cas.

VARIABLE	TOTAL
Examen direct n(%)	100 (100)
Absence de bactériémie	70 (70)
Appel du laboratoire avec identification	20 (20)
Bactériémie sans appel pour l'identification	10 (10)
Germe identifié n(%)	
CGP	11 (55)
BGN	7 (35)
BGN et CGP	2 (10)
Antibiothérapie ajoutée après identification, n (%)	20 (20)
Daptomycine	10 (50)
Amikacine	5 (25)
Aucun	4 (20)
Vancomycine	1 (5)

Tableau 11. Examen direct et adaptation thérapeutique

Concernant les infections bactériennes documentées (40 %), l'antibiothérapie probabiliste à large spectre était active sur le germe identifié dans 37 cas (92,5 %).

Une modification du traitement initial a été réalisée après réception de l'antibiogramme chez 21 patients (52,5 %), répartie comme suit :

- 7 cas (17,5 %) : réduction du spectre et ciblage du germe, avec utilisation du céfotaxime dans six cas et de la ceftriaxone dans un cas, malgré une sensibilité à l'amoxicilline dans 6/7 cas (85,7 %) ;
- 7 cas (17,5 %) : réduction du spectre vers une antibiothérapie orale ciblée, par amoxicilline–acide clavulanique (4 cas), amoxicilline (2 cas) ou lévofloxacine (1 cas).
- 5 cas (12,5 %) : arrêt de la bithérapie (dont quatre arrêts de daptomycine et un arrêt de vancomycine) sans réduction du spectre anti BGN;
- 2 cas (5 %) : arrêt de la bithérapie associé à une réduction du spectre (arrêt de la daptomycine avec relais par céfazoline pour un patient, et par oxacilline pour l'autre, afin d'ajuster au spectre strict du germe documenté) ;

Dans 16 épisodes (39 %), bien qu'une adaptation eût été possible afin de réduire le spectre en ciblant le germe isolé, l'antibiothérapie à large spectre a été maintenue inchangée.

Parmi ces cas, trois (7,5 %) concernaient des patients en choc septique ; pour les autres, aucune justification n'était retrouvée dans le dossier médical.

En cas d'antibiothérapie probabiliste initialement inactive sur le germe identifié (7,5 %), une adaptation ciblée selon l'antibiogramme a été systématiquement réalisée.

Concernant les traitements antifongiques probabilistes (tableau 12), ils étaient prescrits dans 14 % des cas. Le plus fréquemment utilisé était l'amphotéricine B (64,2 %), suivie de la caspofungine et de l'isavuconazole (14,3 %chacun). La durée médiane du traitement était de cinq jours.

Les causes les plus fréquentes d'arrêt étaient :la négativité du scanner thoracique, ne retrouvant pas d'arguments en faveur d'une pneumopathie d'allure fongique (42,8 %) et le relais vers un autre antifongique (42,8 %).

Les relais thérapeutiques concernaient, dans la moitié des cas, des patients présentant un scanner évocateur d'infection fongique mais un LBA et des marqueurs sanguins négatifs , correspondant à une aspergillose possible.

Par ailleurs, 14,3 % des patients sous antifongique probabiliste ont eu un relais vers la caspofungine (candidose hépatosplénique probable, candidémie) ou et 28,6% vers le voriconazole (aspergillose probable).

VARIABLE	TOTAL
Ajout antifongique, n (%)	
Non	86 (86)
Oui	14 (14)
Antifongique prescrit n (%)	14 (100)
Amphotéricine B	9 (64,28)
Caspofungine	2 (14,3)
Isavuconazole	2 (14,3)
Voriconazole	1 (7,1)
Durée	
Count	14
Moyen (± SD)	4.73 (±2.72)
Médiane (25% ; 75%)	5 (2.5 ; 7)
[Min ; Max]	[1 ; 8]
Missing Values*	1
Cause arrêt antifongique, n (%)	14(100)
TDM négatif	6 (42,85)
Relai per os	4 (28,57)
Relai Caspofungine	2 (14,28)
LBA négatif	1 (7,14)
Décès	1 (7,14)
* Initiation et/ou arrêt en réanimation, durée non mentionnée sur courrier	

Tableau 12. Modalité de prescription des antifongiques probabiliste

4) Documentation des évènements fébriles

Dans la cohorte étudiée, la documentation microbiologique représentait 52 % des cas, dont 4 co-infections (3 IFI - bactériémie et une virose - bactériémie) .

Il s'agissait majoritairement de documentations bactériennes (40 %), suivies d'infections virales (12 %) et d'infections fongiques invasives (IFI) (3 %), dont deux probables et une prouvée.

Une documentation clinique était présente dans 29 % des épisodes, dont 22 % associée à une documentation biologique (un cas sur deux correspondant à une bactériémie) et 7 % à un point d'appel clinique sans documentation microbiologique.

Un aspect radiologique compatible avec un foyer infectieux profond, sans documentation ou point d'appel clinique, était observé dans 2 % des cas (pneumopathie d'allure fongique et néphrite).

Les tableaux 13 et 18 récapitulent la documentation microbiologique globale des épisodes fébriles.

VARIABLE	TOTAL
Documentation biologique, n (%)	100 (100)
Non	48 (48)
Hémocultures	20 (20)
PCR nasopharyngée	9 (9)
ECBU	8 (8)
Hémoculture et ECBU	6 (6)
Hémoculture et Coproculture	2 (2)
Hémoculture et LBA	1 (1)
Hémoculture et PCR nasopharyngée	1 (1)
PCR nasopharyngée et ponction lombaire	1 (1)
PCR nasopharyngée et LBA	1 (1)
Coproculture	1 (1)
LROP	1 (1)
Antigénurie pneumocoque	1 (1)
Documentation biologique : Hémoculture, n (%)	
Absence de bactériémie	69 (69)
Bactériémie	29 (29)
Bactériémie et fongémie	1 (1)
Non réalisé	1 (1)
Documentation biologique : ECBU, n (%)	

Absence d'infection urinaire	82 (82)
Infection urinaire	14 (14)
Non réalisé	4 (4)
Documentation biologique : PCR nasopharyngée, n (%)	
Négative	75 (75)
Non réalisée	13 (13)
Oui	12 (12)

Tableau 13. Documentation des événements fébriles

Infection bactérienne

Il s'agissait principalement de bactériémies, représentant 30 % des épisodes fébriles.

