UNIVERSITE SORBONNE PARIS CITE
UNIVERSITE PARIS DIDEROT

Ecole Doctorale
Pierre Louis de Santé Publique à Paris
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Equipe de recherche : ECSTRA - INSERM UMR 1153

DOCTORAT

Discipline : Epidémiologie clinique

Par **Djamel MOKART**

Pronostic du patient neutropénique admis en réanimation

Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit

Thèse dirigée par **Monsieur le Professeur Elie AZOULAY**

Présentée et soutenue publiquement le 3 Novembre 2016

JURY

M. Laurent Papazian, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Président
M. Elie Azoulay, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Directeur de thèse
M. Bertrand Souweine, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Rapporteur
M. Nicolas Molinari, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Rapporteur
Mme Corinne Alberti, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Examinateur
M. Norbert Vey, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Examinateur
M. Samir Jaber, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Examinateur
M. Michael Darmon, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Examinateur
Mme Sylvie Chevret, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Examinateur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Papazian

Je tiens à t'exprimer mon profond respect, je sais ce que la spécialité te doit. Je suis très honoré que tu aies accepté de présider ma thèse.

A Monsieur le Professeur Bertrand Souweine

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, j'espère que le manuscrit te parviendra malgré la fracture numérique (Clermont...)

A Monsieur le Docteur Nicolas Molinari

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail, je vous remercie d'avoir consacré du temps à la lecture critique de mon manuscrit.

A Mme le Professeur Corinne Alberti

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

A Mr le Professeur Norbert Vey

Que de contiguité au quotidien, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Mais qu'aurait fait DF à ta place ?

A Mr le Professeur Samir Jaber

C'est un véritable plaisir, honneur, privilège de te savoir à mes cotés en ce jour de thèse. Merci d'avoir accepté. On s'éloigne du 113 , ainsi va la vie...

A Mr le Professeur Michael Darmon

Merci pour ton écoute, pour tes conseils et pour ta présence dans ce jury. RLF toujours d'actualité of course...

A Mr le Professeur Elie Azoulay

Merci de m'avoir ouvert la porte, c'est une vraie caverne d'Ali Baba...Merci pour le GrrrOH de l'aventure , je compte encore apprendre. Merci d'avoir initié et dirigé cette recherche. Merci pour notre Amitié.

A Mme le Professeur Sylvie Chevret

Merci infiniment pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre générosité. Je suis fier d'appartenir à votre équipe. Je sais maintenant que la solidarité peut prendre un *p* significatif…

Au service de Biostatistique et Information Médicale de l'hôpital Saint-Louis,

Je remercie l'ensemble de l'équipe du Professeur Sylvie Chevret , particulièrement Jérôme Lambert et Matthieu Resche-Rigon, avec qui j'ai eu le plaisir et l'honneur de collaborer pour la réalisation de mes travaux de recherche clinique.

A mes enfants : Tarik, Mona et Anna

A mes familles...

Résumé

Le pronostic à court terme des patients d'oncohématologie admis en réanimation s'est notablement amélioré au cours des deux dernières décennies. Ces progrès sont le fait d'une diversification importante de l'arsenal thérapeutique relatif à l'oncologie et l'hématologie mais aussi d'une meilleure prise en charge de ces patients au sein des réanimations. Notre travail de recherche s'est centré sur la devenir de ces malades et les facteurs associés à celui-ci.

Dans ce cadre, nous avons conduit plusieurs études observationnelles pronostiques portant sur des patients neutropéniques admis en réanimation. Nous avons montré que les facteurs indépendamment associés à la mortalité hospitalière étaient une allogreffe de moelle, le recours à la ventilation mécanique invasive, le recours à l'épuration extra-rénale ainsi qu'une documentation microbiologique positive. De plus, chez les patients neutropéniques admis en réanimation pour sepsis sévère/choc septique, les facteurs indépendamment associés à la mortalité en réanimation étaient une antibiothérapie initiale inappropriée, un délai d'initiation de l'antibiothérapie en réanimation > 1h, une documentation microbiologique positive à bacille gram négatif non fermentant et à un score SOFA élevé dès l'admission en réanimation. La désescalade du traitement antibiotique initial, réalisable dans 44% des cas, était sans répercussion significative sur le pronostic à court et long-terme. Enfin, chez les patients neutropéniques admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë, le seul facteur indépendant associé à la mortalité hospitalière était le recours à la ventilation mécanique alors que l'utilisation de corticostéroïdes les jours précédant l'admission en réanimation et l'une admission dans un contexte de sortie d'aplasie étaient protecteurs. Finalement, nous avons montré dans une récente revue de la littérature que le pronostic du patient d'oncohématologie admis en réanimation s'était amélioré au cours du temps et que la neutropénie ne semblait pas être un facteur pronostique dans ce contexte.

En conclusion, nous avons montré que le patient neutropénique est à haut risque de complications sévères infectieuses, respiratoires et immunologiques. Ces complications impactent le pronostic des patients de manière significative. Nos résultats vont donner lieu à plusieurs essais randomisés chez le patient neutropénique admis en réanimation notamment autour de la désescalade antibiotique au cours du sepsis et des stratégies d'oxygénothérapie en cas de détresse respiratoire.

Mots clefs: neutropénie, réanimation, pronostic, détresse respiratoire, sortie d'aplasie, dysfonction d'organe, choc septique

Abstract

The short-term prognosis of patients with onco-hematological diseases and neutropenia admitted to intensive care has significantly improved over the last two decades. This progress is the fact of a significant diversification of the armamentarium on oncology and hematology but also a better management of these patients in the ICUs. Our research has focused on the outcome of these patients and its prognostic factors.

In this context, we have conducted several prognostic observational studies of neutropenic patients admitted to intensive care units. We showed that factors independently associated with hospital mortality were the bone marrow transplantation, the use of invasive mechanical ventilation, the use of renal replacement therapy and a positive microbiological documentation. Moreover, in neutropenic patients admitted to intensive care for severe sepsis / septic shock, factors independently associated with ICU mortality were inappropriate initial antibiotic therapy, a delay of antibiotic treatment > 1h, a positive microbiological documentation with non-fermenting gram-negative bacilli, a high SOFA score on admission in ICU. The de-escalation of initial antibiotic treatment feasible in 44% of cases had no significant impact on the short and long-term outcomes. Otherwise, in neutropenic patients admitted to intensive care for acute respiratory failure, the only independent factor associated with hospital mortality was the need for mechanical ventilation, while the use of corticosteroids in the days before ICU admission and a admission during neutropenia recovery period were protective. Finally, we have shown in a recent review of the literature that the outcome of hematology-oncology patient admitted to intensive care had improved over time and that neutropenia did not seem to be a prognostic factor in this context.

In conclusion, we have shown that the neutropenic patient is at high risk of severe infectious, respiratory and immunological complications. These complications significantly impact the outcome of these patients. Our results could lead to the planning of several randomized trials in neutropenic patients admitted to intensive care in particular about the escalation antibiotic in sepsis and oxygen therapy strategies for respiratory distress.

Keywords: neutropenia, resuscitation, prognosis, respiratory distress, aplasia output, organ dysfunction, septic shock

Production scientifique au cours de la thèse

Articles

Mokart D, Azoulay E, Schnell D, Bourmaud A, Kouatchet A, Pene F et al. (2013) Acute Respiratory Failure In Neutropenic Patients Is Associated With A High Post-Icu Mortality. Minerva Anestesiol 79 : 1156-1163

Mokart D, Pastores SM, Darmon M (2014) Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. Intensive Care Med 40:1570-1572

Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP et al. (2014) De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 40:41-49

Mokart D, Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M et al. (2014) Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour. Intensive Care Med 40:1173-1174

Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, Lemiale V, Pene F, Mayaux J et al. (2015) Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med 41:296-303

Communications orales

Patient neutropénique admis en réanimation DESAR, Marseille 2016

Désescalade antibiotique chez les patients d'hématologie admis en réanimation Congrès SRLF, Paris 2016

Pronostic des patients d'hématologie admis en réanimation après laparotomie en en urgence, Congrès SRLF, Paris 2015

SDRA des patients d'hématologie admis en réanimation: facteurs de risque et impact pronostic, Congrès SRLF, Paris 2015

Pronostic des patients neutropéniques en provenance d'hématologie admis en réanimation Congrès SRLF, Paris 2013

Pronostic des patients neutropéniques admis en réanimation pour détresse respiratoire aigüe Congrès SRLF, Paris 2012

Posters

Pronostic des patients neutropéniques en provenance d'hématologie admis en réanimation, ED393, Saint Malo 2014

Table des matières

INTRODUCTION **8**

1- ETAT DE L'ART **10**

1.1 NEUTROPHILES, NEUTROPÉNIE, INFECTION ET RÉACTION INFLAMMATOIRE 10

1.1.1 Aspects physiopathologiques *10*

1.1.2 Aspects cliniques *12*

1.1.3 Réaction inflammatoire et interactions monocytes/macrophages-neutrophiles *14*

1.1.4 Aspects immunologiques *16*

1.2 SIGNIFICATION CLINIQUE DES DIFFÉRENTES NEUTROPÉNIES 19

1.2.1 Neutropénie post-chimiothérapie *19*

1.2.2 Sortie d'aplasie *20*

1.3 FACTEURS PRONOSTIQUES DES MALADES NEUTROPÉNIQUES 23

1.3.1 Allogreffe et autogreffe de moelle *23*

1.3.2 Caractéristiques du patient *24*

1.3.3 Sepsis sévère et choc septique *25*

1.3.4 Défaillances d'organes *26*

1.3.5 Rôle des procédures *28*

2- ROLE PRONOSTIQUE DE LA DEFAILLANCE RESPIRATOIRE **30**

3- PRISE EN CHARGE DU PATIENT NEUTROPENIQUE EN REANIMATION **40**

4- AMELIORATION DU PRONOSTIC AU COURS DU TEMPS **56**

5- IMPACT DE LA NEUTROPENIE SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS D'ONCOHEMATOLOGIE ADMIS EN REANIMATION **64**

CONCLUSION **76**

BIBLIOGRAPHIE **80**

Introduction

Le pronostic des patients d'oncohématologie (POH) admis en réanimation s'est sensiblement amélioré au cours des deux dernières décennies. Ces progrès sont la conséquence de l'élargissement considérable de l'arsenal thérapeutique mis à disposition de l'oncologie et de l'hématologie, mais aussi de l'ouverture des réanimations aux POH, après sélection des patients sur la base d'un projet thérapeutique raisonnable (Elie Azoulay et al. 2015). Ainsi, certains cancers sont devenus de véritables maladies chroniques et ne justifient plus qu'on ne les admette pas en réanimation. Par exemple, le myélome multiple est maintenant considéré comme une maladie chronique et sa prise en charge en réanimation est actuellement associée à une amélioration de la survie qui n'a cessé de se confirmer au cours du temps (Peigne et al. 2009). De même, certaines tumeurs solides au stade de la métastase (sein, prostate, colon) ayant vu leur pronostic s'améliorer (Allemani et al. 2015), le refus systématique de leur admission en réanimation n'est plus d'actualité en 2016. Le pronostic catastrophique des patients traités par allogreffe de moelle osseuse et admis en réanimation (Rubenfeld and Crawford 1996), a également changé et semble s'être amélioré du fait des conditionnements atténués (Gooley et al. 2010), mais aussi du fait d'une meilleure prise en charge et connaissance de ce type de pathologie par les réanimateurs (Lengline et al. 2015; D. Mokart, Granata, et al. 2015; Pene et al. 2006). Ceci est particulièrement vrai lorsque ces patients sont traités par ventilation mécanique invasive (VMI). En effet, dans les années 1990 la mortalité de ces patients ventilés mécaniquement était de 80 à 90% (Rubenfeld and Crawford 1996), actuellement elle se situe autour de 60% (Lengline et al. 2015; D. Mokart, Granata, et al. 2015; Pene et al. 2006). Si l'agressivité des traitements récents est donc associée à une meilleure survie, leur toxicité est associée aussi à plus de morbidité. Ainsi la

neutropénie post-chimiothérapie est un rendez-vous transitoire mais quasi-obligatoire pour le patient d'oncohématologie en cours de traitement.

Il devient maintenant évident que les progrès réalisés autour du devenir des POH admis en réanimation portent essentiellement sur la mortalité à court-terme. Si le recours à la ventilation mécanique, l'infection fongique invasive ou la défaillance multiviscérale désignent encore les groupes les plus à risque de décès, la mortalité de ces patients est aujourd'hui loin d'être homogène (Elie Azoulay et al. 2013). Il est surtout urgent de reconnaître que certains facteurs pronostiques classiques sont moins pertinents qu'auparavant.

Notre travail de doctorat s'est centré sur l'étude des facteurs pronostiques des patients admis à l'heure actuelle en réanimation avec une neutropénie acquise (non constitutionnelle). Nous nous sommes particulièrement intéressés aux facteurs pulmonaires ou infectieux dans la prédiction du devenir de ces malades en termes de mortalité hospitalière ou de mortalité à 30 jours. Après avoir étudié l'évolution de la mortalité hospitalière de ces patients, suggérant sa diminution au cours du temps, nous avons montré l'importance chez les malades présentant en outre un sepsis sévère, de l'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée, et les facteurs de diminution de cette dernière. Enfin, nous nous sommes intéressés aux dysfonctions d'organe, notamment respiratoire, et à leur rôle dans la mortalité hospitalière de ces patients.

Quatre articles (et une lettre) ont été publiés dans le cadre de la thèse. Après un premier chapitre décrivant l'état de l'art, nos travaux sont présentés successivement dans le document, chacun dans un chapitre spécifique. Leurs résultats obtenus sont ainsi brièvement décrits, avant qu'un chapitre terminal de synthèse ouvre les perspectives de notre recherche.

1- Etat de l'art

1.1 Neutrophiles, neutropénie, infection et réaction inflammatoire

1.1.1 Aspects physiopathologiques

L'immunité innée agit en étroite collaboration avec l'immunité adaptative et joue un rôle majeur dans l'engagement des réponses immunitaires spécifiques. Parmi les cellules de l'immunité innée, certaines sont d'origine lymphoïde comme les cellules NK (Natural Killer), d'autres d'origine myéloïde comme les polynucléaires et les monocytes/macrophages. On distingue des polynucléaires (ou granulocytes) neutrophiles, éosinophiles et basophiles. On les identifie au microscope sur la base de leur morphologie et de la teinte des granulations présentes dans leur cytosol après utilisation de colorants de cytologie dont le plus courant est le May Grünwald Giemsa. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau comportant 3 à 5 lobes et des granulations qui prennent les colorants acides et basiques pour aboutir à une teinte beige. Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules phagocytaires, ce qui n'est pas le cas des éosinophiles ni des basophiles. Les phagocytes dits mononuclés, en raison de leur noyau massif et non lobé, constituent un autre type de cellules phagocytaires. Ce sont les monocytes sanguins qui se différencient en macrophages dans les tissus. Les monocytes et les macrophages possèdent des granulations qui jouent un rôle majeur dans leurs fonctions. Lorsqu'un agent infectieux envahit l'organisme (sang, tissus stériles) il est d'abord confronté aux effecteurs de l'immunité innée. Cette intervention est cruciale et centrée sur l'activité anti microbienne des phagocytes (neutrophiles et macrophages essentiellement). Un certain nombre de cellules de l'organisme possèdent aussi des capacités phagocytaires (cellules épithéliales, fibroblastes, autres cellules), ces capacités sont cependant prédominantes chez les phagocytes professionnels (neutrophiles, monocytes, macrophages et les cellules

immatures dendritiques) (Silva and Correia-Neves 2012). Ces cellules se situent donc en première ligne dans les mécanismes de défense de l'organisme contre l'infection. En complément de la phagocytose (activité antibactérienne intracellulaire), le chimiotactisme et la production de pièges bactériens extracellulaires à base de fragments d'ADN, appelés aussi « Neutrophils Extracellular Traps » (NETs), sont des composants extracellulaires essentiels de l'arsenal antibactérien produit par le neutrophile (Leliefeld et al. 2016). Au cours des processus inflammatoires septiques sévères plusieurs formes de neutrophiles sont libérées dans la circulation : des formes immatures, compétentes, suppressives et des formes suppressives issues des cellules myéloïdes (Leliefeld et al. 2016). Toutes ces formes participent à la lutte anti infectieuse ainsi qu'à la modulation de la réaction inflammatoire en interaction avec les monocytes/macrophages (Silva 2010a) mais aussi en agissant sur la réponse immune adaptative : action sur l'apoptose et prolifération des lymphocytes T (Leliefeld et al. 2016). Au cours du sepsis, la mobilisation des neutrophiles est cruciale et fait appel à des mécanismes très spécifiques, récemment décrits sous le terme de granulopoïèse d'urgence par opposition à la granulopoïèse à l'état d'équilibre (steady state) décrite en situation normale ou hors sepsis sévère. Dans cette situation (granulopoïèse d'urgence) le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) joue un rôle central (Manz and Boettcher 2014). Au cours de la neutropénie non fébrile, des données récentes suggèrent que les mécanismes de mobilisation des neutrophiles sont probablement différents et répondent au concept de granulopoïèse réactive qui, par opposition à la granulopoïèse d'urgence, ne nécessite pas la présence de pathogènes infectieux pour être déclenchée (Manz and Boettcher 2014). Les mécanismes de mobilisation des neutrophiles au cours de la neutropénie fébrile de fait, ne sont pas encore clairement déterminés.

1.1.2 Aspects cliniques

Dans un contexte post-chimiothérapeutique, la neutropénie est définie par la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants en dessous de 1500/mm^3. La neutropénie est considérée comme profonde lorsque les neutrophiles circulants par mm^3 sont inférieurs à 500 et sévère lorsqu'ils sont inférieurs à 100 (Freifeld et al. 2011). En cours de chimiothérapie, un patient peut être considéré comme neutropénique lorsqu'il est susceptible de présenter un taux de neutrophiles inférieur à 500/mm^3 dans les prochaines 48 heures. Les patients porteurs de leucémies aiguës au diagnostic ou hyperleucocytaires présentent de véritables neutropénies fonctionnelles et doivent être considérés comme neutropéniques. Enfin la neutropénie est considérée comme prolongée lorsque sa durée attendue est supposée être supérieure à 7 jours (Freifeld et al. 2011).

Selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), le risque infectieux chez le patient neutropénique est défini par la probabilité de développer une complication infectieuse grave après l'apparition d'une fièvre (Freifeld et al. 2011). La fièvre est définie comme une température orale $\geq$ 38.3° C ou une température $\geq$ 38.0°C pendant au moins une heure (Freifeld et al. 2011). En dehors de la réanimation, les patients à haut risque sont ceux susceptibles de développer une neutropénie prolongée, une neutropénie sévère, ainsi que ceux présentant d'importantes comorbidités (broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), cancer non contrôlé, altération du performans status, âge avancé) ou un tableau clinique sévère (pneumopathie, hypotension, douleurs abdominales, troubles neurologiques). Les patients à faible risque infectieux sont ceux présentant peu de comorbidités, un tableau clinique peu sévère et ceux susceptibles de développer une neutropénie de courte durée. Ces derniers pourraient alors bénéficier d'une antibiothérapie orale à domicile. Hors réanimation, l'évaluation clinique du risque infectieux peut se faire à l'aide du score MASCC

(Multinational Association for Supportive Care in Cancer) qui permet, en attribuant un poids à chacune des situations cliniques sus-décrites, d'évaluer l'évolution et la gravité ultérieures du tableau infectieux initial (Klastersky and Paesmans 2013). Ainsi un score MASCC $\geq$ 21 permettrait d'identifier les patients à faible risque infectieux avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 90% (Klastersky and Paesmans 2013). Le score MASCC ne peut bien évidemment pas s'appliquer aux patients neutropéniques admis en réanimation. Dans cette situation, le risque infectieux s'articule autour des caractéristiques propres au sepsis sévère/choc septique (Legrand et al. 2012).

La neutropénie est connue pour être un facteur de risque de mortalité au cours du sepsis sévère dans les populations de patients non sélectionnés admis en réanimation (Tolsma et al. 2014) mais aussi en dehors de la réanimation (Aliberti et al. 2009). A l'opposé, chez les patients d'Onco-Hématologie admis en réanimation pour sepsis sévère, ni le type de cancer et ni la neutropénie ne sont associés à la mortalité (Legrand et al. 2012). Dans cette situation, l'âge et l'existence d'une défaillance d'organe dès l'admission en réanimation représentent des facteurs indépendants associés à la mortalité hospitalière.

Autour d'une cinétique immunologique complexe associant cancer, médicaments immunosuppresseurs, facteurs de croissance hématopoïétiques, entrée en aplasie et sortie d'aplasie, la présence ou l'absence de neutrophiles expose les patients à des situations cliniques inflammatoires et/ou infectieuses très complexes au décours desquelles le clinicien devra décoder un tableau clinique bruyant opposé à une réponse inflammatoire en apparence silencieuse. Dans cette situation, la réaction inflammatoire autour de la neutropénie, les spécificités immunologiques liées au risque infectieux et la signification pronostique de la (ou des) neutropénie(s) devront guider le clinicien dans son raisonnement.