Parmi les 30 patients présentant des hémocultures positives, huit présentaient une bactériémie à germes multiples, et une patiente présentait une bactériémie à *Escherichia coli* associée à une candidémie.

Parmi les 22 épisodes de bactériémies monomicrobiennes, 9 (40,9 %) étaient dues à des germes à Gram positif et 13 (59,1 %) à des Gram négatif. Les Gram négatifs étaient dominés par les entérobactéries, principalement *E. coli* et *K. pneumoniae*.

Du côté des Gram positifs, les staphylocoques à coagulase négative (SCN) représentaient la majorité, suivis des streptocoques oraux (*S. mitis*, *S. oralis*) et d'un cas de *S. aureus* sensible à la méthicilline (SAMS).

Type de germe	Principaux germes isolés
Gram positif (n = 9)	<i>Staphylocoques à coagulase négative (SGN)</i> : 4
	<i>Streptococcus mitis</i> : 2
	<i>Streptococcus oralis</i> : 1
	<i>Staphylococcus aureus</i> (SAMS) : 1
	<i>Rothia mucilaginosa</i> : 1
Gram négatif (n = 13)	<i>Escherichia coli</i> : 8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> : 4
	<i>Enterobacter kobei</i> : 1
Tableau 14.A : Repartition dans les bactériémies monobactériennes	

Huit épisodes de bactériémies polymicrobiennes ont été recensés.

La majorité (6 cas, soit 75 %) comportaient au moins un germe à Gram négatif, dominés par les entérobactéries (*E. coli*, *S. marcescens*, *C. koserii*) et *P. aeruginosa*.

Cinq cas (62,5 %) impliquaient des staphylocoques, dont trois staphylocoques à coagulase négative (SCN) et deux *S. aureus* (SARM et SAMS).

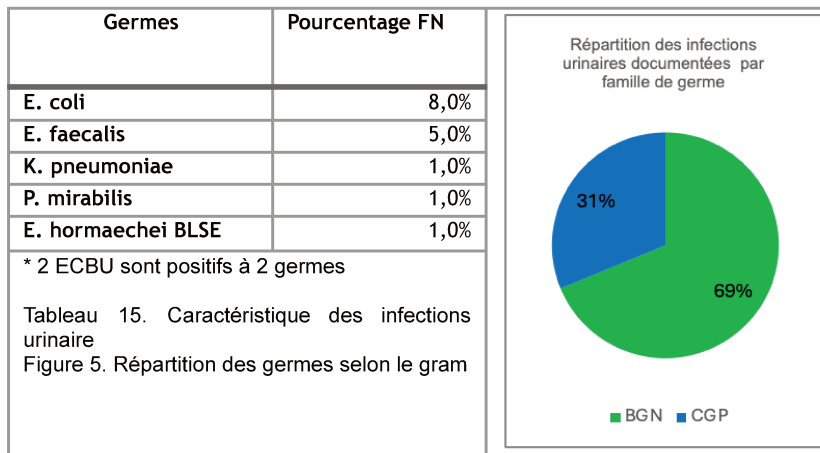
Deux cas (25 %) comportaient des anaérobies à Gram négatif (*F. nucleatum*, *L. trevisanii*).

Germes isolés dans les bactériémies polymicrobiennes
<i>C. jejuni</i> ; <i>S. epidermidis</i>
<i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i> ; <i>C. koserii</i>
<i>E. coli</i> ; <i>S. mitis</i>
<i>E. coli</i> ; <i>S. mitis</i>
<i>S. aureus</i> (SAMS) ; <i>F. nucleatum</i> ; <i>L. trevisanii</i>
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (SARM)
<i>S. epidermidis</i> ; <i>S. capitis</i>
<i>S. haemolyticus</i> ; <i>E. faecium</i>
tableau 14 B : Répartition des bactériémies polymicrobiennes

L'ECBU revenait positif pour 14% des épisodes de NF ; on retrouvait des germes multiples sur l'ECBU pour 2 cas, on identifie donc 16 germes différents. Il y avait parmi les germes 11 BGN et 5 CGP.

L'unique infection à BLSE correspondait à une IU à *Enterobacter hormaechei* BLSE.

Il n'y a pas eu d'infection à BHR.



Une pneumopathie franche lobaire aiguë a été observée, avec une radiographie thoracique évocatrice et une antigénurie pneumococcique positive.

La coproculture a identifié *Campylobacter jejuni* dans 1 % des épisodes, accompagné d'une bactériémie due au même germe.

Une infection à *Clostridium difficile* était confirmée dans 1 % des épisodes de NF.

Infection virale

Tous les épisodes de FN avec documentation virale présentaient une PCR nasopharyngée positive représentant 12 % des épisodes de NF, incluant 5 pneumopathies COVID, 4 à VRS, 2 grippes A et 1 entérovirus.

La pneumopathie à entérovirus était associée à une ponction lombaire positive pour le même agent avec des signes cliniques d'encéphalite.

Infection fongique

Les infections fongiques invasives (IFI) étaient rares (3 %) et concernaient exclusivement des patients présentant une neutropénie > 21 jours.

Elles comprenaient une IFI prouvée (*candidémie*) et deux IFI probables:

- une aspergillose avec PCR sur LBA positive et scanner thoracique évocateur d'infection fongique ;
- une candidose hépatosplénique avec élévation des marqueurs fongiques et TEP-scanner évocateur.

On notait également une PCR positive sur LROP pour *Pneumocystis jirovecii*, recontrôlée, sans clinique évocatrice, devenue négative à une semaine malgré l'absence de traitement ; le diagnostic n'avait pas été retenu par les praticiens.

Documentation clinique

L'identification clinique d'un point d'appel (figure 4 ; tableau 10) était notifiée dans le dossier pour 29 % des épisodes de NF.

Le point d'appel le plus fréquemment retrouvé était le digestif (35,5 %), suivi du site respiratoire (25,8 %) et du site cutané (19,4 %). Deux patients présentaient un point d'appel clinique mixte, à la fois respiratoire et digestif.

VARIABLE	TOTAL
Points d'appel clinique n (%)	100 (100)
Absent	71(71)
Digestif	9 (9)
Respiratoire	6 (6)
Cutanée	6 (6)
ORL	3 (3)
Neurologique	2 (2)
Digestif et respiratoire	2(2)
Dentaire	1 (1)
Tableau 16. Point d'appel clinique lors d'une NF	

Documentation radiologique

L'identification d'arguments en faveur d'une infection à l'aide d'examens radiologiques (tableau 10) a été possible dans 21 % des épisodes de NF.

Certains patients présentaient des atteintes infectieuses multiples, avec des localisations sur deux sites distincts : deux cas associaient une pneumopathie et une colite, et un cas une pneumopathie et une péricardite.

Le scanner thoracique retrouvait un aspect compatible avec une pneumopathie dans 11 % des cas (5 % sans précision, 6 % d'aspect fongique).

Le scanner abdominal mettait en évidence une colite dans 6 % des cas et une néphrite dans 3 % des épisodes de NF.

On retrouvait également 1 % de pneumopathie franche lobaire aiguë (PFLA) et 1 % de cellulite orbitaire.

L'unique TEP-scanner réalisé révélait un aspect compatible avec une candidose hépatosplénique.

Documentation radiologique, n (%)	100 (100)
Non	80 (80)
Colite	4 (4)
Pneumopathie	4 (4)
Pneumopathie d'allure fongique	4 (4)
Néphrite	3 (3)
Candidose hépatosplénique	1 (1)
Cellulite orbitaire	1 (1)
Pneumopathie; colite	1 (1)
Pneumopathie d'allure fongique; colite	1 (1)
Pneumopathie d'allure fongique; péricardite	1 (1)

Tableau 17. Documentation radiologique

Absence de documentation

Au total, 39 % des épisodes relèvent d'une fièvre non documentée. Parmi ces derniers, 28 % correspondent à une fièvre d'origine indéterminée (FOI), 11 % sont attribuées aux traitements (syndrome de relargage cytokinique [CRS], ICANS, réaction au SAL), 1 % sont liées à l'évolutivité de la maladie sous-jacente, et 1 % ne

pouvaient être classées en raison du refus de prélèvements complémentaires par le patient.

	FOI	DTRF	*Infection bactérienne				Virose**	Fongique = 3		
			Bactériémie			Autre			Prouvée	Probable
			Monogermes		Polymicrobienne					
			Gram +	Gram -						
Chimiothérapie I (1)	7	0	5	6	2	5	1	1	1	
Chimiothérapie S (2)	9	1	0	0	1	0	3	0	0	
Allogreffe	8	1	1	3	0	3	2	0	1	
Autogreffe	2	0	0	3	4	3	3	0	0	
CAR-T cells	0	9	2	0	1	3	3	0	0	
Bispécifique	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Thérapie ciblée	1	0	0	1	0	1	0	0	0	
Total	27	11	9	13	8	15	12	1	2	

(1) Chimiothérapie intensive de type induction / rattrapage ou consolidation
(2) Chimiothérapie hors schéma intensif
(4) DTRF : Disease or treatment related fever ; fièvre attribué à la maladie ou au traitement

1 non classable patient refusant l'ensemble des prélèvements , hospitalisé pour une chimiothérapie en traitement d'un myélome
7 patient point d'appel clinique sans documentation microbiologique
2 patients aspect infectieux compatible sans documentation clinique ou biologique

*A noter que certains patients présentent de multiple site de documentation
** A noter que certains patients associent bactérienne et infection fongique ou bactériémie et virose

Tableau 18. Récapitulatif de la répartition des événements fébriles selon les traitements

5) Évolution des épisodes de NF

Dans notre cohorte de 100 patients, 4 décès (4 %) sont survenus dans les 15 jours suivant l'épisode de neutropénie fébrile.

VARIABLE	DÉCÈS PRÉCOCE			
	Total	Oui (N = 4)	Non (N = 96)	P-Value
Hémopathie				
Myélome/amylose, n (%)	24 (24)	2 (50)	22 (22.92)	0.243 1
Leucémie aiguë, n (%)	49 (49)	0 (0)	49 (51.04)	0.118 1
Lymphome, n (%)	22 (22)	2 (50)	20 (20.83)	0.209 1
SMD, n (%)	4 (4)	0 (0)	4 (4.17)	>0.999 1
Autre hémopathies, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.08)	>0.999 1
Type de traitement				
Chimiothérapie intensive, n (%)	27 (27)	0 (0)	27 (28.12)	0.572 1
Chimiothérapie standard, n (%)	18 (18)	3 (75)	15 (15.62)	0.018 1
Allogreffe, n (%)	21 (21)	0 (0)	21 (21.88)	0.576 1
CAR-T cells, n (%)	18 (18)	0 (0)	18 (18.75)	>0.999 1
Autogreffe, n (%)	13 (13)	1 (25)	12 (12.5)	0.432 1
Thérapie ciblée, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.08)	>0.999 1

Tableau 19. Association entre caractéristique hématologique et décès précoces

Les décès concernaient 2 patients atteints de myélome/amylose (soit 8,3 % des 24 myélomes/amylose) et 2 patients porteurs d'un lymphome (9,1 % des 22 lymphomes). Aucun décès précoce n'a été observé parmi les patients atteints de

leucémie aiguë (n=49), de syndrome myélodysplasique (n=4) ou d'autres hémopathies (n=2). Les différences n'étaient pas statistiquement significatives (toutes les $p > 0,05$).