1.1.3 Réaction inflammatoire et interactions monocytes/macrophages-neutrophiles

Les activités microbicides et cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles dépendent de mécanismes très intriqués comprenant la libération d'enzymes protéolytiques et la production rapide de formes réactives de l'oxygène.

Ces mécanismes sont dérégulés lorsque la réaction inflammatoire devient disproportionnée, ils peuvent alors se retourner contre l'hôte et créer, par exemple, des lésions du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au cours de la détresse respiratoire aiguë[2]. Dans cette situation, les interactions neutrophiles/macrophages sont essentielles. Ces dernières vont alors favoriser la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires de type interleukine (IL)-10, IL-4 et transforming growth factor (TGF) β afin d'une part, d'orienter la réponse immune vers un phénotype TH2 (anti-inflammatoire) pour atténuer une réponse pro inflammatoire initialement dévastatrice (Pittet et al. 1997) et d'autre part, favoriser la cicatrisation du poumon lésé afin d'éviter les phénomènes de fibroses pulmonaires (Byrne, Maher, and Lloyd 2016). Les interactions monocytes/macrophages-neutrophiles ont été récemment actualisées si bien que le neutrophile semble jouer un rôle plus important et plus subtil qu'initialement supposé (Silva and Correia-Neves 2012; Silva 2010a; Silva 2010b). S'il est maintenant acquis que les monocytes/macrophages jouent un rôle essentiel dans l'orientation de la réponse immune (TH1 pro inflammatoire/TH2 anti inflammatoire), il semble que le neutrophile activé, en plus de ses capacités microbicides et parfois destructrices sur les tissus hôtes, possède aussi cette même faculté de moduler la réponse immune (TH1/TH2), mais aussi les capacités d'orienter la réponse inflammatoire des macrophages en induisant leur apoptose (après la phagocytose de neutrophiles apoptotiques) afin de limiter une réaction pro inflammatoire démesurée ou en favorisant les réponses TH1 et/ou TH17 ce qui permet d'amplifier respectivement les réponses antiinfectieuses intra et/ ou extracellulaires (Silva 2010b).

Cependant, malgré le rôle majeur du neutrophile dans la genèse des lésions pulmonaires du SDRA, d'authentiques SDRA ont été décrits chez des patients en neutropénie sévère (Maunder et al. 1986; D. Mokart et al. 2012; Ognibene et al. 1986). Dans cette situation, les macrophages alvéolaires représentent la population cellulaire prédominante dans l'alvéole pulmonaire et, bien qu'ayant les capacités enzymatiques et oxydatives pour induire de véritables lésions de SDRA en situation de neutropénie profonde, ni les macrophages alvéolaires ni les monocytes circulants ne semblent être impliqués dans la genèse de ces lésions (D. Mokart et al. 2003; D. Mokart, Kipnis, et al. 2008). En effet, le lavage broncho alvéolaire (LBA) de ces patients retrouve une neutropénie alvéolaire profonde, une pauci cellularité alvéolaire caractérisée par une prédominance de macrophages alvéolaires « désactivés » incapables de produire une réponse pro ou anti inflammatoire efficace (D. Mokart et al. 2003).

Ces mêmes constatations sont reportées au niveau des monocytes circulants (D. Mokart, Kipnis, et al. 2008), ces dysfonctions pourraient être liées à la chimiothérapie, à l'utilisation du G-CSF ou à la neutropénie elle-même (D. Mokart et al. 2003). En effet, chez la souris infectée par Légionnelle, une neutropénie induite limite la réponse macrophagique pro inflammatoire de type TH1 (Tateda et al. 2001). A l'opposé, dans un modèle expérimental de lésion pulmonaire récemment décrit sur des volontaires sains, la déplétion de monocytes circulants par leucaphérèse ne protège pas de l'inflammation pulmonaire ni de l'afflux de neutrophiles dans le poumon agressé (D. Mokart, Darmon, and Azoulay 2014). Le cas particulier du SDRA chez le patient neutropénique illustre la complexité de la réaction inflammatoire en l'absence de neutrophile. En effet, des mécanismes complexes et indépendants de la présence des neutrophiles, de l'action des monocytes/macrophages et de l'interaction neutrophiles, monocytes et macrophages pourraient être impliqués (D. Mokart, Darmon, and Azoulay 2014; E. Azoulay 2009). Finalement, la dysfonction immune induite

par l'absence de neutrophile ne peut être réduite qu'à la seule disparition de cette population d'effecteurs cellulaires. En effet, il s'agit de la disparition de plusieurs sous-populations de neutrophiles ayant des activités de phagocytose mais aussi modulatrices sur l'immunité innée et adaptative (Leliefeld et al. 2016).

Les conséquences cliniques liées à ces dysfonctions diffèrent selon le type de maladie sous-jacente, des chimiothérapies utilisées et du contexte de la reconstitution immunologique. Elles prédisposent ainsi les patients à différents processus infectieux et inflammatoires. A ce titre, la sortie de neutropénie chez des patients déjà porteurs de pneumopathie en est un bon exemple. Elle est souvent associée à une dégradation respiratoire importante en rapport avec une majoration de l'œdème pulmonaire lésionnel (Azoulay et al. 2002; Azoulay and Darmon 2010; Karlin et al. 2005). Lorsqu'un LBA est réalisé dans ce contexte, la population cellulaire majoritairement retrouvée dans l'alvéole est représentée par les macrophages alvéolaires (Leliefeld et al. 2016; E. Azoulay et al. 2002; E. Azoulay and Darmon 2010). Dans cette situation, les neutrophiles bien que non présents dans l'alvéole pulmonaire peuvent être retrouvés en abondance dans le tissu interstitiel pulmonaire. L'exacerbation des lésions pulmonaires pourrait alors être la résultante de complexes interactions entre neutrophiles séquestrés dans le tissu interstitiel pulmonaire, de macrophages pulmonaires résidents et de macrophages alvéolaires dans un contexte de réaction pro inflammatoire exacerbée (G-CSF, tumor necrosis factor (TNF)α et interleukine 1β) (E. Azoulay 2009).

1.1.4 Aspects immunologiques

Il existe des arguments forts pour penser que certaines formes d'infections sont associées à des dysfonctions immunes, spécifiques au neutrophile, autour de la période de neutropénie. Ainsi, chez les patients bénéficiant d'une autogreffe de moelle osseuse, le risque de pneumopathie infectieuse est plus élevé pour ceux d'entre eux porteurs d'un myélome ou

d'une durée de neutropénie supérieure à 7 jours (Puig et al. 2007). Chez les patients porteurs d'une allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, le risque de pneumopathie infectieuse est plus important lorsque le donneur est non apparenté (E. Meyer et al. 2007). Chez les patients neutropéniques porteurs de pathologies lymphoïdes, le risque d'infection à Pneumocystis jiroveci semble notablement plus élevé après une chimiothérapie de consolidation (Mayaud and Cadranel 2000). Nous savons maintenant depuis plus d'un demi-siècle que la profondeur et la durée de la neutropénie sont associées à un risque d'infection bactérienne accru. Dans un contexte où les outils diagnostiques manquaient de sensibilité et jusqu'à un récent présent (Elie Azoulay et al. 2010; Seo et al. 2015), ces patients ont toujours été majoritairement traités de manière empirique sur des sepsis essentiellement documentés cliniquement. Ainsi, le risque fongique doit être considéré chez les patients présentant une neutropénie profonde et/ou prolongée, en cas de traitements immunosuppresseurs chez les patients porteurs de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), possiblement chez les patients porteurs d'une pathologie lymphoïde et traités par rituximab (E. Azoulay 2009); enfin chez les patients d'hématologie présentant un SDRA sévère il existe des arguments robustes pour évaluer l'efficacité d'un traitement antifongique empirique notamment chez le patient neutropénique (E. Azoulay et al. 2014; Lagier et al. 2016). Concernant le neutrophile, les dysfonctions liées à la maladie sous-jacente, à la chimiothérapie et autour de la période de neutropénie ont abondamment été évaluées durant les années 90.

L'exemple des syndromes myélodysplasiques (SMD) est particulièrement éclairant tant ces dysfonctions ont été décrites avant et après chimiothérapies (Toma et al. 2012). L'infection représente la première cause de mortalité (40% des cas) dans les SMD de faible risque en abstention thérapeutique. Dans cette situation le site de l'infection est majoritairement pulmonaire et le germe est fréquemment une bactérie (Dayyani et al. 2010).

Le risque infectieux est majoritairement représenté par la présence d'une neutropénie (Briggs et al. 2006). De plus, les altérations fonctionnelles des neutrophiles associées au SMD contribuent aussi au risque infectieux. Ainsi, une neutropénie est présente dans 50% des cas au moment du diagnostic des SMD (Toma et al. 2012). Lorsque la maladie est avancée, la neutropénie est le reflet d'une dysfonction médullaire majeure combinant altération de la différenciation, résistance à l'apoptose et prolifération leucémique (Acquaviva, Gelsi-Boyer, and Birnbaum 2010; Vardiman 2010). A l'opposé, dans les SMD de faible risque, la neutropénie est le reflet d'une accélération de l'apoptose des progéniteurs hématopoïétiques (Briggs et al. 2006). Alors que la neutropénie est considérée comme la principale cause d'infection au cours des SMD, la profondeur de celle-ci ne semble pas être toujours associée au pronostic des épisodes infectieux. D'autres mécanismes impliquant des altérations fonctionnelles des neutrophiles pourraient donc participer à ce risque infectieux (Toma et al. 2012). Ces dysfonctions concernent la phagocytose, la production des formes réactives de l'oxygène, les activités bactéricides et fongicides des neutrophiles, la production d'ions superoxydes ainsi que l'expression de certaines molécules d'adhésion (L-sélectine, LFA-1, CD11b et CD18) aboutissant à des troubles de la migration des neutrophiles (Toma et al. 2012). Des atteintes fonctionnelles localisées au niveau des granules du neutrophile ont aussi été décrites, celles-ci impliquent certaines myéloperoxydases, la lactoferrine, les élastases, la cathepsine G ainsi que certaines métalloprotéinases matricielles (Toma et al. 2012). D'une manière générale et quelle que soit la maladie cancéreuse sous-jacente, la chimiothérapie induit des dysfonctions neutrophiles similaires avant l'entrée en aplasie et notamment au cours de la reconstitution immunologique.

Ces dysfonctions sont complexes et peuvent persister au cours d'une reconstitution immunologique survenant après une chimiothérapie conventionnelle contrairement aux phénomènes décrits lors d'une reconstitution immunologique survenant dans un contexte

d'autogreffe (Wang et al. 2000) ou d'allogreffe (Levy et al. 2002) de cellules souches périphériques. Ces dysfonctions n'ont cependant pas encore été clairement associées à des entités nosologiques infectieuses spécifiques en termes de clinique quotidienne. De plus, la majorité de ces études sont anciennes et les outils d'évaluation ne correspondent plus aux outils proposés actuellement. Au-delà de la durée et la profondeur de la neutropénie, le risque infectieux autour de la période de neutropénie devra probablement être réévalué en tenant compte des dysfonctions neutrophiles évaluées avec des outils contemporains (Theilgaard-Monch, Porse, and Borregaard 2006) autour des concepts cliniques anciens mais aussi émergents.

1.2 Signification clinique des différentes neutropénies

Chez des patients non sélectionnés présentant un choc septique en réanimation, la neutropénie représente un facteur de risque de mortalité (Tolsma et al. 2014). A l'opposé et chez des patients atteints de cancer, la neutropénie n'est pas associée à la mortalité en réanimation ni même en dehors de la réanimation (Aliberti et al. 2009; Elie Azoulay et al. 2013). Cependant, il est toujours très important de situer la neutropénie dans le contexte de l'histoire clinique de la maladie cancéreuse.

1.2.1 Neutropénie post-chimiothérapie

La neutropénie post-chimiothérapie peut être considérée comme une dysfonction immune attendue mais transitoire. Dans cette situation le premier événement représente la chimiothérapie et le dernier événement la sortie de neutropénie. Au lit du patient, la durée, la profondeur et la sortie de neutropénie dépendent de nombreux facteurs dont le sepsis, les dégâts tissulaires de la réponse inflammatoire (le plus souvent pulmonaire), la réponse à la

chimiothérapie, la nature et le stade de la maladie (E. Azoulay 2009; D Mokart et al. 2011). Les patients neutropéniques atteints de cancer représentent une population de malades hétérogène, les différences entre les sous-groupes de patients doivent être prises en considération (D Mokart et al. 2011; Lemiale et al. 2015). Par exemple, l'impact pronostique d'une neutropénie survenant au cours d'une première ligne de chimiothérapie est probablement différent de celui survenant durant la récidive de la maladie (D. Mokart et al. 2012).

De même, les complications infectieuses rapportées comme associées à une première ligne de chimiothérapie chez des patients porteurs de tumeur solide sont différentes de celles associées à des patients porteurs de maladie hématologique dans la même situation, tant les durées et la profondeur de neutropénie sont différentes (Saillard et al. 2014; Zafrani and Azoulay 2014). La complexité des mécanismes immunitaires liés à la neutropénie et leur impact sur le pronostic sont bien illustrés au cours de la neutropénie survenant après allogreffe de cellules souches périphériques. Dans ces conditions, le sepsis sévère, la survenue de défaillances d'organes notamment respiratoires ainsi que les phénomènes immunologiques en rapport avec la sortie d'aplasie représentent des motifs fréquents d'admission en réanimation (D. Mokart et al. 2012).

1.2.2 Sortie d'aplasie

La sortie de neutropénie représente un autre aspect complexe des phénomènes liés à la neutropénie. C'est un événement paradoxal et attendu (D Mokart et al. 2011), qui signe la reconstitution immunologique du patient et le retour vers une immunité supposée normale.

La sortie de neutropénie a été rapportée dans la littérature comme associée à une meilleure survie à court et même long terme (D. Mokart et al. 2012; Lagier et al. 2016;

Darmon et al. 2002), même en cas d'atteinte respiratoire préalable (D. Mokart et al. 2012; D Mokart et al. 2011). Darmon et coll. (Darmon et al. 2002), dans une étude rétrospective incluant 102 patients neutropéniques ont ainsi montré, en utilisant un modèle de régression logistique multivarié, que la sortie de neutropénie était associée à une meilleure survie à 30 jours. Cependant, lorsque la sortie de neutropénie était introduite comme une variable dépendante du temps dans un modèle de Cox de la survie, les auteurs ne retrouvaient plus aucun effet de cet événement sur le pronostic.

La sortie d'aplasie a de plus été rapportée comme associée à des dégradations respiratoires sévères pouvant engager le pronostic vital (E. Azoulay et al. 2002; E. Azoulay and Darmon 2010; Karlin et al. 2005). Sur poumon lésé notamment, la sortie d'aplasie pourrait être associée à l'aggravation de l'atteinte respiratoire initiale et favoriser la survenue d'un SDRA de manière contemporaine (E. Azoulay et al. 2002). Cette dégradation pourrait être exacerbée lors du traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), qui sont utilisés dans le but de favoriser la sortie d'aplasie (Karlin et al. 2005). Ces résultats ont été confirmés par Rhee et coll. (Rhee et al. 2009) dans une étude portant sur 71 patients neutropéniques admis en réanimation, dont le but était de décrire la survenue de SDRA durant la sortie d'aplasie ainsi que ses facteurs de risque. Dans cette étude, 53% des patients avaient développé un SDRA après la sortie d'aplasie, la mortalité en réanimation de ces patients était significativement plus importante que celle des patients n'ayant pas développé de SDRA (87% versus 52%). Le seul facteur de risque indépendamment associé à la survenue d'un SDRA après la sortie d'aplasie était l'existence d'une pneumopathie infectieuse. Dans cette série rétrospective et mono centrique, il est important de noter que la mortalité des deux groupes de patients était beaucoup plus élevée qu'attendue, qu'aucune aspergillose invasive pulmonaire n'était diagnostiquée, et enfin que tous les patients étaient traités par G-CSF. Dans un éditorial soulignant ces limites, Azoulay et coll. (E. Azoulay and Darmon 2010), ont

rapporté l'importance d'évaluer le rapport bénéfice/risque dans l'utilisation du G-CSF dans un contexte de future sortie d'aplasie chez les patients porteurs de pneumopathie infectieuse.

De la même manière, Gruson et coll. (Gruson, Hilbert, Vargas, et al. 2000) dans une étude rétrospective comparant en réanimation 28 patients neutropéniques traités par G-CSF à 33 témoins non traités, ont montré que les deux groupes étaient comparables en termes de mortalité en réanimation, de survenue d'infections nosocomiales, de compte leucocytaire et de sortie d'aplasie. Bouchama et coll. (Bouchama et al. 1999), dans une étude similaire mais avec un schéma de type cas-témoins, ont retrouvé des résultats très proches en termes de mortalité en réanimation et de fréquence de sortie d'aplasie par comparaison de 30 patients traités par facteurs de croissance hématopoïétiques à 30 patients non traités. Bien que rétrospectives et portant sur de petits échantillons de patients, ces études présentent l'intérêt de souligner pour le clinicien les risques de dégradation respiratoire, dans un contexte d'atteinte pulmonaire préexistante, liés à l'utilisation du G-CSF ainsi que ceux associés à la sortie d'aplasie.

Ainsi la sortie d'aplasie reste un événement immunologique très complexe, dépendant du temps et de l'état immunologique de l'hôte, pour lequel l'impact sur le pronostic du patient reste très difficile à évaluer (Darmon et al. 2002; Resche-Rigon, Azoulay, and Chevret 2006). Elle représente probablement un objectif à atteindre en réanimation mais aussi une étape qu'il faut anticiper de manière très prudente afin de pouvoir en limiter les conséquences délétères. D'autres études semblent nécessaires afin de déterminer les facteurs prédictifs de sortie de neutropénie ainsi que ceux associés à un mauvais pronostic (utilisation du G-CSF ?) dans un contexte de réanimation.

Outre les incontournables de la prise en charge du patient neutropénique admis en réanimation (Freifeld et al. 2011; D. Mokart et al. 2012; Lemiale et al. 2015; Saillard et al.

2015; Zafrani and Azoulay 2014) qui représentent finalement le sommet de l'iceberg, le clinicien se doit de prendre en considération d'autres phénomènes plus discrets mais tout aussi importants, comme les conséquences infectieuses des fluctuations de l'immunité autour de la période de neutropénie, la complexité d'une réaction inflammatoire paradoxale et particulièrement délétère sur le poumon ainsi que l'impact pronostique des différentes neutropénies. A l'heure actuelle, le risque infectieux n'a pas pu être réellement individualisé autour de ces entités nosologiques. Les outils modernes et puissants de la biologie moléculaire actuelle devraient permettre de franchir cette étape cruciale (Theilgaard-Monch, Porse, and Borregaard 2006).

1.3 Facteurs pronostiques des malades neutropéniques

1.3.1 Allogreffe et autogreffe de moelle

Alors que la neutropénie n'est pas un facteur de risque de mortalité après allogreffe chez les patients admis en réanimation (Lengline et al. 2015; D. Mokart, Granata, et al. 2015), inversement l'allogreffe a longtemps été reconnue comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients neutropéniques admis en réanimation (Lemiale et al. 2015). Cependant, l'autogreffe de cellule souches hématopoïétiques voire même le type d'hémopathie, ne sont plus, pas ou peu reconnus comme associés au pronostic à court terme de ces patients.

Une étude multicentrique britannique a ainsi montré que les malades après greffe de moelle avaient une mortalité hospitalière accrue (Hampshire et al. 2009). Cependant, les patients ayant reçu une autogreffe de moelle (chimiothérapie à forte dose et réinjection de cellules souches périphériques du malade lui-même) n'ont pas de surmortalité par rapport à des patients non greffés (Elie Azoulay et al. 2015; E. Azoulay and Afessa 2006). Benoit et coll. (Benoit et al. 2003) avaient publié en 2003 que la neutropénie était associée à la

mortalité, mais cette association n'était plus retrouvée en 2008 dans le même centre (S. Meyer, Gortner, and Gottschling 2008). De plus, Soares et coll. (Soares et al. 2010) ont confirmé l'absence de relation entre la neutropénie et la mortalité dans 28 services de réanimation au Brésil.

1.3.2 Caractéristiques du patient

Dans une récente étude prospective multicentrique et observationnelle portant sur 1011 patients consécutifs d'hématologie admis en réanimation (D Mokart et al. 2011), nous avons montré que les facteurs associés à la mortalité hospitalière étaient, outre une allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, des facteurs associés au malade, à sa maladie et à son état de sévérité lors de son admission en réanimation :

- l'état général du patient représenté par le performans status,
- l'importance des comorbidités représentées par l'index de Charlson,
- l'importance des défaillances d'organes à l'admission en réanimation évaluée par le score SOFA,
- une admission pour arrêt cardio-respiratoire,
- une défaillance d'organe en rapport avec une infiltration cancéreuse,
- une aspergillose pulmonaire invasive.

Les facteurs associés à la survie hospitalière étaient : une admission précoce en réanimation et une maladie en rémission complète ou partielle.

1.3.3 Sepsis sévère et choc septique

La littérature concernant la prise en charge du patient neutropénique fébrile hors réanimation est abondante, il en est de même pour les recommandations issues des sociétés savantes en infectiologie (IDSA) (Freifeld et al. 2011) et en Onco-Hématologie (ECIL) (Averbuch et al. 2013).

L'étude de Legrand et coll. (Legrand et al. 2012), rétrospective et observationnelle, portant sur 428 patients, a apporté des informations pronostiques importantes pour la prise en charge quotidienne des patients présentant un sepsis sévère dès leur admission en réanimation puis au cours de leur séjour. En effet, elle a montré que l'âge et l'existence d'une défaillance respiratoire, neurologique ou hépatique dès l'admission en réanimation représentaient des facteurs indépendants associés à la mortalité hospitalière. L'existence d'un choc septique dès l'admission était aussi associée à la mortalité hospitalière.

Au lit du patient, cette étude a mis en avant deux autres informations importantes ayant des conséquences immédiates sur la mortalité (Legrand et al. 2012). Tout d'abord lorsqu'il n'existe pas de point d'appel clinique évident pour justifier du sepsis, l'ablation systématique du cathéter veineux central (CVC) est indépendamment associée à une meilleure survie. Certes l'ablation du CVC n'était réalisée que chez 68 (32%) survivants et 39 (18%) des non survivants, ce qui représente un faible effectif dans le cadre d'une étude mono centrique et rétrospective. Si pour le clinicien elle a du sens, elle ne permet cependant pas de déterminer si les sepsis sévères dont le point de départ est le CVC sont moins graves que les autres sepsis ou si l'ablation du CVC a une action directe sur la mortalité hospitalière. Le deuxième facteur pronostique est l'utilisation d'un aminoside en complément d'une bêta-lactamine active sur Pseudomonas aeruginosa dans le cadre de l'antibiothérapie empirique délivrée dès l'admission en réanimation. L'association d'une bêta-lactamine à un aminoside

est recommandée chez le patient neutropénique en présence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique chez les patients d'hématologie non encore admis en réanimation. Cette pratique expose cependant à la survenue d'insuffisance rénale du fait de la néphrotoxicité des aminosides. Il n'existe actuellement aucune étude validant cette stratégie en réanimation. L'étude de Legrand et coll. (Legrand et al. 2012) est la seule réalisée en réanimation évaluant une bithérapie antibiotique. Il est important de noter que, dans cette étude, 98% (210 patients) des survivants étaient traités par bithérapie contre 85% (181 patients parmi les non survivants), ceci souligne la robustesse des résultats obtenus. Néanmoins, il s'agit de résultats issus d'une étude rétrospective monocentrique qui demandent à être validés de manière prospective dans le cadre d'une étude multicentrique.

1.3.4 Défaillances d'organes

Blot et coll. (Blot et al. 1997) ont été les premiers à montrer dès 1997, dans une étude rétrospective incluant 107 patients neutropéniques admis en réanimation, l'impact sur le pronostic à court–terme du nombre de défaillances d'organes présentes dès l'admission en réanimation. En effet la mortalité en réanimation de ces patients était de 55% et les facteurs indépendamment associés au pronostic étaient le nombre de défaillances d'organes (quel que soit le type de défaillance) et l'existence d'une défaillance respiratoire, déjà comptée dans le premier facteur.

La détresse respiratoire aiguë représente 50 à 80% des motifs d'admission en réanimation des patients neutropéniques (D. Mokart et al. 2012; Darmon et al. 2002; Blot et al. 1997). Nous avons décrit sur une série prospective et observationnelle de 70 patients neutropéniques porteurs de SDRA, le pronostic de ces patients ainsi les facteurs qui lui sont associés (D. Mokart et al. 2012). La mortalité à J28 était de 63% et les facteurs associés à une meilleure survie à l'admission du patient étaient un SDRA de type lobaire (par opposition à

SDRA diffus), une antibiothérapie initiale active sur les germes difficiles à traiter et une maladie au stade de la première ligne chimiothérapie. Durant le séjour en réanimation les facteurs associés à la mortalité étaient l'utilisation de vasopresseurs, l'importance des défaillances d'organes et l'absence de sortie d'aplasie en réanimation. Il est intéressant de noter que l'amélioration des défaillances d'organes 2 jours après la sortie d'aplasie était significativement associée à une meilleure survie, par ailleurs la probabilité conditionnelle de sortir vivant de réanimation ne diminuait pas durant les 3 premières semaines du séjour en réanimation. Bien que le polynucléaire neutrophile joue un rôle pivot dans la genèse des lésions pulmonaires de SDRA, d'authentiques SDRA ont été décrits chez le patient neutropénique. Pour la première fois en 1986, Ognibene et coll . (Ognibene et al. 1986) ont ainsi montré sur une série de 11 patients neutropéniques sévères en détresse respiratoire aiguë, des lésions histologiques de SDRA sur les biopsies pulmonaire réalisées en post mortem. Chez 5 de ces patients des dommages alvéolaires diffus (caractéristiques du SDRA) étaient présents mais sans infiltration de neutrophiles.

L'importance des défaillances d'organes à l'admission sur le pronostic à court terme des POH admis en réanimation avait été également étudiée dès 1998 par Guiguet et coll. (Guiguet et al. 1998) dans une étude rétrospective portant sur 94 POH neutropéniques admis en réanimation. Ces auteurs avaient montré que la persistance ou l'aggravation des défaillances d'organes au 3ème jour de l'admission en réanimation était aussi associée à un mauvais pronostic.

Enfin, une étude récente en 2013 a montré de manière indépendante le rôle pronostique de la survenue d'une dysfonction rénale ou l'utilisation de l'épuration extra rénale (EER) chez des malades POH neutropéniques admis en réanimation (Darmon et al. 2013). Dans cette étude de Darmon et coll. (Darmon et al. 2013), une insuffisance rénale aiguë était présente dans 32% des cas à l'admission et était indépendamment associée au

pronostic alors que le recours à la dialyse nécessaire dans 27% des cas était non associé au pronostic.

Ces études, difficilement comparables car réalisées sur des périodes différentes, mono ou multicentriques, souvent rétrospectives, rapportant des mortalités différentes et n'utilisant pas les mêmes définitions pour l'insuffisance rénale, soulignent néanmoins toutes fortement l'impact de la dysfonction rénale sur le devenir de ces patients.

1.3.5 Rôle des procédures

A côté du rôle pronostique de l'EER rapporté précédemment, des études portant sur l'impact pronostique d'autres procédures telles que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou l'utilisation de la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure ou pression positive continue) chez le patient neutropénique, sont rares et anciennes.

Gruson et coll. (Gruson, Hilbert, Valentino, et al. 2000), dans une étude prospective et observationnelle incluant 93 patients neutropéniques consécutifs sur une période 6 ans, montraient que la réalisation d'un LBA motivé par la présence d'infiltrats pulmonaires avait un impact diagnostic modeste et aucun effet sur la mortalité. Dans un essai randomisé multi centrique récent, Azoulay et coll. (Elie Azoulay et al. 2010) confirmaient l'impact diagnostique modeste du LBA comparativement aux méthodes de diagnostic non invasives chez des POH en détresse respiratoire aiguë, particulièrement chez le patient neutropénique. Dans un registre différent, la même équipe évaluait prospectivement l'utilisation de la ventilation en CPAP chez 64 patients neutropéniques en détresse respiratoire aiguë.[78] Selon les auteurs, la CPAP était efficace dans 25% des cas en évitant le recours à la VMI mais il n'existait pas de groupe comparateur (sans CPAP). Tous les répondeurs à la CPAP ont survécu à la réanimation, cependant sans groupe comparateur il était impossible de conclure quant à l'impact de la CPAP sur le pronostic.

Au total, devant ces résultats pronostiques parfois contradictoires ou basés sur des études à faible niveau de preuve (souvent rétrospectives, parfois mono centriques ou de faibles effectifs), nous avons choisi de conduire plusieurs études pronostiques évaluant ces différents prédicteurs potentiels de la mortalité hospitalière ou à 30 jours des POH neutropéniques admis en réanimation. Leurs résultats sont synthétisés dans les 4 chapitres suivants.

2 Rôle pronostique de la défaillance respiratoire

La détresse respiratoire aiguë représente 50 à 80% des motifs d'admissions en réanimation des patients neutropéniques (D. Mokart et al. 2012; Darmon et al. 2002; Blot et al. 1997). Pour décrire l'impact pronostique de la défaillance respiratoire chez les malades atteints de POH et neutropéniques admis en réanimation, et identifier des facteurs prédictifs de la mortalité hospitalière de ces patients, nous avons conduit une analyse pronostique rétrospective sur les données de deux études prospectives (D. Mokart et al. 2013). A partir d'une cohorte et d'un essai thérapeutique randomisé réunissant 367 POH admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë entre 2006 et 2008, nous avons sélectionné 123 (33%) patients avec neutropénie à l'admission, définie par un nombre de neutrophiles inférieur à 1000/mm^3.

Nous avons choisi comme critères de jugement pour évaluer le devenir, la mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière. Des modèles de régression logistique uni- puis multivariés ont été utilisés pour estimer la valeur pronostique de variables cliniques. Toutes les variables sélectionnées en analyses univariées au seuil de 0.10 ont été introduites dans un modèle multivarié, ainsi que des variables cliniquement pertinentes sur les données de la littérature. Des modèles parcimonieux ont été privilégiés pour tenir compte du nombre d'événements. Des tests de Hosmer-Lemeshow ont été appliqués pour tester l'adéquation des modèles. Tous les tests étaient de formulation bilatérale, et le seuil de signification était de 0.05.

La mortalité en réanimation était de 41.5% (intervalle de confiance à 95%, IC95% : 33-50%). Les facteurs indépendamment associés à celle-ci étaient le recours à la ventilation mécanique invasive (VMI) (OR=12.51, IC95%, 5.80-26.97, p=0.0001) et l'utilisation de vasopresseurs durant le séjour en réanimation (OR=3.83, IC95% : 1.98-7.40, p=0.002).

La mortalité hospitalière était de 77% (IC95% : 69-84%). Le seul facteur indépendamment associé à la mortalité hospitalière était le recours à la VMI (OR= 7.73, IC95% : 2.52-23.69, p= 0.003) alors que les facteurs indépendamment associés à la survie hospitalière étaient un traitement par corticoïdes juste avant l'admission en réanimation (OR=0.35, IC95% : 0.11-0.95, p= 0.04) et une sortie d'aplasie durant le séjour en réanimation (OR=0.23, IC95% : 0.07-0.73), p= 0.01).

Ces résultats confirment ceux de deux études plus anciennes, rétrospectives et portant sur de plus faibles échantillons de patients neutropéniques (Darmon et al. 2002; Blot et al. 1997). Cependant, quelques limites de notre étude méritent d'être soulignées. L'exclusion des patients avec œdème cardiogénique, réputés de bon pronostic, peut avoir introduit un biais de sélection et surestimé la mortalité en réanimation et hospitalière de la population étudiée. Sur le plan de l'analyse, nous avons utilisé les données de cohorte observationnelle et d'un essai, sans prendre en compte « l'effet étude » potentiel lié aux différences entre celles-ci en termes de mortalité ou de facteurs pronostiques, ni les facteurs de confusion autrement que par un ajustement. Des techniques d'inférence causale pourraient trouver leur place dans ce contexte.

Mokart D, Azoulay E, Schnell D, Bourmaud A, Kouatchet A, Pene F et al. (2013) Acute Respiratory Failure In Neutropenic Patients Is Associated With A High Post-Icu Mortality. Minerva Anestesiol 2013;79:1156-63

ORIGINAL ARTICLE

Acute respiratory failure in neutropenic patients is associated with a high post-ICU mortality

D. MOKART [1], E. AZOULAY [2], D. SCHNELL [2], A. BOURMAUD [3], A. KOUATCHET [4], F. PÈNE [5], V. LEMIALE [2], J. LAMBERT [6], F. BRUNEEL [7], F. VINCENT [8], M. LEGRAND [9], A. RABBAT [10], M. DARMON [11]

[1]Medical-Surgical ICU, Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France; [2]Medical ICU, University Hospital St Louis, Paris, France; [3]Public Health and Biostatistics Department, Lucien Neuwirth Institute, Saint-Priest en Jarrez, France; [4]Medical ICU, Angers University Hospital, Angers, France; [5]Medical ICU, Cochin University Hospital, Paris, France; [6]Biostatistics Department, Saint-Louis University Hospital, Paris, France; [7]Medical-Surgical ICU, Versailles Hospital, Versailles, France; [8]Medical-Surgical ICU, Avicenne University Hospital, Bobigny, France; [9]Surgical ICU, Lariboisière University Hospital, Paris, France; [10]Medical ICU, Hôtel Dieu University Hospital, Paris, France; [11]Medical-Surgical ICU, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert Raymond, Saint-Priest en Jarez, France

ABSTRACT

Background. Few studies have evaluated outcomes of neutropenic patients admitted to the ICU at the onset of acute respiratory failure (ARF). The main objective of this study was to describe outcomes and to identify early predictors of hospital mortality in critically ill cancer patients with ARF during chemotherapy-induced neutropenia.
Methods. Retrospective analysis of prospectively collected data extracted from two recent prospective multicentre studies. We included neutropenic adults admitted to the ICU for ARF.
Results. Of the 123 study patients, 107 patients (87%) had haematological malignancies: 78 (64%) were male, median age was 57 years (44-62), and median LOD score at ICU admission was 6 (4-9). ICU and hospital mortality rates were 42% and 77%, respectively. Endotracheal mechanical ventilation was an independent risk factor for hospital mortality (odds ratio [OR], 7.73; 95% confidence interval [95%CI], 2.52-23.69); two factors independently protected from hospital mortality, namely, ICU admission for ARF during neutropenia recovery (OR, 0.23; 95%CI, 0.07-0.73) and steroid therapy before ICU admission (OR, 0.35; 95%CI, 0.11-0.95).
Conclusion. Our study demonstrates a meaningful ICU survival in the studied population and identified factors associated with ICU and hospital mortality. Further work is needed to address the reasons for the high post-ICU mortality rate after ARF. *(Minerva Anestesiol 2013;79:1156-63)*

Key words: Neoplasms - Intensive Care Unit - Drug therapy - Respiratory distress syndrome, adult.

Recently introduced aggressive treatments have significantly decreased the overall mortality rate in cancer patients.[1] These new treatments come at the price of a steep rise in infections and treatment-related toxicities.[2] During the neutropenic phase, the risk of adverse events is particularly high. The lung is a common target of chemotherapy-related complications. Thus, 20% of patients have lung infiltrates [3] and 15% experience respiratory events.[4]

Although studies of acute respiratory failure (ARF) during neutropenia are scarce,[5] an abundance of information is available about cancer patients admitted to the ICU for ARF. About 15% of cancer patients experience ARF requiring ICU admission.[6] Survival of cancer patients with ARF has improved over time to about 60%.[6] Nevertheless, invasive mechanical

Comment In p. 1108.

ventilation remains associated with a hospital mortality rate of about 75%.[7] In neutropenic patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), day-28 mortality is 63% and hospital mortality is about 75%. At ICU admission, factors associated with survival include first-line chemotherapy, lobar ARDS, and the nature of initial antibiotic treatment.[8]

Few studies have evaluated outcomes of neutropenic patients admitted to the ICU at the onset of ARF. The main objective of this study was to describe outcomes and to identify early predictors of hospital mortality in critically ill cancer patients with ARF during chemotherapy-induced neutropenia.

Materials and methods

Study population

We performed a retrospective analysis of prospectively collected data from two recent studies of diagnostic strategies in critically ill cancer patients.[7, 9] Patients were included from 2006 to 2008. Among the patients included in these studies, we included those admitted to the ICU with ARF and neutropenia (defined as a neutrophil count lower than 1000/mm^3). These studies were chosen for this study since inclusion criterion, exclusion criterion, used definitions and collected variables were very similar allowing an evaluation of the included patients for this study.

The first study [7] was a prospective observational study in consecutive critically ill cancer patients with ARF admitted to 15 closed ICUs. ARF was defined as a respiratory rate greater than 30 breaths per min or respiratory distress symptoms or PaO_2 on room air of less than 60 mm Hg or the need for ventilatory support.

The second study[9] was a randomised controlled trial of consecutive critically ill patients with underlying haematological malignancies and ARF admitted to 16 closed ICUs. ARF was defined as oxygen saturation less than 90% or PaO_2 less than 60 mmHg on room air combined with severe dyspnoea at rest precluding speech in sentences or a respiratory rate greater than 30 breaths per min or clinical signs of respiratory distress. This study did not include patients with cardiogenic pulmonary oedema, ARF due to known causes or contra-indications to fiberoptic bronchoscopy and broncho-alveolar lavage (coma, shock, or SaO_2<90% while breathing oxygen through a Venturi mask).

The appropriate ethics committees approved these studies.[7, 9]

Definitions

The Logistic Organ Dysfunction (LOD) score were determined before ICU admission.[10] ICU admission during neutropenia recovery was defined as ICU admission for ARF during the 3 days preceding the return of the neutrophil count to a value greater than 1000/mm^3.[11] Sepsis was diagnosed using the criteria developed at the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conferences.[12] Individual organ failure was defined as an LOD score >1 point for the relevant system.[10]

Etiologic diagnoses of ARF were established by the investigators according to preestablished definitions.[7, 9] Additionally, diagnoses were reviewed centrally by an independent committee whose members were blinded to group assignment.[7, 9]

Statistical analysis

Results are reported as medians (interquartile range, IQR) or numbers (%). Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate, and continuous variables using the nonparametric Wilcoxon test or Mann-Whitney test. We performed logistic regression analyses to identify variables that significantly influenced hospital and ICU mortality rates, as assessed by estimating odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (95%CIs). Variables yielding p values lower than 0.20 in the bivariate analyses were entered into a backward stepwise logistic regression model where hospital mortality or ICU mortality was the outcome variable of interest. The co-variates were removed from the model with critical removal P values of 0.1. Last, variables of clinical interest possibly associated with mortality were forced into the final model. Co-linearity and interactions were tested. The Hosmer-Lemeshow test was used to check

goodness-of-fit of the logistic regression. Considering the number of events (28), 7 variables at the most were entered into the model for hospital mortality and 4 variables for ICU mortality. All tests were two-sided, and *p* values lower than 0.05 were considered statistically significant. Statistical tests were done using the SAS 6.12 software package (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Studied population

Overall, of the 367 patients with ARF included in the two previous studies, 123 were neutropenic at ICU admission and were included in this study. Table I reports the main characteristics of the hospital survivors and non-survivors.

Of the 123 patients, 78 (77.7%; 95%CI 55-71%) were males. Median age was 57 years (44-62). Known comorbidities were chronic heart failure in 7 (6%; 95%CI 3-11) patients, hypertension in 27 (22%; 95%CI 15-30), and diabetes in 10 (8%; 95%CI 4-14). Most of the patients had high-grade haematological malignancies; acute leukaemia and high-grade non-Hodgkin's lymphoma accounted for 56% (95% CI 47-64%) of the population. A history of allogeneic stem-cell transplantation was noted in 24 (20%; 95%CI 13-27%) patients and of autologous stem-cell transplantation in 22 (19%; 95%CI 12-26%) patients.

TABLE I.—*Patients characteristics and hospital mortality.*

	All patients N.=123	Survivors N.=28	Non-survivors N.=95	P value
Male gender	78 (64%)	15 (54%)	63 (67%)	0.26
Age (years)	57 (44-62)	52 (41-59)	59 (44-66)	0.07
LOD score	6 (4-9)	6.5 (4-8.5)	6 (4-9)	0.63
Underlying malignancy				0.09
Solid tumours	16 (13%)	1 (4%)	15 (16%)	
Haematological malignancies including	107 (87%)	27 (96%)	80 (84%)	
Acute leukaemia	*35 (28%)*	*6 (32%)*	*29 (34%)*	
Non-Hodgkin's Lymphoma	*35 (28%)*	*9 (47%)*	*26 (31%)*	
Myeloma	*9 (7%)*	*1 (5%)*	*8 (9%)*	
Allogeneic stem-cell transplantation	24 (20%)	8 (29%)	16 (17%)	0.18
Autologous stem-cell transplantation	22 (19%)	6 (23%)	16 (17%)	0.57
Complete or partial remission of the malignancy	46 (37%)	12 (48%)	34 (38%)	0.36
Time (days) from malignancy diagnosis to ICU admission	189 (44-699)	204 (75-910)	180 (41-475)	0.41
Time (days) from hospital admission to ICU admission	17 (1-38)	22 (9-51)	15 (1-31)	0.04
Time (days) from respiratory symptom onset to ICU admission	2 (0-4)	3.5 (1.5-5)	1 (0-4)	0.054
Steroids before ICU admission	38 (31%)	13 (48%)	25 (27%)	0.03
G-CSF before ICU admission	37 (31%)	8 (30%)	29 (31%)	0.99
ARF during neutropenia recovery	23 (19%)	10 (38%)	13 (15%)	0.008
Characteristics at ICU admission				
Shock	63 (51%)	12 (57%)	41 (45%)	0.28
Coma	25 (20%)	6 (21%)	19 (20%)	0.99
Hepatic failure	27 (22%)	6 (21%)	21 (22%)	0.99
Acute kidney injury	81 (66%)	22 (79%)	59 (64%)	0.17
Documented infection	71 (58%)	15 (53%)	56 (59%)	0.66
Treatments in the ICU				
Conventional mechanical ventilation	69 (56%)	7 (25%)	62 (65%)	0.0002
Non-invasive mechanical ventilation	81 (66%)	21 (75%)	60 (63%)	0.26
Vasopressors	62 (50%)	7 (25%)	55 (58%)	0.003
Renal replacement therapy	32 (26%)	7 (25%)	25 (26%)	0.99
ICU length of stay (days)	8 (4-16)	9 (5-15)	8 (4-16)	0.65
Hospital length of stay (days)	37 (17-50)	45 (30-52)	34 (17-50)	0.06

LOD: Logistic Organ Dysfunction score; ICU: Intensive Care Unit; ARF: acute respiratory failure.