Aucun décès précoce n'a été observé chez les patients allogreffés (n=21), traités par CAR-T cells (n=18), thérapies ciblées (n=2) ou anticorps bispécifiques (n=1). En revanche, un décès est survenu chez un patient autogreffé (7,7 % des 13 cas).

Concernant le type de traitement reçu, les décès précoces concernaient paradoxalement majoritairement des patients traités par chimiothérapie standard (75 % des décès précoces), avec une association statistiquement significative ($p = 0,018$).

Concernant l'étiologie de la NF il y avait une pneumopathie à pneumocoque, une bactériémie à *E. coli*, une FOI étiquetée fièvre d'évolativité et une fièvre chez un patient ayant refusé l'ensemble des examens complémentaires. Aucune caractéristique microbiologique ou présentation clinique n'étaient significativement associées à la survenue d'un décès précoce .

Sur les 100 patients inclus, 14 (14 %) ont nécessité un transfert en réanimation dans le 15 jours suivant l'épisode fébrile. Parmi les étiologies répertoriées des transferts on retrouve 10 chocs septiques, 3 ICANS, et 1 DRA .

VARIABLE	HOSPITALISATION EN RÉANIMATION			
Type d'hémopathie	Total	Oui (N = 14)	Non (N = 86)	P-Value
Myélome/amylose, n (%)	24 (24)	4 (28.57)	20 (23.26)	0.738 ¹
Leucémie aiguë, n (%)	49 (49)	5 (35.71)	44 (51.16)	0.284 ²
Lymphome, n (%)	22 (22)	5 (35.71)	17 (19.77)	0.184 ¹
SMD, n (%)	4 (4)	0 (0)	4 (4.65)	>0.999 ¹
Autre hémopathies, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.33)	>0.999 ¹
Type de traitement				
Allogreffe, n (%)	21 (21)	1 (7.14)	20 (23.26)	0.289 ¹
CAR-T cells, n (%)	18 (18)	4 (28.57)	14 (16.28)	0.273 ¹
Autogreffe, n (%)	13 (13)	4 (28.57)	9 (10.47)	0.082 ¹
Chimiothérapie intensive, n (%)	27 (27)	4 (28.57)	23 (26.74)	>0.999 ¹
Chimiothérapie standard, n (%)	18 (18)	1 (7.14)	17 (19.77)	0.455 ¹
Thérapie ciblée, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.33)	>0.999 ¹
Bispécifiques, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1.16)	>0.999 ¹

¹ Fisher's exact test

Tableau 20. Association entre caractéristique hématologique et transfert en réanimation

L'analyse selon le type d'hémopathie montre une tendance à un passage plus fréquent en réanimation chez les patients atteints de lymphome (35,7 %) et de leucémie aiguë (35,7 %), comparativement aux autres hémopathies, sans différence statistiquement significative ($p = 0,184$ et $p = 0,284$ respectivement). Aucun patient atteint de syndrome myélodysplasique ou d'autre hémopathie n'a nécessité de transfert en réanimation.

Concernant les types de traitements, la majorité des patients transférés en réanimation avaient reçu une chimiothérapie intensive (28,6 %) ou une autogreffe (28,6 %), mais sans différence significative par rapport au reste de la cohorte ($p > 0,05$). Les patients traités par CAR-T cells représentaient 28,6 % des transferts, sans significativité statistique ($p = 0,273$).

Sur le plan microbiologique, la présence d'*E. coli* était plus fréquente chez les patients admis en réanimation (35,7 % vs 13,9 %), avec une tendance non significative ($p = 0,059$).

Globalement, aucun facteur clinique ou microbiologique ne s'est montré statistiquement associé au transfert en réanimation avant J15, même si une tendance se dessine l'infection à *E. coli*.

Le critère composite associant transfert en réanimation et/ou décès précoce concernait 17 patients (17 %) sur l'ensemble de la cohorte.

Caractéristique hématologique	Transfert en réanimation et/ ou décès précoce			
	Total	Oui (N = 17)	Non (N = 83)	P-Value
Myélome/amylose, n (%)	24(24)	5 (29.41)	19 (22.89)	0.547 ¹
Leucémie aiguë, n (%)	49(49)	5 (29.41)	44 (53.01)	0.076 ²
Lymphome, n (%)	22(22)	7 (41.18)	15 (18.07)	0.053 ¹
SMD, n (%)	4 (4)	0 (0)	4 (4.82)	>0.999 ¹
Autre hémopathies, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.41)	>0.999 ¹
Type de traitement				
Allogreffe, n (%)	21(21)	1 (5.88)	20 (24.1)	0.113 ¹
CAR-T cells, n (%)	18(18)	4 (23.53)	14 (16.87)	0.501 ¹
Autogreffe, n (%)	13(13)	4 (23.53)	9 (10.84)	0.227 ¹
Chimiothérapie intensive, n (%)	27(27)	4 (23.53)	23 (27.71)	>0.999 ¹
Chimiothérapie standard, n (%)	18 (18)	4 (23.53)	14 (16.87)	0.501 ¹
Thérapie ciblée, n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (2.41)	>0.999 ¹
Bispécifiques, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1.2)	>0.999 ¹

¹ Fisher's exact test

Tableau 11. Association entre caractéristique hématologique et transfert en réanimation

L'analyse selon les caractéristiques hématologiques ne retrouvait pas de différence statistiquement significative, bien que plusieurs tendances soient observées.

Les patients atteints de lymphome présentaient plus fréquemment un événement grave (41,2 % vs 18,1 %, $p = 0,053$), suivis de ceux ayant une leucémie aiguë (29,4 % vs 53,0 %, $p = 0,076$).