Median time since the definite diagnosis of malignancy was 189 days (44-699). At ICU admission, the LOD score was 6 (4-10). All patients had ARF at ICU admission; associated reasons for ICU admission were acute kidney injury in 81 (66%; 95%CI 57-77%) patients, shock in 63 (51%; 95%CI 41-58%), hepatic failure in 27 (22%; 95%CI 16-30%), and coma in 25 (20%; 95%CI 14-28%). Documented infection at ICU admission was noted in 71 (58%; 95%CI 49-66%) patients including 41 (33%; 95%CI 26-42%) with bacterial infections, 14 (11%; 95%CI 7-18%) with invasive pulmonary aspergillosis, 11 (9%; 95%CI 6-15%) with viral infections, and 5 (4%; 95%CI 2-9%) with parasitic or fungal infections other than aspergillosis. No cause of ARF was found in 19 (15%; 95% 10-23%) patients.

Throughout the ICU stay, 81 (66%; 95%CI 57-74%) patients required non-invasive mechanical ventilation (NIV) and 69 (56%; 95%CI 47-65%) invasive mechanical ventilation (including 43 patients who required invasive mechanical ventilation after NIV failure). The duration of invasive mechanical ventilation was 7 (4-11) days. Vasopressors were needed in 62 (50%; 95%CI 42-59%) patients and renal replacement therapy in 32 (26%; 95%CI 20-34%) patients.

ICU mortality

Overall, 51 (41.5%; 95%CI 33-50%) patients died during ICU stay. The characteristics of the underlying malignancy were not associated with ICU mortality. ICU mortality was associated with age, organ failure at ICU admission, and life-supporting interventions during the ICU stay. Neither failure to identify the cause of ARF nor the type of infection was associated with ICU mortality in this study. As reported in Table II, independent predictors of ICU mortality were vasopressors therapy during the ICU stay (OR, 3.83; 95%CI, 1.98-7.40) and invasive mechanical ventilation (OR, 12.51; 95%CI, 5.80-26.97). The final model (Table II) showed good discrimination and calibration. NIV failure was then forced into the final model but was not selected.

Hospital mortality

Overall, 95 (77%; 95%CI 0.69-0.84) patients died before hospital discharge. Table I lists the factors associated with crude hospital mortality. The characteristics of the underlying malignancy were not associated with hospital mortality. Hospital mortality was influenced by delay between hospital and ICU admission, steroid therapy before ICU admission, ARF during neutropenia recovery, and life-supporting interventions during the ICU stay. Again, neither failure to identify the cause of ARF nor the type of infection was associated with hospital mortality in this study.

Factors independently associated with hospital mortality are reported in Table III (final model). Invasive mechanical ventilation was associated with a higher risk of hospital mor-

TABLE II.—*Logistic regression: independent predictors of ICU mortality.*

	Unadjusted		Adjusted		
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio	95%CI	P value
Invasive mechanical ventilation	38.9	10.9-138.7	12.51	5.80-26.97	0.0001
Vasopressors	9.9	4.2-23.5	3.83	1.98-7.40	0.002

(Hosmer-Lemeshow Goodness-of-fit [c^2=0.57; P=0.75]). CI: confidence interval.

TABLE III.—*Logistic regression: independent predictors of hospital mortality.*

	Unadjusted		Adjusted		
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio	95%CI	*p* value
Invasive mechanical ventilation	5.6	2.2-14.6	7.73	2.52-23.69	0.003
ARF during neutropenia recovery	0.28	0.10-0.74	0.23	0.07-0.73	0.01
Steroids before ICU admission	0.39	0.16-0.94	0.35	0.11-0.95	0.04

(Hosmer-Lemeshow Goodness-of-fit [c^2=3.41; P=0.49]). CI: confidence interval; ARF: acute respiratory failure; ICU: Intensive Care Unit.

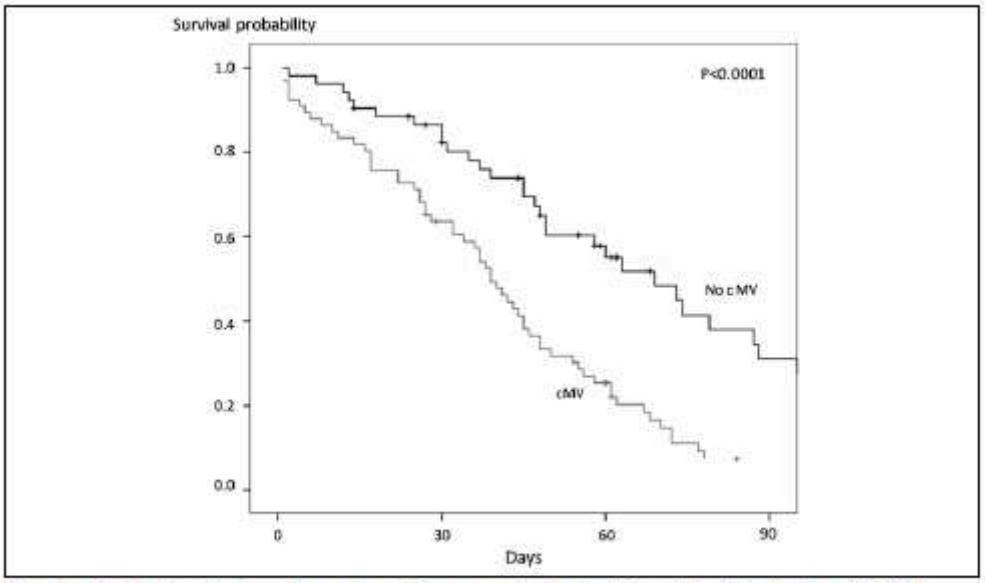


Figure 1.—Cumulative survival according to the needs for conventional mechanical ventilation (Log-Rank test P<0.0001).

tality (OR, 7.73; 95%CI, 2.52-23.69). Two factors independently decreased the risk of hospital mortality: ICU admission for ARF during neutropenia recovery (OR, 0.23; 95%CI, 0.07-0.73) and steroid therapy before ICU admission (OR, 0.35; 95%CI, 0.11-0.95). The final model showed good discrimination and calibration. When the type of underlying malignancy, use of granulocyte colony-stimulating factor, partial or complete remission, invasive pulmonary aspergillosis, and bacterial infection were forced into the final model, one by one, these variables were not selected.

Discussion

To our knowledge, this is the largest study evaluating mortality in neutropenic patients admitted to the ICU for ARF. Invasive mechanical ventilation was independently associated with hospital mortality, whereas ICU admission during neutropenia recovery and steroid treatment before ICU admission were independently associated with hospital survival.

Recent improvements in the treatment of cancer patients admitted to the ICU have been well documented, particularly in patients admitted with septic shock[13] or ARF.[14] Interestingly, in these situations, better survival was associated with a higher case volume. Cancer patients with ARF are being increasingly admitted to the ICU and managed with life-sustaining treatments (most notably mechanical ventilation).[14, 15] Their ICU mortality rate is currently about 40%[14, 16] and is closely associated with the need for life-sustaining treatments. In recent studies, neutropenia was not independently associated with mortality.[7] Our study confirms these earlier data: ICU mortality was 41% and was independently associated with acute illness severity as reflected by the need for life-sustaining treatments (*i.e.*, invasive mechanical ventilation and vasopressors).

One of the striking findings from this study is the high post-ICU mortality rate. After ICU discharge, mortality increased from 41% to 77%: thus, more than half the ICU survivors died in the hospital. In addition, in the studied population, ICU discharge was not used a as a treatment limitation measure. Data on anticancer treatments given in the ICU and after ICU discharge are scarce.[17] In cancer patients, a high

post-ICU mortality rate may be related to suboptimal chemotherapy (delayed administration, reduced dosage, or contraindications to specific agents) or to delayed end-of-life decisions.[18] Our study was not designed to evaluate these factors. Our results underline the need for additional studies evaluating the consequences of prolonged life-sustaining treatment, the risk factors for post-ICU mortality in critically ill neutropenic cancer patients, quality of life in ICU survivors, and the potential usefulness of outreach teams for identifying early organ failures in ICU survivors.

Interestingly, in one fifth of our patients, ARF developed during neutropenia recovery. Neutropenia is an expected transient event in patients given chemotherapy. The type and dosage of the chemotherapy agents are associated with the severity of neutropenia. ARF is common during the neutropenic period, when the inflammatory response is markedly attenuated. ARF during neutropenia involves complex interactions between resident macrophages and migrated neutrophils sequestered in the lung interstitium, with up-regulation of proinflammatory cytokines.[19-21] Pathogenic hypotheses include alveolar macrophage or monocyte deactivation related to the malignancy, cancer chemotherapy, (G-CSF), and/or sepsis.[22, 23] Neutropenia recovery is usually asymptomatic but coincides with a deterioration in the respiratory status in a few patients.[20, 24] G-CSF therapy may increase the risk of ARF during neutropenia recovery.[11, 21] Our findings are consistent with earlier data documenting the good prognosis of ARF during neutropenia recovery.[11, 25] Interestingly, although concomitant G-CSF treatment may induce or worsen ARF during neutropenia recovery,[25] previous G-CSF therapy did not influence mortality in our study. However, our study was not designed to evaluate the consequences of previous G-CSF therapy on outcomes of patients with ARF during neutropenia recovery.

Another interesting finding from our study is the association between pre-ICU steroid treatment and better hospital survival. This effect was independent from the type of underlying malignancy. Given their anti-inflammatory properties, steroids have been investigated as a potential treatment for ARF in large patient populations. Recent data suggest that steroids may be effective against acute lung injury (ALI) and ARDS with or without sepsis.[26] Immunocompromised patients may develop acute non-infectious parenchymal lung damage that often meets ALI/ARDS criteria[27] and that usually responds to steroids. In neutropenic patients with ARF, steroid therapy may be beneficial in several situations including neutropenia recovery, engraftment and pre-engraftment syndromes,[28] all-trans retinoic acid syndrome,[29] intrapulmonary lysis,[30] and septic shock.[13, 31] The beneficial effect of steroids in our study may indicate that steroids were used predominantly in patients with these specific and rapidly reversible causes of ARF. Nevertheless, no firm conclusion can be drawn from this association. Indeed, although we adjusted steroids effect to malignancy characteristics we cannot rule out possibility that steroids were a surrogate marker for unrecorded variable related to malignancy characteristics. Additional studies are therefore needed to confirm and explain the potential benefit of steroids in this subset of patients.

Our manuscript had several limits. First, patients with obvious cardiogenic pulmonary oedema were excluded from one of the trial from which data were extracted.[9] This may have influenced our results in excluding patients that may have been expected to have a good prognosis and therefore in overestimating overall ICU and hospital mortality in the studied population. Additionally, no conclusion can be drawn from our study as regard to potential association between cardiogenic pulmonary oedema and outcome as reason to this selection bias. Another limit is related to the observational design of this analysis. Hence, no causality may be drawn for our results. At most, our study help in assessing variables independently associated with outcome. Further studies are needed to explore these associations and evaluate potential interest of steroids in neutropenic patients with ARF. Moreover, limits may have arisen as results of the chosen methods for logistic regression. Nevertheless every effort was made to limits errors in this analysis: interaction and colinearity were checked, our final models were forced with clini-

cally relevant variables and we avoid entering variables as continuous variables. Additionally, sensitivity analysis was performed using conditional stepwise logistic regression and similar results were found. A last limit needs to be underlined. Hence, despite our best effort to adjust for confounding factors, we cannot rule out some confusion bias due to unrecorded variables. Additionally, the number of patients in this study was limited and as consequences we may have lack the statistical power to demonstrate some significant associations. These limits need to be taken into consideration to avoid over interpretation of our results.

The 41% ICU mortality rate in selected neutropenic cancer patients admitted to the ICU for ARF suggests that recent advances in the management of critically ill cancer patients may lead to meaningful survival this population of patients. However, we found a high post-ICU mortality rate that was not explained by our results. Further studies are needed to confirm this high post-ICU mortality and to identify risk factors in this population of patients.

Key messages

— Recent advances in the management of critically ill cancer patients may lead to meaningful survival of neutropenic patients with acute respiratory failure.

— Our study underlines the high post-ICU mortality (77%; 95%CI 0.69-0.84) in this specific subgroup of patients.

— In this study, two factors were associated with an improve outcome: ARF at the time of neutropenia recovery and use of steroids before ICU admission.

References

1. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis. J Clin Oncol 2007;25:3274-80.
2. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R *et al.* Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2006;354:2531-41.
3. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, Sancassani V, Pogliani EM *et al.* Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. Haematologica 2000;85:1255-60.
4. Puig N, De La Rubia J, Jarque I, Salavert M, Moscardó F, Sanz J *et al.* Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with hematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2007;48:2367-74.
5. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C *et al.* Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. N Engl J Med 1986;315:547-51.
6. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 2006;32:808-22.
7. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F *et al.* Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med 2008;36:100-7.
8. Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A *et al.* Prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in neutropenic cancer patients. Eur Respir J 2012;40:169-76.
9. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A *et al.* Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1038-46.
10. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A *et al.* The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA 1996;276:802-10.
11. Karlin L, Darmon M, Thiéry G, Ciroldi M, de Miranda S, Lefebvre A *et al.* Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. Bone Marrow Transplant 2005;36:245-50.
12. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
13. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B *et al.* Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. Crit Care Med 2012;40:55-62.
14. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B *et al.* Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. Eur Respir J 2008;32:748-54.
15. Khassawneh BY, White P, Jr., Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Chest 2002;121:185-8.
16. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A *et al.* The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. Medicine (Baltimore) 2004;83:360-70.
17. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A *et al.* Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. Haematologica 2011;96:231-7.
18. Mokart D, Etienne A, Esterni B, Brun JP, Chow-Chine L, Sannini A *et al.* Critically ill cancer patients in the intensive care unit: short-term outcome and 1-year mortality. Acta Anaesthesiol Scand 2012;56:178-89.
19. Mokart D, Textoris J, Ettori F, Chetaille B, Blache JL. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in neutropenic patients. In: Azoulay E, editor. Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies. Springer Berlin Heidelberg 2011;477-90.
20. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, Fieux F, Bornstain C,

Moreau D *et al.* Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. Crit Care Med 2002;30:781-6.
21. Azoulay E, Attalah H, Yang K, Herigault S, Jouault H, Brun-Buisson C *et al.* Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury during neutropenia recovery in rats. Crit Care Med 2003;31:157-65.
22. Mokart D, Guery BP, Bouabdallah R, Martin C, Blache JL, Arnoulet C *et al.* Deactivation of alveolar macrophages in septic neutropenic ARDS. Chest 2003;124:644-52.
23. Mokart D, Kipnis E, Guerre-Berthelot P, Vey N, Capo C, Sannini A *et al.* Monocyte deactivation in neutropenic acute respiratory distress syndrome patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. Crit Care 2008;12:R17.
24. Rinaldo JE, Borovetz H. Deterioration of oxygenation and abnormal lung microvascular permeability during resolution of leukopenia in patients with diffuse lung injury. Am Rev Respir Dis 1985;131:579-83.
25. Rhee CK, Kang JY, Kim YH, Kim JW, Yoon HK, Kim SC *et al.* Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. Crit Care 2009;13:R173.
26. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2009;37:1594-603.
27. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. Chest 2004;125:1530-5.
28. Afessa B, Peters SG. Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant. Curr Opin Oncol 2008;20:227-33.
29. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J *et al.* Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009;113:775-83.
30. Azoulay E, Canet E, Raffoux E, Lengliné E, Lemiale V, Vincent F *et al.* Dexamethasone in Patients with Acute Lung Injury from Acute Monocytic Leukemia. Eur Respir J 2012;39:648-53.
31. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2006;34:22-30.

Acknowledgments.—The authors would like to thank A. Wolfe, MD, for helping with this manuscript.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Received on January 31, 2013. - Accepted for publication on June 25, 2013.

Corresponding author: D. Mokart, MD, Medical-Surgical ICU, Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France.
E-mail: mokartd@ipc.unicancer.fr

3 Prise en charge du patient neutropénique en réanimation

Les différents aspects de la prise en charge infectieuse du patient neutropénique admis en réanimation sont un véritable défi pour le clinicien. En effet la majorité des recommandations sont issues des sociétés savantes d'hématologie ou d'infectiologie (Freifeld et al. 2011; Averbuch et al. 2013), la transposition de ces recommandations à la réanimation n'est pas toujours aisée ou applicable dans notre pratique quotidienne. Il existe cependant quelques mises au point issues d'équipes de réanimation spécialisées (Saillard et al. 2015; Zafrani and Azoulay 2014; Legrand et al. 2011; D Mokart, Sannini, et al. 2008). Par ailleurs, des recommandations formalisées d'experts (RFE) organisées par la SRLF sont en cours d'élaboration.

Nous avons réalisé une première étude prospective, mono-centrique et observationnelle portant sur 118 patients consécutifs, neutropéniques et en sepsis sévère (n=48) ou choc septique (n=70), afin d'évaluer l'importance de la promptitude de l'antibiothérapie initialement délivrée en réanimation, de l'adéquation de cette même antibiothérapie ainsi que le type documentation microbiologique obtenue en réanimation sur la mortalité en réanimation des patients neutropéniques en sepsis sévère (Djamel Mokart, Saillard, et al. 2014).

La mortalité observée en réanimation était de 34%. Un délai d'antibiothérapie supérieur à 1 heure après les premiers signes de sepsis en réanimation (OR=10, IC95% : 2.5-33, p= 0.002), une antibiothérapie empirique inadaptée (OR=6.4, IC95% : 1.6-26, p= 0.01), une documentation microbiologique retrouvant un bacille gram négatif (BGN) non fermentant

(OR= 4.8, IC95% : 1.3-18, p= 0.02) ainsi que l'importance du score SOFA à l'admission (OR= 1.4, IC95% : 1.2-1.6, p< 0.001) étaient indépendamment associés à la mortalité en réanimation.

Cette étude a souligné l'importance de l'antibiothérapie empirique initiale qui, pour être adaptée, doit impérativement chez le patient neutropénique, couvrir les BGN non fermentant et en particulier Pseudomonas aeruginosa. Nous confirmions ainsi pour la réanimation, les recommandations des sociétés d'hématologie et d'infectiologie (Freifeld et al. 2011; Averbuch et al. 2013). L'impact d'un retard d'antibiothérapie sur le pronostic en réanimation chez les patients présentant un sepsis sévère est assez bien documenté dans la littérature (Ferrer et al. 2014), cependant aucune étude avant la nôtre n'avait jusqu'à présent validé cette entité chez le patient neutropénique.

En conclusion, notre étude suggère donc que chez le patient neutropénique présentant un sepsis sévère, l'antibiothérapie initiale doit être délivrée le plus rapidement possible et probablement en moins d'une heure. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence du fait de la faiblesse de l'effectif et du caractère mono-centrique de l'étude.

Mokart D, Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M et al. Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour. Intensive Care Med 2014;40:1173-1174

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-014-3374-9

LETTER

Djamel Mokart
Colombe Saillard
Antoine Sannini
Laurent Chow-Chine
Jean-Paul Brun
Marion Faucher
Jean-Louis Blache
Didier Blaise
Marc Leone

Neutropenic cancer patients with severe sepsis: need for antibiotics in the first hour

Accepted: 10 June 2014

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2014

Dear Editor,

Neutropenic cancer patients are at high risk of sepsis [1]. The delay and adequacy of antimicrobial treatment are likely to influence the outcomes of such patients. From 2008 to 2010, all neutropenic cancer patients admitted to our intensive care unit (ICU) for severe sepsis ($n = 48$) and septic shock ($n = 70$) were prospectively included in the present study. Our goal was to identify at ICU admission predictive factors associated with ICU mortality. Briefly, our methodological design was similar to that reported in a previous study [2]. Patient features were collected at ICU admission. In the ICU, antibiotics were initiated, continued, or adapted according to microbial documentation. The first antimicrobial treatment initiated in the ICU was a beta-lactam directed against Gram-negative bacilli in all patients. A combined regimen was administered to 69 (58 %) patients, consisting of addition of aminoglycosides ($n = 34$) or fluoroquinolones ($n = 35$). Moreover, 54 (46 %) patients received vancomycin ($n = 42$) or linezolid ($n = 12$). Our strategy was in compliance with the published guidelines [2]. The ICU and 1-year mortality rates were 34 and 63 %, respectively. In the univariate analysis, we confirmed predictive factors such as severity scores at admission, organ failure at the sepsis onset, and need for invasive mechanical ventilation ($p < 0.05$). In the multivariate analysis (Table 1), during the ICU stay, the major predictive factor for ICU mortality was the interval (>1 h) between the first sign of sepsis and the initiation of antimicrobial treatment. In addition, we identified three independent predictors: inappropriate antimicrobials in the ICU, severity score at admission, and non-fermenting Gram-negative bacilli infection. Age, comorbidity, status of malignancy, and hematopoietic stem cell transplantation did not affect ICU mortality. Hence, those criteria are irrelevant for the decision of ICU admission.