Les autres hémopathies, dont le myélome/amylose (29,4 % vs 22,9 %, $p = 0,547$), ne montraient pas de sur-risque significatif.

Aucune forme grave n'a été observée chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique ou d'autres hémopathies.

Concernant le type de traitement, aucune association significative n'a été mise en évidence.

Les patients ayant bénéficié d'une autogreffe, d'une chimiothérapie intensive ou d'un traitement par CAR-T cells représentaient chacun environ 23,5 % du groupe ayant présenté un événement du critère composite, mais ces proportions n'étaient pas significativement différentes du groupe sans événement ($p > 0,2$ pour l'ensemble des comparaisons).

Les chimiothérapies standards apparaissent également associées à un taux d'événements comparable (23,5 %), sans différence significative ($p = 0,501$).

Les allogreffes, bien que moins représentées dans le groupe « grave » (5,9 % vs 24,1 %), ne montraient pas de protection statistiquement significative ($p = 0,113$).

Ainsi, aucune variable de caractéristique hématologique ou de documentation n'a été identifiée comme facteur indépendant de survenue d'un événement grave, mais la tendance observée pour les lymphomes et leucémies aiguës suggère une vulnérabilité accrue dans ces sous-groupes.

Discussion

Notre cohorte comprenait 100 événements de NF entre le 11 novembre 2024 et le 28 février 2025, suivis pour une hémopathie maligne au CHU de Lille.

Documentation des épisodes fébriles

Un des résultats les plus importants de notre étude concerne la documentation des épisodes de NF qui a été obtenue dans 52 % des épisodes. La majorité correspondait à des infections bactériennes (40 %), suivies par des infections virales (12 %) et des infections fongiques invasives (3 %), dont deux classées comme probables et une comme prouvée selon les critères EORTC/MSG.

Sur les 39 % d'épisodes relevant d'une fièvre sans documentation microbiologique 28 % correspondaient à une fièvre d'origine indéterminée (FOI), 11 % étaient reliées au traitement. Un cas (1 %) était imputable à la progression de la maladie hématologique sous-jacente et un autre (1 %) n'a pu être classé en raison du refus d'examens complémentaires.

Le taux de documentation observé (52 %) se situe dans la partie haute des valeurs rapportées dans la littérature, où il varie généralement entre 30 et 50 %. La fréquence des épisodes non documentés, proche de 40 % est logiquement dans la fourchette inférieure des études où elles oscillent entre 44 et 59% (10–12).

Les bactériémies, principalement à bacilles à Gram négatif notamment *E. Coli* et *K. pneumoniae* représentaient la majorité des infections documentées, en cohérence avec l'évolution épidémiologique décrite depuis les années 2000, avec une tendance à l'inversion de la prédominance historique des cocci à Gram positif (31,32). Il n'y a

eu qu'une infection liée à une bactérie multirésistante (infection urinaire à *E. hormaechei* BLSE) malgré un taux de colonisation élevé (16%) et une épidémie de bactériémies à NDM les 2 années précédentes.

Les infections virales représentaient 12 % des épisodes, principalement des infections respiratoires à SARS-CoV-2, (dont 66,7% concernant des patients pris en charge pour un syndrome lymphoprolifératif) . Il n'existe pas à ce jour de donnée montrant une corrélation claire entre type d'hémopathie / type de traitement et incidence des infections à SARS-COV-2, cependant, il semblerait que les patients suivis pour des hémopathie lymphoïde présente un risque plus marqués d'infection COVID(33,34).

Onze patients ont présenté une récurrence au cours de la même hospitalisation. Ces épisodes récurrents n'ont pas été inclus dans l'analyse principale. Toutefois, leur prise en compte à posteriori n'entraîne pas de modification significative de la répartition des résultats : la proportion d'épisodes documentés reste stable à environ 51 %, contre 47 % de NF non documentées. Le taux de décès reste stable à 4 %, tandis que le taux de transfert en réanimation s'élève à 16 %.

Caractéristique hématologique

Les épisodes de NF étaient le plus souvent observés chez des patients recevant une chimiothérapie intensive (induction, rattrapage, consolidation), représentant 27 % de l'échantillon, suivis des patients allogreffés (21 %). Notre étude met en évidence une tendance à une neutropénie significativement plus longue dans ces populations ($p < 0,001$).

Ces patients sont classiquement identifiés comme à haut risque de NF prolongée ou profonde ($< 100/\text{mm}^3$)(5). Les données concernant la profondeur de la neutropénie n'étaient pas étudiées dans l'étude car non disponibles; lors de leucopénie 0,5G/L le formule n'est pas rendue par le laboratoire du CHU de Lille.

L'un des objectifs de l'étude était d'évaluer l'impact des nouvelles thérapeutiques innovantes, telles que les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells, sur l'épidémiologie de la NF.

Un seul épisode de NF a été observé chez des patients traités par téclistamab pour myélome multiple.

Les patients traités par CAR-T cells représentaient 18 % des épisodes de NF :

- 9 % correspondaient à des fièvres liées au traitement (principalement au syndrome de relargage cytokinique [CRS]),
- et 9 % étaient documentées microbiologiquement (*trois viroses pulmonaires, trois infections urinaires bactériennes et trois bactériémies*).

Cette interprétation doit toutefois être nuancée : dans le contexte post-perfusion, la distinction entre une fièvre liée au CRS et une fièvre infectieuse non documentée demeure délicate. Une proportion de ces épisodes pourrait ainsi relever d'une infection non identifiée.

La temporalité de survenue de la NF constitue un élément pouvant aider à orienter l'origine de la fièvre : le CRS survient typiquement entre J1 et J3, alors que les infections émergent plutôt autour de J7 à J10(35).

Plusieurs travaux récents se sont intéressés à la distinction entre CRS et la fièvre infectieuse survenant après perfusion de cellules CAR-T.