Our data underline the need for a prompt initiation of an appropriate antimicrobial treatment in neutropenic cancer patients admitted to ICU for severe sepsis. This finding was clearly shown in non-neutropenic patients. An early appropriate antimicrobial therapy in non-neutropenic patients is associated with better survival, although pathogen species are not associated with mortality [3]. In a large cohort of 28,150 non-neutropenic patients with severe sepsis, delay in the first antibiotic administration was associated with increased hospital mortality. A linear relationship was found between the mortality and each hour delay in antibiotic administration [4]. Previously, a retrospective study analyzed the impact of time before antibiotic administration in a cohort of cancer patients, including 53 % of neutropenic patients. A 2-h delay between ICU admission and the first antibiotic treatment administration was associated with increased mortality [5]. Within the limitations of our study due to the study design and sample size, our findings suggest that, in the ICU, a 1-h delay between the antimicrobial treatment initiation and the first sign of sepsis was the strongest predictor of ICU mortality in neutropenic cancer patients. Thereafter,

Table 1 Multivariate analysis of independent factors associated with ICU mortality

ICU mortality	Odds ratio	95 % confidence interval	*p*
Efficacy of the first antimicrobial treatment in the ICU			
Appropriate	1	Reference	
Inappropriate	6.4	1.6–26	0.01
Empirical	0.7	0.2–2.5	0.63
SOFA score at admission (per point)	1.4	1.2–1.6	<0.001
Non-fermentative Gram-negative bacilli	4.8	1.3–18	0.02
Interval between the first signs of sepsis in ICU and antimicrobial initiation >1 h	10	2.5–33	0.002

ICU intensive care unit, *SOFA* sequential organ failure assessment

Published online: 26 June 2014

treatment should be de-escalated on the basis of culture results, as shown previously [2].

In conclusion, our observational study suggests that the neutropenic cancer patients developing severe sepsis or septic shock should probably receive the first antibiotics administration as soon as possible, preferentially in the first hour after the sepsis onset.

Conflicts of interest The authors declare no conflict of interest.

References

1. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne LM, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Chaize M, Renault A, Meert AP, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Darmon M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. J Clin Oncol 31:2810–2818
2. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Berger P, Duran S, Faucher M, Blache JL, Saillard C, Vey N, Leone M (2014) De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 40:41–49
3. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste Org, Français A, Vesin A, Descorps-Declere A, Dubois Y, Souweine B, Haouache H, Goldgran-Toledano D, Allaouchiche B, Azoulay E, Adrie C (2011) Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. Crit Care Med 39:1886–1895
4. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. doi:10.1097/CCM.0000000000000330
5. Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B (2003) Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. Intensive Care Med 29:1688–1695

D. Mokart (✉) · A. Sannini · L. Chow-Chine · J.-P. Brun · M. Faucher · J.-L. Blache
Polyvalent Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Institut Paoli Calmettes, 232 Boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille Cedex 09, France
e-mail: mokartd@ipc.unicancer.fr
Tel.: +33491223521
URL: http://www.Grrroh.Com

D. Mokart
Groupe de Recherche En Réanimation Respiratoire En Onco-Hématologie (GRRR-OH), Paris, France

C. Saillard · D. Blaise
Hematology Department, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

D. Blaise · M. Leone
Aix Marseille University, Marseille, France

M. Leone
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Nord, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

L'antibiothérapie reste donc la pierre angulaire de la prise en charge du POH neutropénique fébrile ; alors que son initiation est certainement un moment critique, la diminution de son spectre après documentation microbiologique (désescalade antibiotique) est très controversée durant la période de neutropénie (Freifeld et al. 2011; Saillard et al. 2015; Averbuch et al. 2013). Bien qu'aucun essai randomisé n'ait encore prouvé son innocuité dans la population générale en réanimation, elle reste fréquemment prescrite (40% des cas) en réanimation au cours du sepsis sévère (Leone et al. 2014). De plus, la documentation microbiologique est une étape importante pour la stratégie antibiotique de ces patients. Elle permet en effet de réorienter un traitement initialement inadapté mais aussi d'initier une possible désescalade. D'une manière générale, on peut considérer que l'absence de diagnostic étiologique est significativement associée à un mauvais pronostic chez les POH admis en réanimation (Elie Azoulay et al. 2008; Gruson, Hilbert, Valentino, et al. 2000).

Chez le patient neutropénique, notre première étude décrite précédemment a montré cependant qu'un diagnostic microbiologique positif réalisé en réanimation était indépendamment associé à une surmortalité ; ceci était particulièrement prononcé lorsqu'une aspergillose pulmonaire invasive ou une infection à BGN non fermentant étaient diagnostiquées (Djamel Mokart, Saillard, et al. 2014). Dans cette étude, plus de 70% des patients avaient déjà reçu un traitement antibiotique avant l'admission en réanimation. Ceci suggère une inadéquation du traitement antibiotique délivré par les services et pourrait expliquer la surmortalité dans ce groupe de patients.

Nous avons conduit la première étude d'épidémiologie clinique portant sur la pratique de la désescalade antibiotique au cours du sepsis sévère chez le POH en réanimation (Djamel Mokart, Slehofer, et al. 2014). Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, mono-centrique réalisée à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille et portant sur les POH consécutifs admis en réanimation pour sepsis sévère pour plus de 48 heures. Les derniers antibiotiques

prescrits avant admission en réanimation, et les premiers prescrits après celle-ci, ont été recueillis chez tous les patients. Les traitements antibiotiques ont été catégorisés chacun en une variable à 4 classes selon l'existence d'une documentation microbiologique et la compliance aux règles de prescription (adéquate ou non en présence de documentation, appropriée ou non sinon). La désescalade antibiotique durant le séjour en réanimation consistait à soit supprimer l'une des molécules d'un traitement associant plusieurs (incluant des antibiotiques, antifongiques, antiviraux), soit à utiliser des bêta-lactamines avec un spectre plus étroit d'activité. La décision de désescalade était laissée à l'appréciation des médecins en charge du patient.

Pour montrer une prévalence d'au moins 40% de désescalade possible chez les patients neutropéniques de réanimation, nous avons calculé qu'un effectif de 100 patients permettait l'estimation de cette prévalence avec une précision (définie par la demi largeur de l'intervalle de confiance à 95%) inférieure à 10%. Une incidence cumulée de désescalade a été estimée en tenant compte des risques en compétition (décès et sortie vivant de réanimation sans désescalade). Pour étudier les facteurs prédictifs de la désescalade, notamment les variables décrivant la compliance aux règles de prescription antibiotique et donc son adéquation, un modèle logistique multivarié a été appliqué, l'adéquation du modèle étant évaluée par le test de Hosmer-Lemeshow. Secondairement, nous avons étudié l'impact de la désescalade sur la mortalité à 30 jours par un modèle de Cox où la désescalade était introduite comme une variable dépendant du temps. Enfin, pour les seuls patients sortis vivants de réanimation, nous avons mesuré l'impact de la désescalade sur leur survie à 1 an.

Au total, 101 malades avec neutropénie et durée de séjour en réanimation d'au moins 48H ont été inclus entre janvier 2008 et mai 2010. Avant l'admission, 79 (79%) patients avaient reçu des antibiotiques, tous sauf 1 des bêta lactamines, en association avec une autre antibiotique chez 36 (46%) d'entre eux. Le traitement était approprié chez 50 patients et

adéquat chez 42. L'incidence cumulée à 15 jours de désescalade était de 44% (IC95% : 38-53%). Nous avons montré que la désescalade antibiotique était sans répercussion sur le risque de décès dans les 30 jours (rapport des fonctions de risque instantané, HR= 0.51, IC95% : 0.20-1.33) ou dans la première année post-réanimation (HR=1.06, 95%IC : 0.54-2.08). Les facteurs indépendamment associés à la réalisation de la désescalade étaient l'adéquation de l'antibiothérapie empirique initiale (OR= 10.8, IC95% : 1.20-96), et la compliance aux recommandations concernant le choix de la bêta-lactamine anti-Pseudomonas aeruginosa délivrée initialement (première antibiothérapie empirique, OR=10.8, IC95% : 1.3-89.5).

Bien que les deux groupes de patients (désescalade vs pas de désescalade) étaient comparables en terme de gravité initiale, d'étiologie du sepsis et de caractéristiques onco-hématologiques, on ne peut exclure un biais de sélection puisque la stratégie de désescalade était laissée au libre choix du clinicien ayant en charge le patient et qu'aucun protocole de désescalade n'était disponible dans le service. Cependant, cette étude nous a fourni des estimations utiles pour planifier un futur essai randomisé multicentrique évaluant l'impact de la désescalade sur la mortalité des POH neutropéniques présentant un sepsis sévère admis en réanimation (essai en cours d'évaluation au PHRC Inca 2016).

Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 2014;40:41-49

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-013-3148-9

ORIGINAL ARTICLE

De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study

Djamel Mokart
Géraldine Slehofer
Jérôme Lambert
Antoine Sannini
Laurent Chow-Chine
Jean-Paul Brun
Pierre Berger
Ségolène Duran
Marion Faucher
Jean-Louis Blache
Colombe Saillard
Norbert Vey
Marc Leone

Received: 25 May 2013
Accepted: 26 October 2013

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2013

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-013-3148-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

D. Mokart (✉) · A. Sannini · L. Chow-Chine · J.-P. Brun · M. Faucher · J.-L. Blache
Réanimation Polyvalente et département d'Anesthésie et de Réanimation, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd Sainte Marguerite, 13009 Marseille Cedex 09, France
e-mail: mokartd@ipc.unicancer.fr
Tel.: +33-49-1223521
Fax: +33-49-1223556

G. Slehofer · M. Leone
Service d'Anesthésie et de Réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France

J. Lambert
Service de Biostatistique et Information Médicale, Hôpital Saint Louis, Université Paris Diderot, Paris, France

P. Berger
Département de Microbiologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

S. Duran
Département de Pharmacie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

C. Saillard · N. Vey
Département d'Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Abstract *Background:* In severe sepsis, guidelines recommend de-escalating the empirical antimicrobial treatment as soon as the microbiological results are available. We aimed to determine the rate of de-escalation of the empirical antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis. The characteristics of antimicrobial treatment associated with de-escalation and its impact on short- and long-term survival were also determined. *Methods:* In the intensive care unit (ICU) of a cancer referral center, we prospectively collected observational data related to the antimicrobial management in neutropenic patients who developed severe sepsis and were admitted to ICU for at least 48 h. De-escalation of antimicrobial therapy consisted either of deleting one of the empirical antibiotics of a combined treatment, or, whenever possible, to use a betalactam antibiotic with a narrower spectrum of activity. Multivariate logistic regression was conducted to determine the factors associated with de-escalation, while a Cox proportional hazards model with a time-dependent covariate was fitted to assess the effect of de-escalation on 30-day survival. Finally 1-year survival after ICU discharge was compared across de-escalation groups. *Results:* Cumulative incidence of de-escalation of the empirical antimicrobial treatment among the 101 patients of the cohort was 44 %, [95 % confidence interval (CI) 38–53 %], including 30 (68 %) patients with ongoing neutropenia. A microbiological documentation was available in 63 (63 %) patients. Factors associated with de-escalation were the adequation of the empirical antimicrobial treatment in ICU [OR = 10.8 (95 % CI 1.20–96)] for adequate documented treatment versus appropriate empirical treatment, the compliance with guidelines regarding the empirical choice of the anti-pseudomonal betalactam [OR = 10.8 (95 % CI 1.3–89.5)]. De-escalation did not significantly modify the hazard of death within the first 30 days [HR = 0.51 (95 % CI 0.20–1.33)], nor within 1 year after ICU discharge [HR = 1.06 (95 % CI 0.54–2.08)]. *Conclusion:* Our data suggest that, in ICU, de-escalation of the empirical antimicrobial treatment is frequently applied in neutropenic cancer patients with severe sepsis. No evidence of any prognostic impact of this de-escalation was found.

Keywords Antibiotics · Septic shock · Severe sepsis · Neutropenia · De-escalation

Published online: 14 November 2013

Introduction

In severe sepsis and septic shock, guidelines recommend de-escalating the empirical antimicrobial treatment as soon as the microbiological results are available [1]. This strategy is aimed to reduce the selection pressure and the treatment cost [2, 3]. In intensive care units (ICU), previous studies have shown that de-escalation is safe [4–6]. As routine, de-escalation is performed in around 40 % of septic patients [7].

Neutropenia remains a constant outcome after aggressive chemotherapies as part of bone marrow transplantation, acute leukemia, lymphoma, and certain solid tumor treatments. The price to pay for increasing treatment intensity and duration is a rise in treatment-related toxicity and susceptibility to infection [8, 9]. Thus, in neutropenic patients, suspicion of sepsis should lead to the immediate onset of empirical antimicrobial treatment [10, 11]. In the neutropenic patient with severe sepsis or septic shock, use of broad-spectrum antibiotics is recommended [11]. The changes of empirical antimicrobial treatment should be guided by clinical and microbiological data [12]. To date, there is no study assessing the safety of de-escalation in neutropenic patients with severe sepsis.

Our hypothesis was that de-escalation is feasible in about 40 % of the patients with neutropenia at the onset of severe sepsis. Our first aim was to assess the rate of de-escalation of the first antimicrobial treatment in neutropenic cancer patients with severe sepsis or septic shock admitted to the ICU. Our secondary aims were to test whether characteristics of the empirical antimicrobial treatment (namely, adequation to documentation and compliance to guidelines) were associated with de-escalation, and to determine the impact of the de-escalation on the patient survival.

Methods

All neutropenic cancer patients admitted to the ICU of the Paoli-Calmettes Institute (Marseille, France) from January 2008 to May 2010 and meeting criteria for severe sepsis or septic shock were prospectively included in this observational survey. The patients deceased or discharged alive from the ICU within the first 48 h were excluded from the analysis. All patients were followed over a period of 12 months after ICU admission. The Paoli-Calmettes Institute is a 211-bed cancer referral center. The Institutional Review Board of the Paoli-Calmettes Institute approved this study and waived the need for informed consent due to the observational nature of the study. The methodology adheres to the STROBE statement.

Definitions and data collection

Neutropenia was defined as a neutrophil count below 500 cells/mm^3 or leucocytes below 1,000 cells/mm^3 [12]. Severe sepsis, septic shock, and acute respiratory distress syndrome (ARDS) were defined according to international criteria [13, 14]. Cancer status at ICU admission was graded as follows: newly diagnosed, remission, progression, or unknown. Knaus scale definitions were used to record pre-existing chronic organ failures [15]. Reasons for the ICU admission were categorized as acute respiratory failure, shock, coma, acute kidney injury, severe sepsis, tumor lysis syndrome, and others. Simplified acute physiology score (SAPS) II [16] and sequential organ failure assessment (SOFA) [17] scores were computed on day 1. During the first 5 days after ICU admission, changes in SOFA score (Δ SOFA) were calculated as follows: [score on day 5 (or the day of ICU discharge if discharge occured before day 5) – score on day 1]. When the Δ SOFA was >1, the SOFA score was considered as having worsened. Organ failure was defined as a SOFA score of 3 or more for any system. The patients were included if they had suspected or proven infection. From ICU admission, X-rays, computed tomography scan, and biological and microbiological tests were standardized and performed as indicated by the clinical presentation [12, 18, 19].

In agreement to guidelines, antibiotics were administered as early as possible after ICU admission [12, 20]. Aminoglycosides or fluoroquinolones were added in those patients requiring fluid resuscitation or vasopressors [12, 20]. Antibiotics directed against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were used as recommended by guidelines [12, 20]. Patients with fever and neutropenia during more than 5 days received an antifungal agent. Our local guidelines recommend continuing antibiotics until clinical resolution was obtained.

For each patient, the episodes of febrile neutropenia were classified as fever of unknown origin, clinically documented or microbiologically documented [21]. A microbiologically documented infection was defined as fever with identification of pathogens in blood samples or samples from the suspected infection site. A clinically documented infection was defined as fever with a focal infection (e.g., pneumonia or skin and soft tissue inflammation) not accessible to specimen sampling or sampled with negative microbiological results. Fever of unknown origin was defined as fever >38 °C over at least 1 h or twice within 12 h, with no detectable cause. Details are available in the Online Supplementary File.

The last antimicrobial treatment before ICU admission and the first antimicrobial treatment after ICU admission were recorded. Antimicrobial treatment were categorized in a 4-class variable according to the existence of microbiological documentation and the compliance with guidelines. Thus, when microbiological documentation

was available, antimicrobial treatment was considered as adequate, inadequate if it was active, or not active against the identified pathogens based on in vitro susceptibility testing. In the absence of microbiological documentation, antimicrobial treatment was considered as appropriate or inappropriate, based on the compliance with guidelines) [12]. For Gram-negative bacilli, monotherapy with aminoglycoside was considered as inappropriate [22].

De-escalation of the empirical antimicrobial treatment consisted of either deleting one of the antimicrobials of a combined treatment including anti-MRSA antibiotics, antifungal treatment, antiviral treatment, or, whenever possible, the use of betalactams with a narrower spectrum of activity [5]. Criteria for narrowing the antimicrobial regimen were based on the results of susceptibility testing of identified bacteria. In our ICU, de-escalation was not performed according to a protocol. It was left to the discretion of the senior intensivist. De-escalation was only evaluated during ICU stay. Escalation of antimicrobial treatment consisted of either the addition of an antibiotic of another family to the betalactam or the use of betalactam with a broader-spectrum of activity. A combination was defined as aminoglycosides or fluoroquinolones given in addition to betalactams.

Statistical analysis

Our hypothesis was that, as reported in non-neutropenic patients [4–7], de-escalation was feasible in 40 % of neutropenic patients with severe sepsis. Thus, the inclusion of 100 patients would permit the estimatation of the proportion of de-escalation with an imprecision [half the width of the 95 % confidence interval (CI)] of <10 %.

All data are presented as percentages for qualitative variables and median (25th–75th percentiles) for quantitative variables. The features of patients during their ICU stay were compared across the groups of patients undergoing de-escalation of the antimicrobial treatment (de-escalation group) and those who did not (non-de-escalation group) by using Fisher's exact test and Wilcoxon rank-sum test. Our second hypothesis was that adequation of antimicrobial treatment was associated with de-escalation. A multivariate logistic model with AIC-based stepwise selection was fitted to identify which of the covariates that described compliance with guidelines was significantly independently associated with de-escalation. The Hosmer–Lemeshow test was used to check goodness-of-fit of the selected logistic model.

Effect of de-escalation on 30-day mortality was assessed by fitting a Cox proportional hazards model using de-escalation as a time-dependent covariate. For patients with de-escalation the same day of antibimicrobial treatment discontinuation (or discharge alive), de-escalation was considered as having been done 12 h before. A sensitivity analysis was performed by considering that, for these patients, no de-escalation was performed. Effect of de-escalation on long-term survival was estimated on the subset of patients discharged alive from ICU, by comparing 1-year survival post-ICU between patients for whom the antimicrobial treatment had or had not been de-escalated.

All tests were two-sided, and p values lower than 0.05 were considered statistically significant. Analysis was performed using SPSS, v.16.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA) and R v.2.13 (http://www.R-project.org/).

Results

During the study period, severe sepsis and septic shock were diagnosed in 118 neutropenic patients out of 1,803 patients admitted to ICU. Seventeen (14 %) patients were excluded because they died within the first 48 h after admission. Thus, 101 patients were included in the study. The underlying cancers were acute leukemia ($n = 44$), lymphoma ($n = 24$), myeloma ($n = 12$), and miscellaneous ($n = 21$). Hematopoietic stem cell transplantation was observed in 24 patients, including 14 autologous and 10 allogeneic transplants (Table 1). ICU admission occurred 6 days (2–10) after the onset of neutropenia. Neutropenia duration was 11 days (8–16). In 52 patients, neutropenia was resolutive during the ICU stay. In ICU, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was used in 55 patients (Table 2).

Major reasons for ICU admission were acute respiratory failure ($n = 36$) and shock ($n = 32$) (Table 1). At ICU admission, sepsis was identified in 83 patients, and 18 patients developed a subsequent sepsis during the ICU stay. Septic shock and severe sepsis were identified in 54 and 47 patients, respectively (Table 2).

Totals of 63, 21, and 17 patients had microbiologically documented infections, clinically documented infections, and fever of unknown origin, respectively (Table 3). Bacteria ($n = 63$), fungi ($n = 22$), and viruses ($n = 7$) were identified in 59, 18, and 5 patients, respectively. Polymicrobial infection was found in 20 patients. The major sites of infection were lungs ($n = 44$) and abdomen ($n = 11$). Blood cultures were positive in 11 patients (Table 3). The characteristics of the microbiological documentation are available in Electronic Supplementary Material Table 1.

Before ICU admission, antibiotics were administered to 79 (79 %) patients. Betalactams were used in all but one patients. In 74 (94 %) of these 79 patients, they were active against *Pseudomonas aeruginosa*. Vancomycin and linezolid were used in 28 (35 %) and 2 (3 %) patients, respectively. A combined antibiotic was used in 36 (46 %) patients, consisting of aminoglycosides ($n = 18$)

Table 1 Characteristics of patients in the intensive care unit

	All patients ($n = 101$)	No de-escalation ($n = 57$)	De-escalation ($n = 44$)	p
Age (years)	58 (48–67)	60 (51–68)	58 (48–64.25)	0.15
Gender (male)	52	30 (53)	22 (50)	0.84
SAPS II on day 1	49 (42–66)	47 (39–60)	49 (42.75–65.5)	0.097
SOFA score on day 1	8 (6–11)	7 (5–10)	8.5 (6–10.25)	0.37
Time between treatment and the first signs of sepsis in ICU (h)	1.6 (0.7–3.1)	1.8 (0.6–4.1)	1.4 (0.7–2.3)	0.33
Comorbidity (Knaus definitions)				
Chronic respiratory failure	2	0 (0)	2 (5)	0.19
Chronic heart failure	12	7 (12)	5 (11)	1
Chronic renal failure	3	2 (4)	1 (2)	1
Diabetes mellitus	11	7 (12)	4 (9)	0.75
Features at ICU admission				0.51
Shock	32	15 (26)	17 (39)	
Acute respiratory failure	36	21 (37)	15 (34)	
Severe sepsis	12	6 (11)	6 (14)	
Tumor lysis syndrome	11	8 (14)	3 (7)	
Coma	5	4 (7)	1 (2)	
Cardiac arrest	2	1 (2)	1 (2)	
Acute kidney injury	1	0 (0)	1 (2)	
Metabolic	2	2 (4)	0 (0)	
ICU admission for sepsis	83	43 (75)	40 (91)	0.065
Type of cancer				0.86
Acute leukemia	44	26 (46)	18 (41)	
Lymphoma	24	13 (23)	11 (25)	
Chronic leukemia	2	2 (4)	0 (0)	
Myeloma	12	7 (12)	5 (11)	
Other hematologic diseases	7	3 (5)	4 (9)	
Solid tumor	12	6 (11)	6 (14)	
HSCT				0.89
No	77	44 (77)	33 (75)	
Autologous	14	7 (12)	7 (16)	
Allogeneic	10	6 (11)	4 (9)	
Status of cancer disease				0.43
Newly diagnosed	24	15 (26)	9 (20)	
Remission	20	8 (14)	12 (27)	
Progression	49	29 (51)	20 (45)	
Unknown	8	5 (9)	3 (7)	

Data are expressed as number (percentage) or median (25th–75th percentiles)
G-CSF granulocyte-colony stimulating factor, *HSCT* hematopoietic stem cell transplantation, *ICU* intensive care unit, *SAPS II* simplified acute physiology score II, *SOFA* sequential organ failure assessment

and fluoroquinolones ($n = 18$). Antifungal and antiviral agents were given to 30 (38 %) and 14 (18 %) patients, respectively.

In the ward, 79 patients received an empirical antimicrobial treatment. Among them, infection was microbiologically documented in 49 (62 %) patients, with adequate treatment in 27 (55 %) of these patients. The treatment was appropriate for 17 (57 %) out of the 30 patients without microbiological documentation. Twenty-two patients did not receive antibiotics before ICU admission. Among them, infection was microbiologically documented in 15 (68 %) cases.

After ICU admission, antimicrobial treatments were continued in 37 patients and initiated in 22 patients. Changes were performed in 42 patients. The time elapsed between the first antimicrobial therapy and the first signs of severe sepsis in ICU was 1.6 (0.7–3.1) h (Table 1). Betalactams were administered to all patients. They were inactive against *Pseudomonas aeruginosa* in 2 patients. In 57 patients, aminoglycosides ($n = 27$) or fluoroquinolones ($n = 30$) were added. Antibiotics active against MRSA were used in 48 patients. Antifungal and antiviral agents were used in 30 and 17 patients, respectively (Electronic Supplementary Material Table 2). The median duration of antimicrobial treatment was 7 days [4–14] for median duration of ICU stay of 9 days [5–18].

At ICU admission, the empirical antimicrobial treatment was appropriate in 50 patients and adequate in 42 patients. Eight out of the 38 patients without microbiological documentation received an appropriate treatment (Table 4). Of note, in these 38 patients, the anti-pseudomonal antibiotic was appropriate in 31 (82 %).

The empirical antimicrobial treatment was de-escalated in 44 patients of the 101 patients (Electronic Supplementary

Table 2 Organ failure, support care and neutropenia evolution in ICU

	No de-escalation ($n = 57$)	De-escalation ($n = 44$)	p
Time between onset of sepsis and its management in ICU (days)	1 (0–3)	2 (0–7)	0.057
Worsened SOFA score[a]	17 (30)	15 (34)	0.67
MV	20 (35)	15 (34)	1
ARDS	12 (21)	6 (14)	0.43
RRT	15 (26)	11 (25)	1
Hepatic failure	8 (14)	4 (9)	0.54
Cardiac failure	7 (12)	6 (14)	1
Septic shock	29 (51)	25 (57)	0.69
Stress doses corticoids	13 (23)	8 (18)	0.63
Life-sustaining treatment limitation	12 (21)	7 (16)	0.61
Neutropenia status			
Neutropenia recovery in ICU	24 (42)	28 (64)	0.05
Use of G-CSF during ICU stay	26 (46)	29 (66)	0.05
Mucositis	4 (7)	3 (7)	1
Neutropenic colitis	12 (21)	9 (20)	1

Data are expressed as number (percentage) or median (25th–75th percentiles)
ARDS acute respiratory distress syndrome, *ICU* intensive care unit, *MV* invasive mechanical ventilation, *RRT* renal replacement therapy, *SOFA* sequential organ failure assessment
[a] Between day 1 and day 5

Table 3 Characteristics of infection

	No de-escalation ($n = 57$)	De-escalation ($n = 44$)	p
Predominant site of infection			0.64
Pulmonary	24 (42)	20 (45)	
Abdominal	5 (9)	6 (14)	
Bacteremia	6 (11)	5 (11)	
Urinary tract	3 (5)	2 (4)	
Catheter-related infection	3 (5)	2 (4)	
Central nervous system	2 (4)	2 (4)	
Skin and soft tissue infection	0 (0)	2 (4)	
ENT infection	1 (2)	1 (2)	
Unknown	13 (23)	4 (9)	
Infection in the ICU			0.11
Fever of unknown origin	13 (23)	4 (9)	
Clinically documented	13 (23)	8 (18)	
Microbiological documented	31 (54)	32 (73)	
Type of pathogen (among the 63 patients with microbiological documentation)			
Non fermentative Gram-negative bacilli	9 (29)	7 (22)	0.57
Other gram-negative bacilli	7 (23)	9 (28)	0.77
Gram-positive cocci	13 (42)	12 (38)	0.80
Anaerobe	2 (6)	0 (0)	0.24
Fungal	10 (32)	7 (22)	0.41
Viral	2 (6)	3 (9)	1
Polymicrobial infections	12 (21)	8 (18)	0.80
Multiple sites	6 (19)	3 (9)	0.30
Colonization with MDR pathogens at ICU admission	10 (18)	10 (23)	0.62

Data are expressed as number (percentage) or median (25th–75th percentiles)
MDR multi-drug-resistant, *ENT* eye, nose, throat, *ICU* intensive care unit

Material Fig. 1). Cumulative incidence of de-escalation in ICU at day 15 was 44 % (95 % CI 38–53 %) (Fig. 1). De-escalation was performed in 32 of the 63 (51 %) patients with microbiological documentation and 12 of the 38 (32 %) patients without microbiological documentation. The betalactam spectrum was narrowed in 22 (35 %) patients with microbiological documentation and 1 (3 %) patient without microbiological documentation. In 26

Table 4 Compliance with antibiotics guidelines and adequation of antimicrobial treatment to microbiological documentation

	No de-escalation ($n = 57$)	De-escalation ($n = 44$)	p
Empirical antibiotic treatment initiated in ICU			0.075
Documented, adequate	18 (32)	24 (55)	
Documented, inadequate	13 (23)	8 (18)	
Not documented, appropriate	7 (12)	1 (2)	
Not documented, inappropriate	19 (33)	11 (25)	
Compliance with antibiotic guidelines (ICU)			
Empirical anti-pseudomonal betalactam	46 (81)	43 (98)	0.01
Empirical anti Gram positive cocci	39 (68)	25 (57)	0.30
Regarding combination therapy	34 (60)	24 (55)	0.69

Data are expressed as number (percentage) or median (25th–75th percentiles)
ICU intensive care unit

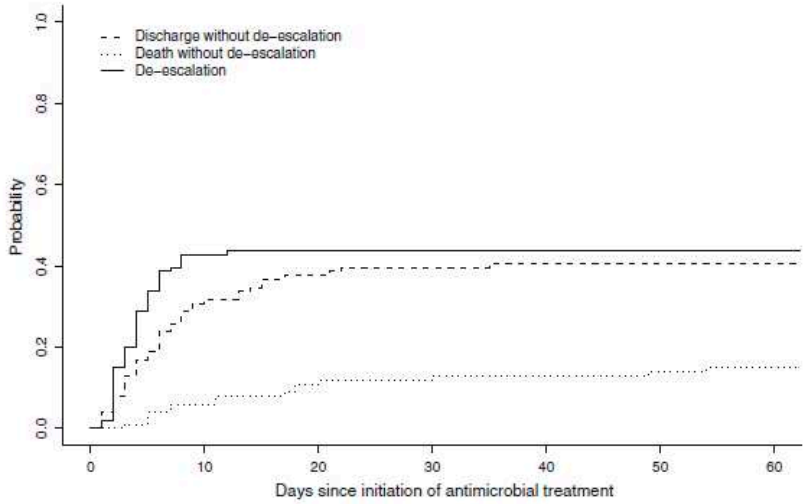


Fig. 1 Cumulative incidence of de-escalation, death in ICU without de-escalation, and discharge alive without de-escalation

patients, the antibiotic directed against MRSA was discontinued. All de-escalation were performed within the first 12 days (Fig. 1). Of note, de-escalation of antifungal and antiviral agents was always concomitant to that of antibiotics. The severity of organ failures at ICU admission was similar in the de-escalation group and the non-de-escalation group (Table 1). The time elapsed between the severe sepsis onset and its ICU management was longer in the de-escalation group, compared to the non-de-escalation group but the difference did not reach statistical significance [2 (0–7) vs. 1 (0–3) days, $p = 0.057$] (Table 2). In 30 (30 %) patients, de-escalation was performed during neutropenia. The rate of escalation after de-escalation was 5 % (Electronic Supplementary Material Table 3).

Using a multivariate analysis, the characteristics of antimicrobial treatment independently associated with de-escalation were adequation of the empirical antimicrobial treatment used in ICU [OR = 10.8 (95 % CI 1.20–96)] for adequate documented treatment versus appropriate empirical treatment), and compliance with guidelines regarding the empirical anti-pseudomonal betalactam used in ICU [OR = 10.8 (95 % CI 1.3–89.5)] (Electronic Supplementary Material Table 4).

The ICU mortality rate was 23 %. The 23 deaths included 6 patients undergoing de-escalation during neutropenia, 2 patients undergoing de-escalation after neutropenia recovery, and 15 patients in the non-de-escalation group ($p = 0.57$). De-escalation was not associated with the hazard of death within the first 30 days [HR = 0.51 (95 % CI 0.20–1.33)], nor within the 1-year post-ICU-discharge [HR = 1.06 (95 % CI 0.54–2.08)] (Electronic supplementary material Fig. 2). Among patients discharged alive, median duration of antibiotherapy in ICU was 9 days [4–12] in the de-escalation group versus 5 days [3–8] in the non-de-escalation group ($p = 0.005$). In the de-escalation group, cancer status and G-CSF use were not associated with ICU death. During the ICU stay, 7 (22 %) out of 32 patients in the

no-remission group died, compared to 1 (8 %) out of 12 patients in the remission group ($p = 0.15$). Five (17 %) out of 29 patients treated with GCS-F and 3 (20 %) out of 15 patients not treated with G-CSF died ($p = 1$).

Discussion

To our knowledge, this study is the first evaluation of de-escalation in neutropenic cancer patients requiring ICU. As expected, the empirical antimicrobial treatment was de-escalated in about 40 % of this population. In ICU, an adequate empirical antimicrobial treatment and the compliance to guidelines regarding the first anti-pseudomonal betalactam agent are critical for initiating the process of de-escalation. De-escalation did not affect the patient outcomes.

In the hematological patients with sepsis and neutropenia, the empirical choice of antimicrobials remains a matter of debate [23]. Two approaches are opposed to each other. The escalation approach consists of avoiding the use of broad-spectrum antibiotics. In this strategy, the treatment is escalated in the patient with clinical worsening or after the identification of a resistant pathogen. This strategy reduces toxicity, selection pressure, and cost. However, the delayed use of an effective treatment can negatively impact the outcomes [24, 25]. In contrast, de-escalation consists of the empirical use of broad-spectrum antibiotics. This strategy is efficient in covering all possible pathogens [2], but it exposes broad-spectrum antibiotics to overuse [24, 26]. Previous studies showed the safety of de-escalation in patients with septic shock, although no randomized clinical trials are available [4].

In our series, the empirical antimicrobial treatment was de-escaladed in 44 % of the neutropenic patients. No apparent effect on mortality was observed. Initial organ failures did not affect the strategy, suggesting that the decision was not guided by the patient severity. The rate of de-escalation did not differ from that reported in non-neutropenic patients [5–7, 27]. Importantly, our study was conducted in ICU. It is important to underline that our patients were continuously monitored. Thus, our results cannot be extrapolated to conventional wards. One should note that 5 % of patients required escalation after de-escalation failure [5, 28]. In a cancer ICU, de-escalation seems feasible and safe.

The neutropenic patients are at high risk of complications, due to altered immune response [29, 30]. Guidelines suggest continuing antimicrobial treatment until neutropenia recovery. They recommend the changing of antibiotics on the basis of microbiological results [11, 12]. There are no data supporting this statement [11, 12]. In our study, 68 % of patients underwent de-escalation during neutropenia. We did not find a deleterious impact of de-escalation on the survival of this specific subgroup. Future studies are required to confirm this finding. In our study, the duration of treatment was increased in the de-escalation group, compared to the non-de-escalation group. Of importance, in the de-escalated patients, treatment was never interrupted before neutropenia recovery. In critically ill neutropenic cancer patients, recovering from neutropenia during the ICU stay is a critical step; before this time, supportive care including antimicrobial treatment is usually maintained [30].

The administration of an adequate empirical antimicrobial treatment was associated with de-escalation. In line with a previous study [1], this finding underlines the need to collect blood samples and specimens from the suspected sources of infection before the antibiotic onset [31]. In cancer patients, a standardized diagnostic approach has been associated with improved outcomes [18, 32]. Using both invasive and non-invasive procedures, this strategy resulted in a microbiological documentation in up to 60 % of patients [18, 32]. Elsewhere, the identification of pathogens has been associated with decreased mortality [33]. In agreement with previous findings, this strategy was associated with a relatively low rate of positive blood culture [18].

The second factor associated with de-escalation was the compliance to guidelines regarding the choice of the antipseudomonal agent [12]. The use of ceftazidime and ticarcillin/clavulanate was not associated with de-escalation. Of note, international guidelines recommend the avoidance of ceftazidime for empirical monotherapy of fever and neutropenia [12]. In contrast, the empirical use of carbapenem was significantly associated with a high rate of de-escalation. This suggests that a guidelines strategy based on an empirical broad-spectrum antimicrobial treatment followed by de-escalation is feasible in neutropenic patients [4].

In the 38 patients without microbiological documentation, the uses of antipseudomonal belactams, anti-MRSA antibiotics, and combined antibiotics were inappropriate in 7 (18 %), 15 (39 %), and 17 (45 %) patients, respectively. Thus, only 8 (21 %) of these patients received an antimicrobial treatment in compliance with the guidelines. In the septic neutropenic patients, initial antimicrobial treatment using combined antibiotics or anti-MRSA drugs remains a matter of debate [20]. In the wards of our institution, anti-MRSA drugs were largely used although MRSA were rarely identified. In ICU, in disagreement with the guidelines, the use of these antibiotics was often interrupted, based on our local ecology and the removal of invasive devices [20]. Surprisingly, we observed a high rate of patients receiving antifungals in the de-escalation group. One possible explanation is that, in those patients, the delay between the onset of sepsis and its ICU management was longer than in the non-de-escalated patients. Thus, an antifungal treatment was prior introduced as the guidelines recommend [11, 34]. Of note,

antifungal treatment was interrupted in 50 % of de-escalated patients.

Our results show that de-escalation did not impact short-term mortality. Several factors can affect the relationship between de-escalation and mortality: early ICU discharge, adequacy of empirical antimicrobial therapy, and timing of antibiotic administration. In our opinion, de-escalation may probably not alter short-term mortality. Indeed, no study has reported significant differences between two adequate antimicrobial treatment in patients with septic shock [35].

Several limitations should be acknowledged. De-escalation was left to the discretion of the senior physician. This represents a confusing factor, limiting the application of this strategy. However, our rate of de-escalation was similar to that reported in previous studies [5–7, 27]. The identification of co-pathogens such as yeasts and viruses has not been reported elsewhere. The actual impact of those pathogens on the de-escalated patient outcomes remains unclear. Finally, our study cannot document the relationship between a potential time-varying confounder such as the evolution of organ failure during ICU and de-escalation.

In conclusion, for the first time, we show that, in ICU, de-escalation is frequently performed in neutropenic cancer patients with severe sepsis. This approach appears not to affect the outcomes. Future studies are required to confirm these preliminary findings.

Acknowledgments The study was funded by the Department of Anesthesiology and Critical Care of Paoli-Calmettes Institute.

Conflicts of interest M. L. has received consultancy fees from LFB Biomédicaments and honoraria from Fresenius Kabi and Novartis for lectures. D. M., A. S., L. C. C., J. P. B., M. F., G. S., P. B., S. D., N. V.,C. S., and J. L. B. declare no conflicts of interest.

References

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 39:165–228
2. Kollef MH, Micek ST (2005) Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. Crit Care Med 33:1845–1853
3. Shorr AF (2009) Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med 37:1463–1469
4. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med 31:462–467
5. Leone M, Garcin F, Bouvenot J et al (2007) Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med 35:379–385
6. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A et al (2004) De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 32:2183–2190
7. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL (2012) Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? Crit Care Med 40:1404–1409
8. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al (2006) Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 354:2531–2541
9. Vanneman M, Dranoff G (2012) Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer 12:237–251
10. Song JU, Suh GY, Park HY et al (2012) Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. Intensive Care Med 38:1505–1513
11. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B (2011) The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. Ann Intensive Care 1:22
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) 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 52:427–431
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864–874
14. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818–824
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 202:685–693
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/north American multicenter study. JAMA 270:2957–2963
17. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F et al (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 26:1793–1800
18. Azoulay E, Mokart D, Lambert J et al (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 182:1038–1046
19. Azoulay E, Schlemmer B (2006) Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 32:808–822
20. Meunier F, Lukan C (2008) The first European conference on infections in leukaemia—ECIL1: a current perspective. Eur J Cancer 44:2112–2117
21. Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA et al (2003) Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients–recommendations of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society of hematology and oncology (DGHO). Ann Hematol 82(Suppl 2):S127–S132

22. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D (2003) Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 115:529–535
23. Mikulska M, Akova M, Averbuch D, Klyasova G, Livemore D, Orasch C et al. 4th European Conference on Infections in Leukemia. http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL4%202011%20Bacterial%20resistance%20in%20Haematology.pdf. 14-2-2012
24. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T et al (2009) Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by Escherichia coli in patients with hematological malignancies. J Infect 58:299–307
25. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M et al (2006) Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 50:498–504
26. Safdar A, Rolston KV (2007) Stenotrophomonas maltophilia: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. Clin Infect Dis 45:1602–1609
27. Kollef MH (2006) Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. Crit Care Med 34:903–905
28. Morel J, Casoetto J, Jospe R et al (2010) De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. Crit Care 14:R225
29. Karvunidis T, Chvojka J, Lysak D et al (2012) Septic shock and chemotherapy-induced cytopenia: effects on microcirculation. Intensive Care Med 38:1336–1344
30. Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J et al (2012) Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. Eur Respir J 40:169–176
31. Xu XJ, Tang YM, Liao C et al (2013) Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. Intensive Care Med 39:319–326
32. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D et al (2006) Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. Intensive Care Med 32:1773–1781
33. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A et al (2008) Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med 36:100–107
34. Burghi G, Lemiale V, Seguin A et al (2011) Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. Intensive Care Med 37:1605–1612
35. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R (2013) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev 3:CD007934

4 Amélioration du pronostic au cours du temps

Dans l'objectif de décrire l'évolution des POH neutropéniques admis en réanimation et rechercher leurs facteurs pronostiques, nous avons réalisé une revue de la littérature portant sur des articles de recherches originaux relus par des pairs et parus dans des revues indexées.