L'équipe de Pu et al. (2024) s'intéresse au suivi de l'IL-6, la CRP et PCT comme marqueurs de prédiction de cause infectieuse en cas NF après CAR-T cell. Elle identifie PCT est le meilleur marqueur isolé pour dépister l'infection bactérienne (et surtout l'infection sévère), et le couplage PCT+CRP améliore la précision(35).

Cependant, Ng et al. (2025) ont observé que ces biomarqueurs perdaient leur spécificité durant les premiers jours du CRS (<7 jours), rendant la différenciation initiale peu fiable ; selon eux, c'est l'évolution dans le temps (une remontée secondaire ou une absence de décroissance) de la CRP et de l'IL-6 qui doit faire suspecter une surinfection bactérienne(36).

Enfin, Wang et al. (2024) ont exploré une approche fondée sur des profils cytokiniques (notamment IFN- β , CXCL1 et CXCL10), capables de distinguer plus finement les réponses inflammatoires infectieuses des CRS avec une excellente performance diagnostique.

Ces données suggèrent que les biomarqueurs conventionnels restent indispensables pour la pratique clinique cependant les signatures cytokiniques personnalisées pourraient offrir une approche plus ciblée pour orienter la prise en charge des fièvres post-CAR-T.

Parmi les autres thérapeutiques innovantes, les anticorps bispécifiques présentent un profil de toxicité hématologique différent des chimiothérapies conventionnelles. Contrairement aux protocoles cytotoxiques d'induction ou de rattrapage et au conditionnement pré-greffe ; les épisodes observés sont en général plus transitoires.

Dans les essais cliniques concernant les bispécifiques, les taux de neutropénie de grade ≥ 3 (<1G/L) varient selon la cible : environ 20 à 27 % pour les anticorps

anti-CD20×CD3 utilisés dans le lymphome et jusqu'à 50 à 70 % pour les anti-BCMA utilisés dans le myélome(37–40).

Toutefois, la durée médiane de neutropénie rapportée est plus courte qu'en cas de, de l'ordre de 7 à 10 jours, soit bien inférieure à celle observée après chimiothérapie intensive, où la neutropénie sévère est quasi constante et prolongée (médiane d'environ 3 semaines)

De ce fait au CHU de Lille les patients recevant des bispécifiques bénéficient plutôt d'une prise en charge en ambulatoire en cas de NF, ce qui peut expliquer leur faible représentation au sein de notre cohorte.

Adhérences aux recommandations

Notre étude témoigne d'une bonne adhérence aux recommandations encadrant les prophylaxies infectieuses des patients suivis pour une HM.

Au CHU de Lille, la prophylaxie antivirale par valaciclovir est prescrite systématiquement chez les patients atteints d'hémopathie maligne, indépendamment du statut sérologique HSV.

La sérologie HSV n'est pas systématique lors du bilan pré-thérapeutique des HM or les recommandations (20), préconisent une prophylaxie chez les patients séropositifs recevant des chimiothérapies susceptibles d'entraîner une neutropénie profonde ou prolongée ; elle n'est pas recommandée systématiquement chez les patients séronégatifs car les primo-infections sont rares .

La prophylaxie anti-CMV est réservée aux patients allogreffés. Elle repose sur une évaluation du risque d'infection à CMV cliniquement significative qui est

systématiquement évaluée lors des consultations pré-greffe(24,26). Dans notre cohorte, elle concernait 5 patients sur 21 allogreffés, soit environ 24 %.

Conformément aux recommandations de l'ECIL(41) concernant la prophylaxie antifongique: presque tous les patients éligibles, à l'exception d'un refus de prise, ont reçu une prophylaxie. Le posaconazole était la molécule de première intention. Les patients ont bénéficié de dosage des taux résiduels sanguins afin d'adapter la posologie du médicament.

Dans notre étude la prescription de la prophylaxie pneumocystose était conforme aux recommandations de l'ECIL (18); les patients à hauts risques bénéficient d'une prophylaxie systématique par cotrimoxazole en première intention; les patients appartenant aux groupes "indication à discuter" bénéficient également d'une prophylaxie systématique dans notre cohorte.

Sur le plan des thérapeutiques curatives, tous les patients ont reçu en première intention une bêtalactamine, dont 4 traités avec une molécule sans action anti-pseudomonas (3 amoxicilline-acide clavulanique et 1 céfotaxime) dans des contextes de neutropénie attendues <10 jours, chez des patients suivis pour une hémopathie lymphoïde chronique.

Au CHU de Lille, le protocole local, aligné sur les recommandations européennes, encadre cette prise en charge et autorise l'utilisation de céfotaxime en première intention dans les neutropénies courtes chez des patients sans antécédent notable.

Dans nos cas l'amoxicilline-acide clavulanique était systématiquement associé à la de lévofloxacine ce qui n'est recommandé que lors de la prise en charge ambulatoire des NF(6); l'ensemble de ces patients ont bénéficié d'un changement vers une antibiothérapie large spectre intraveineuse devant la persistance de la fièvre.

En l'absence de documentation, 24 % des patients ont eu une modification d'antibiothérapie, dont la moitié en dehors des recommandations pour des fièvres stables. En cas de documentation, la désescalade n'a pas été systématique : une réduction de spectre aurait été possible dans 39 % des cas, illustrant une certaine prudence clinique face au risque d'évolution défavorable.

L'antifongique probabiliste est instauré en cas de fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre et concerne 14% des patients. En accord avec les recommandations (5), l'amphotéricine B est la molécule la plus prescrite et concerne les patients sous prophylaxie azolé à dose efficace.

L'ensemble des patients concernés a bénéficié d'un scanner thoracique à la recherche d'arguments en faveur d'une infection fongique. En cas de scanner négatif, le traitement antifongique empirique est arrêté et la chimioprophylaxie est de nouveau introduite.