Les requêtes ont été réalisées à l'aide du moteur de recherche PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) en associant les mots-clefs suivants : « neutropenia », « intensive care unit », « hematology patients », « cancer patients », «mechanical ventilation », « renal replacement therapy », « dialysis », « severe sepsis », « septic shock », « neutropenia recovery » et « prognosis ». Au total, 68 publications ont été sélectionnées dans un premier temps, parmi celles-ci nous n'avons retenu que celles ayant inclus plus de 10 patients et uniquement des patients neutropéniques admis en réanimation.

Seules 13 (19%) de ces 68 publications ont été retenues (Tableau 1). Ces 13 études étaient toutes observationnelles et monocentriques, et 9 (69%) étaient rétrospectives. Les principales situations cliniques décrites étaient le sepsis sévère et/ou le choc septique, les détresses respiratoires ainsi que certaines situations particulières. Le devenir de ces patients était très variable, avec des estimations de mortalité variant de 20% (Regazzoni et al. 2004) à plus de 80% (Gruson, Hilbert, Vargas, et al. 2000; Bouchama et al. 1999). On s'est alors interrogé sur l'évolution de la mortalité de ces malades au cours du temps, l'hypothèse étant une amélioration du pronostic au début des années 2000.

Tableau 1 : Etude bibliographique de la mortalité des malades neutropéniques admis en réanimation

Année	Auteurs	Schéma d'étude	Motifs d'admission	Patients	Points forts (PF) /faibles (Pf) et messages
2012	Legrand[7]	Observationnelle, retrospective, monocentrique	Sepsis sévère et choc septique	428 PN	Mortalité hospitalière = 49.8%. Sur une période de 11 ans, la mortalité hospitalière s'améliore au cours du temps. FDR : les situations non infectieuses surajoutées sont associées à la mortalité. FP: l'ablation du cathéter veineux central en cas de sepsis non documenté ainsi que une bithérapie associant un aminoside sont associés à une meilleure survie. **PF** : cohorte importante, détails antibiotique et documentation microbiologique **Pf** : longue période d'étude, certains paramètres peuvent ne plus être valides au cours du temps. L'évaluation de la bithérapie n'est ni contrôlée ni randomisée, pas de cas-témoins ni score de propension. Résultats obtenus dans un centre hyper spécialisé donc difficilement généralisable à d'autres centres. Les situations non infectieuses étaient souvent associées à des sepsis non documentés, doute sur la réalité du sepsis.
2012	Mokart[15]	Observationnelle Prospective, monocentrique	ARDS	72 PN	Mortalité à J 28= 66%. FP : un SDRA lobaire, une antibiothérapie initiale active sur les germes difficile à traiter et une première ligne de chimiothérapie étaient associés à la survie J28. **PF :** première grosse cohorte de SDRA chez le patient neutropénique. Pf : résultats dans un centre hyperspécialisé, absence d'impact de l'aspergillose invasive sur le pronostic.
2009	Rhee[73]	Observationnelle Retrospective, monocentrique	ARDS, sortie d'aplasie	71 PN	Mortalité en réanimation = 70%. FDR: Seule une pneumonie infectieuse durant la période d'aplasie est un facteur de risqué de SDRA durant la sortie d'aplasie. **Pf** : mortalité très importante avec des patients très graves à l'admission. Tous les patients recevaient du G-CSF qui est un FDR probable de survenue de SDRA. Absence de documentation d'aspergillose invasive.
2005	Karlin[24]	Observationnelle Retrospective,mono centrique	DRA Durant la sortie d'aplasie	20 PN	Le délai médian entre les 1ers signes respiratoires et la sortie d'aplasie était de 1 jour. Cinq patients sont morts de SDRA. **Pf**: petit effectif, statistiques descriptives uniquement.
2003	Regazzoni[80]	Observationnelle Retrospective,mono centrique	Neutropénie fébrile, SIRS, choc septique	62 PN	Mortalité en réanimation (?) =20%. La mortalité et la progression vers un choc septique sont associées aux nombres de critère de SIRS à l'admission en réanimation (?). **Pf** : mortalité calculée sur 79 épisodes de SIRS pour 62 patients. Mortalité très basse, sélection de patients moins graves. Patients admis en service et en réanimation.
2002	Azoulay[22]	Observationnelle Retrospective, monocentrique	ARDS, sortie de neutropénie	62 PN	Mortalité des SDRA survenant dans un contexte de sortie de neutropénie: 62%. FDR de SDRA: Pneumonie avant neutropénie, délai CT- neutropénie > 10j, durée de neutropénie >10j. PF: première étude clinique à décrire cette entité nosologique. Pf: Documentation fongique non associée au SDRA, IC95% larges dans l'analyse multivariée (petit effectif).
2002	Darmon[47]	Observationnelle Retrospective, monocentrique	Sortie de neutropénie toutes situations.	102 PN	Mortalité à J30 = 58%.Lorsque la sortie de neutropénie (SN) n'est pas considérée comme une variable temps dépendant (TD) (régression logistique) FDR : SN, durée de neutropénie en réa, AKI. Lorsque la SN

					n'est pas considérée comme une variable TD (modèle de Cox) la sortie de neutropénie n'est plus un FDR. FDR : Age, coma, DRA, AKI. PF : première étude évaluant la sortie de neutropénie comme une variable TD. Pf : la SN aurait pu être traitée comme variable TD avec changement unique et évaluée avec un test de Mantel Byar.
2000	Gruson[74]	Rétrospective, 2 séries de cas comparables, monocentrique	Toutes situations	28 PN traits par G-CSF vs 33 PN non traités par G-CSF	Mortalité en réanimation: 82%. Un traitement par G-CSF ne réduit pas la mortalité en réanimation et ne réduit pas le taux d'infections nosocomiales. Pf : Comparaison de 2 séries de cas comparables mais sans appariements.
2000	Gruson[76]	Observationnelle Prospective, monocentrique	Infiltrats pulmonaires	93 LBA chez 93 PN	Mortalité en réanimation =71%. Mortalité des patients ventilés mécaniquement = 93%. La rentabilité diagnostique du LBA est de 49%, elle plus importante en cas de neutropénie chimio-induite vs neutropénie post greffe (63% vs 38%). Le LBA n'est pas associé à des modifications thérapeutiques significatives, à un faible taux de complications et ne change pas le pronostic quand induit un changement de traitement. Pf : Pas de comparaison de la rentabilité diagnostique des méthodes non invasives. Les complications 24h après le LBA, notamment l'intubation orotrachéale, ne sont pas considérées comme liées au LBA.
2000	Hilbert[78]	Observationnelle Prospective, monocentrique	DRA	64 PN en DRA traités par CPAP	Mortalité en réanimation = 69%. 25% des patients sont répondeurs à la CPAP (pas de recours à la VM), aucun décès parmi eux. FDR d'échec de la CPAP : APACHE II et une dysfonction hépatique à l'admission. Pf : pas de comparateur concernant le recours à l'intubation et la mortalité après VMI.
1999	Bouchama[75]	rétrospective, 2 séries de cas comparables, monocentrique	Toutes situations	30 PN traités par G /GM-CSF vs 30 PN non traités par G/GM-CSF	Mortalité en réanimation: 83%. L'utilisation du G-CSF ou du GM-CSF ne sont pas associées à une amélioration de la survie, ni à la SN, ni à la durée de neutropénie ni même à la durée de séjour en réanimation. Pf : le G-CSF et le GM-CSF sont évalués sans distinction. Comparaison de 2 séries de cas comparables sans appariements.
1998	Guiguet[76]	Observationnelle Prospective , monocentrique	Toutes situations	94 PN	Mortalité hospitalière : 60%. Le SAPSII et le nombre de défaillance d'organes étaient associés à la mortalité. Pour les patients avec 2 défaillances d'organes à l'admission, l'évolution de ces défaillances au 3ème jour est prédictive de la mortalité hospitalière.PF : Première étude soulignant l'impact de l'évolution des défaillances d'organes sur le pronostic dans ce sous-groupe de patients. Pf : l'évolution des défaillances n'est évaluée que pour les patients ayant 2 défaillances dès l'admission.
1997	Blot[71]	Observationnelle Retrospective, monocentrique	Toutes situations	107 PN	Mortalité en réanimation: 55%. A l'admission en réanimation, seul le nombre de défaillances d'organes et l'existence d'une DRA étaient associées à la mortalité. Les maladies sous-jacentes n'ont pas d'impact sur le pronostic à court terme. PF : première étude à souligner la prédominance des défaillances d'organes sur la maladie sous-jacente en termes de pronostic à court terme. Pf : définition des défaillances d'organes. DRA et nombre de défaillances d'organes sont indépendamment associés à la mortalité en réanimation.

PN: patients neutropéniques; PNN : patients non neutropéniques ; FDR: facteurs de risques; FP: facteurs protecteurs; PF: points forts de l'étude; Pf: points faibles de l'études; ATB: antibiothérapie; BGN :bacille gram négatif; DRA: détresse respiratoire aiguë; VMI: ventilation mécanique invasive; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigue; G:CSF: granulocyte- colony stimulating factor; SIRS: syndrome de réponse inflammatoire systémique; SN: sortie de neutropénie; AKI: acute kidney injury; LBA: lavage bronco-alvéolaire; CPAP: ventilation en pression positive continue; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; GM-CSF: granulocyte colony stimulating factor; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II;

Cette étude bibliographique nous a permis d'illustrer l'amélioration du pronostic de ces patients au cours du temps (Djamel Mokart, Pastores, and Darmon 2014). Les estimations par exemple, de la mortalité des patients sous ventilation mécanique dans les années 1994-2000 se situaient autour 90% alors qu'elle est de l'ordre de 60% après 2010. Chez les patients atteints de cancer admis en réanimation, l'effet de la neutropénie sur la mortalité s'est sensiblement estompé cours du temps, comme l'a retrouvé une récente étude de 2015 (Elie Azoulay et al. 2015).

Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. Intensive Care Med 2014;40:1570-1572

Intensive Care Med (2014) 40:1570–1572
DOI 10.1007/s00134-014-3433-2

PRO EDITORIAL

Djamel Mokart
Stephen M. Pastores
Michael Darmon

Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes

Received: 17 July 2014
Accepted: 30 July 2014
Published online: 27 August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2014

For a contrasting viewpoint, please go to
doi:10.1007/s00134-014-3412-7.

D. Mokart
Anesthesiology and Intensive Care Unit, Institut Paoli Calmette, 232 Boulevard Sainte-Marguerite, BP 156-13273, Marseille Cedex 9, France

S. M. Pastores
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Weill-Cornell Medical College, New York, NY 10065, USA

M. Darmon
Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

M. Darmon
Thrombosis Research Group, EA 3065, Saint-Etienne University Hospital and Saint-Etienne Medical School, Saint-Etienne, France

M. Darmon (✉)
Medical-Surgical Intensive Care Unit, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France
e-mail: michael.darmon@chu-st-etienne.fr
Tel.: +33 477 12 78 53

Intensive care unit (ICU) admission of patients with cancer has long been controversial. Studies performed in the early 1990s demonstrated high mortality rates in cancer patients admitted to the ICU, especially among those with respiratory failure requiring mechanical ventilation, neutropenic sepsis, and in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients [1, 2]. Additionally, a lack of cost-effectiveness was noted and some authors argued that denial of ICU admission could avoid futile care and unwarranted aggressive therapy in dying patients [3, 4].

Over the past decade, however, studies that report prognosis and predictive factors for mortality in critically ill cancer patients have shown different results [5–10]. Although mortality remains high when compared to the general population of critically ill patients, these studies have demonstrated meaningful ICU and hospital survival rates and some of them improved survival over time [5–8]. Unadjusted ICU and hospital mortality rates have been found to decrease progressively [9]. However, these findings were mainly reported by single center cohort studies and usually involved a small number of patients [9]. A recent, prospective multicenter study of 1,011 critically ill patients with hematological malignancies [5] reported encouraging hospital, 90-day, and 1-year survival rates of 60.7, 52.5, and 43.3 %, respectively compared with the poor outcomes reported 15–20 years ago [1, 2, 5, 9]. Similarly, although hospital mortality remained high in those patients requiring mechanical ventilation (60.5 %), this mortality rate is significantly lower than the over 90 % mortality rates in mechanically ventilated cancer patients that were earlier reported [1, 2, 5]. Recent studies have also confirmed that complete or partial remission of the underlying disease, lack of comorbidities, and good performance status are associated with increased risk of survival whereas some of the usual prognostic factors such as neutropenia failed to be associated with adverse outcomes [5, 6, 10].

Improved survival has also been demonstrated in subgroups of critically ill cancer patients including those with neutropenic sepsis [7], myeloma patients [10], and to a lesser extent in HSCT recipients [11]. Similarly, the outcome of cancer patients admitted to the ICU with severe sepsis or septic shock [6], acute respiratory distress syndrome (ARDS) [8], or those requiring mechanical

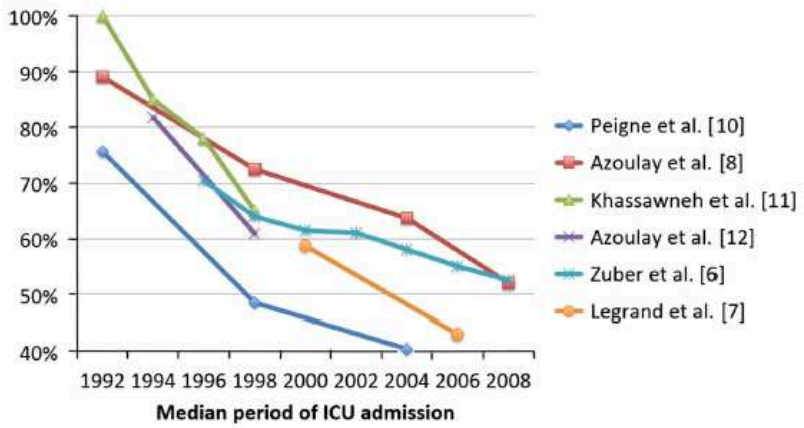


Fig. 1 Sequential change in hospital mortality according to median period of ICU admission in critically ill cancer patients [6–8, 10–12]

ventilation [12] has also improved steadily in recent years. When examined over time, these studies have reported a significant reduction in the absolute risk of hospital mortality ranging from 15 to 50 % between the early/mid-1990s and the past decade (Fig. 1) [6–8, 10, 12].

Several factors may explain this apparent prognostic improvement. First, the overall prognosis of patients with hematological or solid malignancies has improved steadily perhaps as a result of both new and more effective anticancer treatments and advances in supportive care [13, 14]. The former include targeted therapy such as anti-CD20 agents, tyrosine kinase inhibitors, and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents while the latter include the use of prophylactic colony-stimulating factors to decrease the duration of neutropenia and neutropenia-related adverse events, and the availability of highly effective antifungal agents. Alongside this progress, the prognosis of the general population of critically ill patients has also improved which may have also influenced the outcome of cancer patients [15]. Finally, the population of cancer patients admitted to the ICU has evolved recently with many patients being admitted earlier [10] and who may be less critically ill at ICU admission or may have an acute disease process that is more likely to be treatable [5, 7, 8]. In addition, ICU admission policies have changed and patients admitted in recent years are less likely to have severe comorbidities or poor performance status [10]. Although these factors may partly explain the observed improvements in outcome, it must be noted that several of the previously described studies demonstrated the time-related increase in survival of critically ill cancer patients to be independent from these confounding factors [7, 8].

In summary, while these results are encouraging, several uncertainties remain. First, conflicting evidence exists regarding the quality of life of ICU cancer survivors. A recent multicenter study suggested that the quality of life 90 days after ICU discharge in cancer patients was good and similar to age- and gender-matched cancer patients who did not require ICU admission [5]. In contrast, a previous study of critically ill cancer patients reported a profound alteration in quality of life up to 1 year following ICU admission [16]. The overall long-term survival of cancer patients after ICU discharge also remains largely unknown. Prior studies that suggested cost concerns for admitting cancer patients to the ICU still need to be reexamined [3]. Lastly, the impact of early ICU admission on survival awaits further study. Despite these remaining uncertainties, the latest studies have demonstrated increased and meaningful survival in cancer patients admitted to the ICU. These findings suggest that the general reluctance of intensivists to admit these patients to the ICU is no longer justified.

Conflicts of interest None of the authors has any conflicts of interest to declare.

References

1. Tremblay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ (1995) Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. Clin Invest Med 18:19–24
2. Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, Hinds CJ (1986) Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. Intensive Care Med 12:317–324
3. Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD et al (1993) Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. JAMA 269:783–786
4. Schuster DP (1992) Everything that should be done–not everything that can be done. Am Rev Respir Dis 145:508–509
5. Azoulay E, Mokart D, Pène F et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium–a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. J Clin Oncol 31:2810–2818
6. Zuber B, Tran T-C, Aegerter P et al (2012) Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. Crit Care Med 40:55–62
7. Legrand M, Max A, Peigne V et al (2012) Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med 40:43–49
8. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al (2014) Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med 40:1106–1114
9. Hill QA (2010) Intensify, resuscitate or palliate: decision making in the critically ill patient with haematological malignancy. Blood Rev 24:17–25
10. Peigne V, Rusinová K, Karlin L et al (2009) Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. Intensive Care Med 35:512–518
11. Khassawneh BY, White P, Anaissie EJ et al (2002) Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Chest 121:185–188
12. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C et al (2001) Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med 29:519–525
13. Gondos A, Bray F, Hakulinen T et al (2009) Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. Ann Oncol 20:564–573
14. Pulte D, Gondos A, Brenner H (2010) Expected long-term survival of patients diagnosed with acute myeloblastic leukemia during 2006-2010. Ann Oncol 21:335–341
15. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC et al (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. Am J Respir Crit Care Med 168:165–172
16. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L et al (2013) Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. Intensive Care Med 39:889–898

5 Impact de la neutropénie sur le pronostic des patients d'oncohématologie admis en réanimation

La neutropénie est connue pour être un facteur de risque de mortalité au cours du sepsis sévère dans les populations de patients non sélectionnés admis en réanimation.[9] Actuellement la neutropénie n'est plus considérée comme un facteur de risque majeur dans cette population, mais l'absence d'impact sur le pronostic pourrait être due au manque de puissance des études publiées.

Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle et multicentrique portant sur un effectif de 289 POH neutropéniques admis en réanimation (D. Mokart, Darmon, et al. 2015). L'objectif principal était d'évaluer la mortalité hospitalière des POH avec neutropénie à l'admission. L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs pronostiques de mortalité, et notamment, d'étudier le rôle pronostique spécifique de la neutropénie. Pour répondre à ces objectifs, une analyse post hoc d'une étude de cohorte multicentrique prospective, conduite dans 17 centres en France et Belgique, a été réalisée. Les facteurs associés à la mortalité hospitalière ont été étudiés par des modèles logistiques uni-, puis multivariés. Secondairement, pour mesurer l'impact pronostique de la survenue d'une neutropénie, une étude exposée-non exposée appariée, nichée dans la cohorte, a été réalisée. Chaque sujet exposé (improprement dit « cas ») avec neutropénie a été apparié sans remise à un « témoin » non neutropénique sur le score SOFA (>7 ou non), l'âge (<70 ans ou non), la maladie hématologique sous-jacente (lymphoïde, myéloïde, autre), la nécessité d'une ventilation mécanique invasive et l'utilisation de vasopresseurs. Un modèle logistique conditionnel a alors été appliqué pour mesurer la différence de mortalité entre les deux groupes.

Sur les 1011 patients inclus entre 2010 et 2012, 289 étaient neutropéniques, avec une détresse respiratoire aiguë dans 64% des cas réanimation. La mortalité hospitalière était de 45.3%. Chez ces patients neutropéniques admis en réanimation, les durées de VMI, de traitement par vasopresseurs et d'épuration extra-rénale n'étaient pas associées à la mortalité hospitalière ; de la même manière la probabilité de sortir vivant de réanimation restait constante durant les 21 premiers jours de réanimation et n'était donc pas affectée par la durée du séjour. Une insuffisance rénale aiguë était présente dans 18% des cas à l'admission mais n'était pas associée au pronostic. A l'inverse, le recours à l'EER était nécessaire dans 23% des cas et associé de manière indépendante à la mortalité hospitalière.

L'étude des 255 patients d'hématologie neutropéniques appariés aux 255 patients d'hématologie non neutropéniques, tous admis en réanimation, concluait, enfin, après ajustement sur les principaux facteurs confondants, à un impact non significatif de la neutropénie sur la mortalité hospitalière (OR= 1,27, IC95% : 0,86-1,89).