En cas de scanner évocateur avec LBA négatif, dans la grande majorité des cas, un relais vers un azolé per os est réalisé et est justifié dans le dossier médical par la présence d'anomalie radiologique. Les praticiens prévoient un scanner thoracique de contrôle des lésions pulmonaires à distance.

Dans un cas l'antifongique a été arrêté après un scanner évocateur d'une infection fongique et en l'absence de preuve microbiologique; elle concerne un patient ayant bénéficié d'une autogreffe dans le cadre d'un myélome avec des signes cliniques respiratoire et des anomalies radiologiques finalement attribuée à une pneumopathie à HHV6 probable (PCR dans le LBA positive avec charge virale élevée $>10^6$ copie)(42).

Concernant le diagnostic étiologique, seuls l'examen clinique et les hémocultures sont recommandés de manière systématique.

Elles ont été réalisées chez tous les patients sauf un, en raison d'un refus.

Le reste du bilan étiologique devrait être guidé par la présence d'un point d'appel clinique ; néanmoins, un ECBU a été réalisé dans 96 % des cas, et une PCR nasopharyngée (COVID seule, triplex ou multiplex) ainsi que une radiographie thoracique ont été effectuées dans la grande majorité des cas.

Cette observation s'explique par la présence de protocoles internes, répétés dans les observations médicales de la quasi-totalité des patients hospitalisés dans le service de maladies du sang et précisant la conduite à tenir en cas de NF.

Dans ces protocoles, la réalisation systématique d'un ECBU, d'une radiographie thoracique et d'une PCR nasopharyngée est aussi généralement préconisée lors de tout épisode de NF.

La réalisation du scanner thoracique est réservée aux fièvres persistantes sous antibiothérapie à large spectre ou en cas de signes respiratoires.

L'obtention de cet examen est facilitée au CHU de Lille par un accord avec le service de radiologie, selon lequel le service de maladies du sang bénéficie de créneaux réservés pour les patients présentant une NF, dans le cadre de la recherche d'une pneumopathie fongique.

Notre cohorte suggère donc une conduite à tenir en cas de NF conforme aux recommandations européennes.

Cependant, elle met en évidence une tendance à la modification de l'antibiothérapie dans les fièvres stables, ainsi qu'une tendance à ne pas réduire le spectre antibiotique, même en cas de documentation microbiologique.

Facteurs de risque d'évolution défavorable

De manière paradoxale, l'analyse univariée de notre étude a identifié la chimiothérapie non intensive comme un facteur de risque de décès. Ces décès concernent des patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs, traités par autogreffe ou chimiothérapie standard, et non comme on aurait pu l'attendre, des leucémies aiguës inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Aucun autre facteur indépendant d'évolution défavorable n'a été identifié. Le faible taux de décès (4 %) et de transferts en réanimation (14 %) limite toutefois la portée de cette observation.

Cette absence d'association statistiquement démontrée doit être interprétée avec prudence.

D'une part, le nombre limité de patients et d'événements réduit la puissance du modèle et augmente la probabilité de ne pas détecter un effet réel.

D'autre part, la diversité des situations cliniques (types d'hémopathies, protocoles thérapeutiques, types d'infections) a pu atténuer l'impact individuel de certains facteurs.

Par ailleurs, certaines variables potentiellement déterminantes, telles que la présence de polynucléaires neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$, n'étaient pas disponibles, ce qui peut également expliquer l'absence d'association indépendante.

L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée de manière robuste en raison de la faible taille de l'échantillon et du nombre limité d'événements observés.

Dans ces conditions, le modèle logistique présentait des problèmes de convergence, traduisant une instabilité des estimations.

Cette étude présente plusieurs limites qu'il convient de souligner.

Tout d'abord, son caractère rétrospectif et monocentrique expose à des biais de sélection. La taille restreinte de l'échantillon et le faible nombre d'événements graves (transferts en réanimation, décès) limitent la puissance statistique des analyses et empêchent de tirer des conclusions définitives sur les facteurs pronostiques.

Par ailleurs, certaines données manquantes, notamment la sévérité exacte de la neutropénie, les données manquantes lors des hospitalisations en réanimation, peuvent avoir influencé l'interprétation de certains résultats.

Enfin, la diversité des hémopathies et des protocoles thérapeutiques au sein de la cohorte rend l'extrapolation des résultats à d'autres populations plus délicate.

Ces limites soulignent la nécessité de poursuivre ces travaux dans le cadre d'études multicentriques, incluant un effectif plus large et une collecte de données standardisée, afin de confirmer les tendances observées et d'affiner les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Bibliographie

1. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. mars 2006;6(3):173-82.
2. Iwaniuk A, Jablonska E. Neutrophils in Health and Disease: From Receptor Sensing to Inflammasome Activation. *Int J Mol Sci*. 28 mars 2023;24(7):6340.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*. 5 mars 2004;303(5663):1532-5.
4. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. sept 2016;27:v111-8.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 10 mai 2018;36(14):1443-53.
7. Freyer G, Thomé B, Lehmann E, Chauny JV, Désaméricq G. Hospitalisations pour neutropénie fébrile chimio-induite en France en 2018 : impact clinique et caractéristiques des patients à partir des données de la base PMSI. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. juin 2021;69:S90.
8. Cossey J, Cote MCB. Evaluation and management of febrile neutropenia in patients with cancer. *JAAPA*. août 2024;37(8):16-20.
9. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004;39(s1):S32-7.
10. Pagano L, Caira M, Rossi G, Tumbarello M, Fanci R, Garzia MG, et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol*. 1 mai 2012;91(5):767-74.
11. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica*. août 2005;90(8):1102-9.
12. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2003;36(2):149-58.
13. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 15 mars 2005;103(6):1103-13.

14. Sönmez A, Eksi F, Pehlivan M, Haydaroglu Sahin H. Investigating the presence of fungal agents in febrile neutropenic patients using different microbiological, serological, and molecular methods. *Bosn J Basic Med Sci [Internet]*. 27 juill 2015 [cité 11 sept 2025];15(3). Disponible sur: <http://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/409>
15. Pagano L, Maschmeyer G, Lamothe F, Blennow O, Xhaard A, Spadea M, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. juill 2025;39(7):1547-57.
16. Pagano L, Maschmeyer G, Lamothe F, Blennow O, Xhaard A, Spadea M, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. juill 2025;39(7):1547-57.
17. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia*. mai 2022;36(5):1215-26.
18. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2016;71(9):2397-404.
19. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 1 janv 2018;76(1):20-37.
20. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, De La Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. mai 2009;43(10):757-70.
21. Angarone M. Epidemiology and Prevention of Viral Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Disord - Drug Targets*. 1 févr 2011;11(1):27-33.
22. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely OA, Heinz WJ, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol*. mars 2022;101(3):491-511.
23. Ljungman P, Camara R de la, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 1 août 2019;19(8):e260-72.
24. Sourisseau M, Faure E, Béhal H, Chauvet P, Srour M, Capes A, et al. The promising efficacy of a risk-based letermovir use strategy in CMV-positive allogeneic hematopoietic cell recipients. *Blood Adv*. 14 mars 2023;7(5):856-65.

25. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 21 déc 2017;377(25):2433-44.
26. Beauvais D, Drumez E, Blaise D, Peffault de Latour R, Forcade E, Ceballos P, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. *Bone Marrow Transplant*. juin 2021;56(6):1305-15.
27. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. janv 2019;15(1):19-24.
28. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. avr 2002;2(4):231-42.
29. ECIL_10_-_bacterial_group_final_recommendations.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: https://ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/ECIL_10_-_bacterial_group_final_recommendations.pdf
30. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 22 mars 2016;7(3):280-97.
31. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. avr 2014;27(2):200.
32. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 22 mars 2016;7(3):280-97.
33. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia*. juin 2022;36(6):1467-80.
34. Branche N. Patients suivis pour une hémopathie maligne atteints de COVID-19 dans le Nord et le Pas-de-Calais : une cohorte rétrospective.
35. Pu LF, Zheng HM, Feng XJ, Charwudzi A, Liang X, Hu LH, et al. Rapid identification of early infections in febrile patients after CD19 target CAR-T cell therapy for B-cell malignancies. *J Transl Med*. 2 juill 2024;22(1):613.
36. Ng SK, Flaherty PW, Ancheta M, Xie H, Huang JJ, Portuguese AJ, et al. Biomarkers May be Useful for Early Identification of Bacteremia Following CRS in CAR T-Cell Therapy Recipients. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther*. 1 févr 2025;31(2):S518-9.
37. Riedhammer C, Bassermann F, Besemer B, Bewarder M, Brunner F, Carpinteiro A, et al. Real-world analysis of teclistamab in 123 RRMM patients from Germany. *Leukemia*. févr 2024;38(2):365-71.
38. Moreau P, Garfall AL, Donk NWCJ van de, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 10 août 2022;387(6):495-505.

39. Bartlett NL, Assouline S, Giri P, Schuster SJ, Cheah CY, Matasar M, et al. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 25 août 2023;7(17):4926-35.
40. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 20 avr 2023;41(12):2238-47.
41. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2018;73(12):3221-30.
42. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, de la Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* nov 2019;104(11):2155-63.
43. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* mars 2017;102(3):433-44

AUTEUR(E) : Nom : Thiam Prénom : Marietou Binta

Date de soutenance : 24/10/2025

Titre de la thèse : La neutropénie fébrile en oncohématologie au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Hématologie

Mots-clés : Neutropénie, Hématologie

Résumé :

Introduction :

La NF est une urgence infectieuse fréquente chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Les évolutions thérapeutiques récentes (CAR-T cells, anticorps bispécifiques) et diagnostiques justifient une actualisation des données épidémiologiques.

Objectif :

Décrire les caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques des NF chez des patients suivis pour une HM au CHU de Lille, et identifier les facteurs associés à une évolution défavorable.

Méthodes :

Étude rétrospective observationnelle monocentrique incluant les patients hospitalisés entre le 18 novembre 2024 et le 28 février 2025. Les données cliniques, biologiques et microbiologiques ont été extraites du dossier médical informatisé.

Résultats :

Cent épisodes de NF ont été inclus. L'âge médian était de 56 ans, avec une légère prédominance masculine. Les leucémies aiguës représentaient 49 % des hémopathies, suivies du myélome multiple/amylose (24 %) et des lymphomes (19 %).

Une antibiothérapie probabiliste initiale par voie IV a été administrée à 98 % des patients ; pour l'ensemble des patients, le schéma thérapeutique comprenait une β -lactamine: pipéracilline-tazobactam (59 %), céfépime (35 %), amoxicilline-acide clavulanique (3 %), céfotaxime (2 %) et méropénème (1 %). L'adjonction d'un aminoside concernait 27 % des cas. La documentation microbiologique concernait 52 % des cas, dominée par les bactériémies à BGN. Les IFI étaient rares (3 %) et les infections virales observées dans 12 %.

La mortalité hospitalière était de 4 % et le taux de transfert en réanimation de 14 %. Aucun facteur indépendant d'évolution défavorable n'a été identifié, probablement en lien avec la taille limitée de l'échantillon et le faible nombre d'événements graves.

Conclusion :

Les NF demeurent une complication fréquente au CHU de Lille. Dans notre cohorte, la majorité des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste conforme aux recommandations de l'ECIL et une prophylaxie antifongique adaptée. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour affiner la stratification du risque et adapter les stratégies thérapeutiques à l'essor des nouvelles approches immuno-hématologiques.

Composition du Jury :

Président : Pr Manier Salomon

Assesseurs : Dr Berthon Céline, Dr Srour Micha

Directeur de thèse : Dr Alfandari Serge