Nous avons enfin participé à une méta-analyse ayant pour but d'évaluer l'impact de la neutropénie sur la mortalité à court terme des patients d'oncohématologie admis en réanimation, en cours de soumission (Bouteloup et al. 2016). Cette méta-analyse s'est portée sur 38 études sélectionnées (2005-2015) pour un total de 2092 patients neutropéniques comparés à 3962 patients non neutropéniques (Figure 1). La mortalité globale était de 54.1% (3273/6054; 95%CI 52.8-55.3). Les mortalités des patients neutropéniques et non neutropéniques étaient respectivement de 62.9% (1315/2092; 95%CI 60.8-64.9) et 49.4% (1958/3962 ; 95%CI 47.8-50.9). Globalement, la neutropénie était significativement associée à un risque accru de mortalité de +10% (6-14%; p= 0.0002, Figure 1).

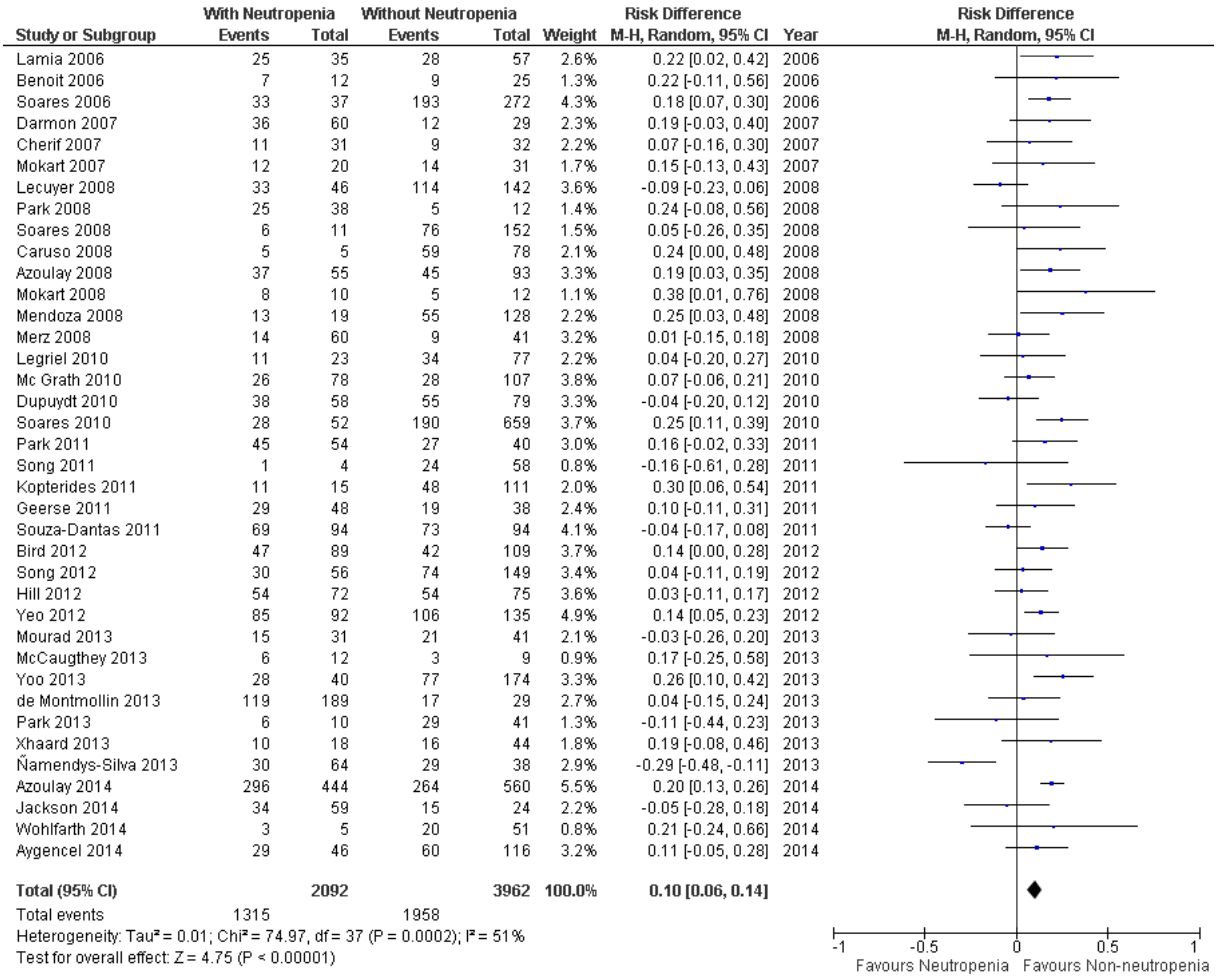


Figure 1 : Influence de la neutropénie sur la mortalité non ajustée (graphique en forêt)

A l'opposé, 7 études incluant 1350 POH admis en réanimation dont 642 neutropéniques, rapportaient une mortalité ajustée sur la neutropénie. L'analyse de ces études était alors réalisée par combinaison des odds ratios ; dans cette situation, la neutropénie n'était pas associée à un risque significativement accru de mortalité, +9% (IC 95% ; -15- +33%, p= 0.48, Figure 2).

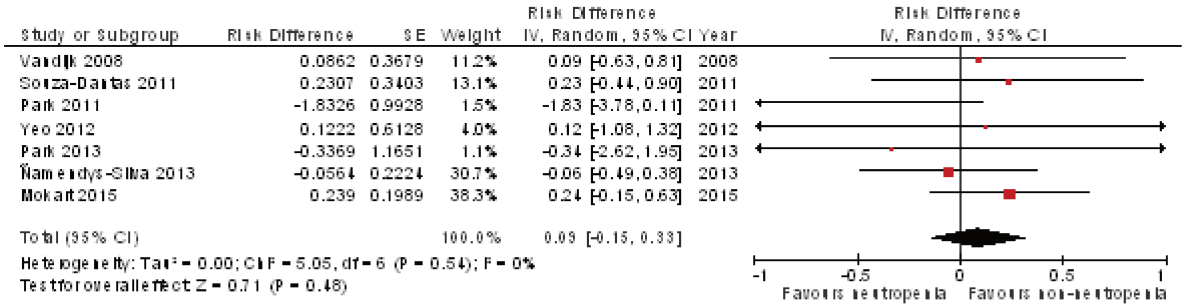


Figure 2: Influence de la neutropénie sur la mortalité après ajustement (graphique en forêt)

Ces analyses suggèrent fortement, que le risque de mortalité associée à la neutropénie chez les POH admis en réanimation est modeste. Cependant, certains sous-groupes de patients comme les patients traités par ventilation mécanique invasive ou les patients allogreffés de moelle osseuse sont probablement à plus haut risque de mortalité. La recherche clinique dans un avenir proche devra s'orienter vers ces sous-groupes de patients neutropéniques.

Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, Lemiale V, Pene F, Mayaux J et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med 2015;41:296-303

Intensive Care Med
DOI 10.1007/s00134-014-3615-y

ORIGINAL

Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit

D. Mokart
M. Darmon
M. Resche-Rigon
V. Lemiale
F. Pène
J. Mayaux
A. Rabbat
A. Kouatchet
F. Vincent
M. Nyunga
F. Bruneel
C. Lebert
P. Perez
A. Renault
R. Hamidfar
M. Jourdain
A.-P. Meert
D. Benoit
S. Chevret
E. Azoulay

Received: 13 October 2014
Accepted: 13 December 2014

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2015

A study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (GRRROH), Paris, France (http://www.grrroh.com).

Take-home message: Hospital survival is closely associated with younger age and with neutropenic enterocolitis. Need for conventional MV, for renal replacement therapy, and allogeneic HSCT were associated with poor outcome.

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-014-3615-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

M. Resche-Rigon · V. Lemiale · S. Chevret · E. Azoulay
Saint-Louis Hospital, Paris, France

F. Pène
Cochin Hospital, Paris, France

J. Mayaux
Pitié-Salpétrière Hospital, Paris, France

A. Rabbat
Hôtel Dieu Hospital, Paris, France

D. Mokart (✉)
Polyvalent Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care, Institut Paoli Calmettes, 232 Boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille Cedex 09, France
e-mail: mokartd@ipc.unicancer.fr
Tel.: +33491223521

A. Kouatchet
Centre Hospitalier Universitaire Hospital, Angers, France

F. Vincent
Avicenne Hospital, Bobigny, France

M. Nyunga
Victor Provo Hospital, Roubaix, France

F. Bruneel
Mignot Hospital, Versailles, France

C. Lebert
Montaigu Hospital, La Roche Sur Yon, France

P. Perez
Brabois Hospital, Nancy, France

A. Renault
Brest Hospital, Brest, France

R. Hamidfar
Albert Michallon Hospital, Grenoble, France

M. Jourdain
Salengro Hospital, Lille, France

M. Darmon
Nord Hospital, Saint-Etienne, France

A.-P. Meert
Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

D. Benoit
Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Abstract *Purpose:* The prognosis of critically ill cancer patients has improved recently. Controversies remain as regard to the specific prognosis impact of neutropenia in critically ill cancer patients. The primary objective of this study was to assess hospital outcome of critically ill neutropenic cancer patients admitted into the ICU. The secondary objective was to assess risk factors for unfavorable outcome in this population of patients and specific impact of neutropenia. *Methods:* We performed a post hoc analysis of a prospectively collected database. The study was carried out in 17 university or university-affiliated centers in France and Belgium. Neutropenia

Published online: 13 January 2015

was defined as a neutrophil count lower than 500/mm^3. *Results:* Among the 1,011 patients admitted into the ICU during the study period 289 were neutropenic at the time of admission. Overall, 131 patients died during their hospital stay (hospital mortality 45.3 %). Four variables were associated with a poor outcome, namely allogeneic transplantation (OR 3.83; 95 % CI 1.75–8.35), need for mechanical ventilation (MV) (OR 6.57; 95 % CI 3.51–12.32), microbiological documentation (OR 2.33; CI 1.27–4.26), and need for renal replacement therapy (OR 2.77; 95 % CI 1.34–5.74). Two variables were associated with hospital survival, namely age younger than 70 (OR 0.22; 95 % CI 0.1–0.52) and neutropenic enterocolitis (OR 0.37; 95 % CI 0.15–0.9). A case–control analysis was also performed with patients of the initial database; after adjustment, neutropenia was not associated with hospital mortality (OR 1.27; 95 % CI 0.86–1.89). *Conclusion:* Hospital survival was closely associated with younger age and neutropenic enterocolitis. Conversely, need for conventional MV, for renal replacement therapy, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were associated with poor outcome.

Keywords Neutropenic patients · ICU · Mechanical ventilation · Neutropenic enterocolitis · Dialysis · HSCT · Prognosis

Introduction

Therapeutic advances regarding hematological malignancies during the last two decades translated into overall improvement of both short-term and long-term prognosis of hematological patients [1, 2]. Concomitantly, the prognosis of critically ill cancer patients has improved in the overall population but also in specific subgroups of patients such as those presenting with septic shock [3], acute respiratory failure [4], or pulmonary infiltration during acute myeloid leukemia [5]. However, doubt remains as regard to the specific prognosis of neutropenic patients and as regard to the prognostic impact of neutropenia in critically ill cancer patients [6, 7]. Hence, although in previous study, we found meaningful survival associated with acute respiratory failure (ARF) in neutropenic patients, hospital mortality was particularly high raising questions as regard to the benefit of ICU admission in this specific population [8].

Despite the availability of new molecules with lower side effects [9], neutropenia remains an accepted side effect of most of treatments of hematological patients [10, 11]. Neutropenia is a transient and expected immune dysfunction. Beyond cancer chemotherapy, several additional factors including sepsis, lung injury, response to chemotherapy, and underlying malignancy and its stage are usual factors associated with neutropenia duration [12]. ICU admission is frequently required in these patients as consequences of sepsis [6] and acute respiratory failure [7] and less frequently in specific conditions such as neutropenic enterocolitis [13]. Only little recently published information is, however, available as regard to these patients' prognosis and to factors associated with outcome in this specific population of patients.

The primary objective of this study was to assess hospital outcome of critically ill neutropenic cancer patients admitted into the ICU. The secondary objective was to assess risk factors for unfavorable outcome in this population of patients and to delineate the specific prognostic impact of neutropenia in these patients' prognosis.

Methods

Study population

We performed a post hoc analysis of a prospectively collected database specifically designed to assess outcome of critically ill hematologic patients [14]. Patients were prospectively included from 2010 to 2012. The study was carried out in 17 university or university-affiliated centers in France and Belgium that belonged to a research network instituted in 2005. In all 17 centers, a senior intensivist and a senior hematologist are available around the clock and make ICU admission decisions together. Adult patients were included in this secondary analysis if they were admitted to the ICU with a neutropenia (defined as a neutrophil count lower than 500/mm^3). The appropriate ethics committees approved this study [14].

Definitions

The data in the tables and figure were collected prospectively. Newly diagnosed malignancies were defined as diagnosed within the past 4 weeks. The sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score was computed at admission then daily throughout the patient's stay in the ICU; this score provides an estimate of the risk of death based on organ dysfunction [15]. The performance status [16] and Charlson comorbidity index were determined at ICU admission [17]. Both leukemia and lymphoma are already part of the Charlson index.

Reasons for ICU admission were recorded on the basis of the main symptoms at ICU admission. An admission in the context of neutropenia recovery was defined as an ICU admission on the day of neutropenia recovery or in the 3 days preceding or following this. Acute respiratory failure was defined as oxygen saturation less than 90 % or PaO_2 less than 60 mmHg on room air combined with severe dyspnea at rest with an inability to speak in sentences or a respiratory rate greater than 30 breaths per

minute or clinical signs of respiratory distress [18]. Shock was defined as previously reported [19, 20]. Life-supporting interventions, anti-infectious agents, prophylactic treatments, urate oxidase use, and diagnostic procedures were administered at the discretion of the attending intensivists, who followed best clinical practice and guidelines. Chemotherapy, corticosteroids, hematopoietic growth factors, immunosuppressive drugs, and other cancer-related treatments were prescribed by the hematologist in charge of each patient in accordance with institutional guidelines.

Etiologic diagnoses were made by consensus by the intensivists, hematologists, and consultants, according to recent definitions [14]. In particular, etiologies of pulmonary involvement were diagnosed on the basis of predefined criteria [18]; for possible or probable invasive pulmonary aspergillosis, the most recent definitions were used [21].

Statistical analysis

The primary outcome was vital status at hospital discharge. Quantitative variables are described as median (interquartile range, IQR), qualitative variables as number (percentage). Predictors of hospital death were identified in univariate analyses either by Fisher tests or Wilcoxon tests according to the variable. Covariates that were associated with mortality at a significance level less than 0.1 were selected as candidates for multivariate logistic regression analysis. The final multivariate model was selected by a backward procedure based on p value. Log-linearity was checked for continuous variables. Non-log-linear variables were dichotomized. Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit tests were performed on multivariate regression models.

In order to more clearly assess the influence of neutropenia on outcome, a case–control analysis was performed with patients of the initial database [14]. In this analysis, cases (neutropenic patients) were matched with controls (non-neutropenic patients). The matching procedure was performed using the Match function in the Matching (version 4.8-3.4) package of R. We used a Mahalanobis distance including the following variables: SOFA score above 7, age below 70 years, underlying malignancy (coded as lymphoid, myeloid, other), need for invasive MV, and need for vasopressors to evaluate distance between patients. Matching was performed without replacement and groups of ties were randomly broken. The seed of the process was kept to reproduce results. Among the 289 patients with neutropenia, 255 were matched. Conditional logistic regression was used to identify factors associated with hospital mortality. The cumulative survival rate in hospital according to neutropenia was presented as a Kaplan–Meier curve, and differences among groups were tested by the log-rank test. To account for the competing risk of discharge alive, survival in hospital was presented by plotting one minus the cumulative incidence of death in hospital for both groups, and the cumulative incidence of death in hospital was compared between neutropenic patients non-neutropenic patients using Gray's test [22]. All tests were two-sided and p values less than 0.05 were considered as indicating significant association.

In order to assess the impact of prolonged life-supporting interventions, the conditional survival probability was plotted according to duration of mechanical ventilation, vasoactive drugs, and/or renal replacement therapy (RRT).

Finally, the influence of the length of stay in ICU on outcome was assessed by the transition probability of being discharged alive from ICU when estimated via multistate modeling, i.e., for each time t, the probability that a patient still in ICU at t will eventually be discharged alive.

Analyses were performed using the R statistical software version 2.15.0 (available online at http://www.R-project.org).

Results

Study population

Among the 1,011 patients admitted into the ICU during the study period 289 were neutropenic at the time of admission. The characteristics of these patients are reported in Tables 1 and 2. The main underlying malignancies were acute leukemia ($n = 144$; 50 %) and lymphoma ($n = 75$; 26 %). Ninety-seven patients were bone marrow or hematopoietic stem cell transplant (BMT/HSCT) recipients (34 %). Among reasons for ICU admission (some patients may have more than one) the more common were sepsis (230; 80 %), acute respiratory failure (186; 64 %), and shock (167; 58 %). At the time of ICU admission 228 (79 %) patients had already received an antimicrobial therapy and the vast majority of these patients received an antimicrobial therapy during their first ICU day (262; 91 %). During ICU stay, 35 patients (12 %) received cancer chemotherapy, 101 (35 %) noninvasive mechanical ventilation, 146 (50.5 %) conventional mechanical ventilation, 176 (61 %) vasopressors, and 66 (23.5 %) renal replacement therapy. The ICU mortality was 33.6 % (97 patients). Regarding treatment limitations, 70 (24.2 %) patients with neutropenia had an end-of-life decision. Among them 63 (90 %) died in ICU.

Hospital outcome

Overall, 131 patients died during their hospital stay (hospital mortality 45.3 %). The main factors associated with poor hospital outcome are reported in Table 2. After adjustment for confounders, six factors were independently associated

Table 1 Characteristics of patients at ICU admission

	Survivors ($n = 158$)	Decedents ($n = 131$)	p value
Age < 70 years	143 (90.51 %)	96 (73.28 %)	0.001
SOFA score at ICU admission	6 (4–9)	9 (6–12.5)	<0.0001
Gender (male)	59 (37.34 %)	54 (41.22 %)	0.55
Underlying malignancy			0.34
Hodgkin's disease	6 (3.8 %)	3 (2.29 %)	
Acute lymphocytic leukemia	13 (8.23 %)	15 (11.45 %)	
Acute myeloid leukemia	66 (41.77 %)	50 (38.17 %)	
Chronic lymphocytic leukemia	5 (3.16 %)	10 (7.63 %)	
Chronic myeloid leukemia	2 (1.27 %)	1 (0.76 %)	
Non-Hodgkin's lymphoma	42 (26.58 %)	24 (18.32 %)	
Myelodysplastic syndrome	5 (3.16 %)	5 (3.82 %)	
Myeloma	13 (8.23 %)	11 (8.4 %)	
Other	6 (4 %)	12 (9 %)	
Days since diagnosis	171 (27–556)	249 (32–1,058)	0.050
Disease status at ICU admission			0.008
Newly diagnosed	55 (34.81 %)	34 (26.15 %)	
Complete or partial remission	49 (31.01 %)	26 (20 %)	
No remission	51 (32.28 %)	66 (50.77 %)	
Unknown	3 (1.9 %)	5 (3.81 %)	
Allogeneic BMT/HSCT recipients	20 (12.66 %)	33 (25.19 %)	0.009
Poor performance status (bedridden, completely disabled)	25 (15.82 %)	35 (26.72 %)	0.029
Charlson comorbidity index	3 (2–4.75)	4 (2–5)	0.027
Circumstances of ICU admission			
Time between hospital and ICU admission (days)	13.5 (1–21.25)	14 (1–25)	0.92
Direct admission to the ICU	32 (20.25 %)	25 (19.08 %)	0.88
ICU admission in a context of neutropenia recovery	53 (33.54 %)	31 (23.66 %)	0.070
More than one request from the hematologist before ICU admission	18 (12.95 %)	16 (15.53 %)	0.58
Admission to the ICU for chemotherapy in high-risk patients	6 (3.8 %)	1 (0.76 %)	0.13

ICU admission for safer chemotherapy initiation was restricted to patients with high tumoral burden (hyperleukocytic leukemia or bulky lymphoma) who were at high risk of leukostasis, tumor lysis syndrome, or compression from bulk tumors

with outcome (Fig. 1). Four variables were associated with a unfavorable outcome, namely allogeneic BMT/HSCT (OR 3.83; 95 % CI 1.75–8.35), need for conventional MV (OR 6.57; 95 % CI 3.51–12.32), microbiological documentation of a suspected sepsis (OR 2.33; CI 1.27–4.26), and need for RRT (OR 2.77; 95 % CI 1.34–5.74) while two variables were associated with hospital survival, namely younger age (<70 years; OR 0.22; 95 % CI 0.1–0.52) and neutropenic enterocolitis (OR 0.37; 95 % CI 0.15–0.9).

The probability of being discharged alive according to ICU stay is reported in Electronic Supplementary Material Fig. 1. This figure reports the proportion of patients still hospitalized in ICU for each of the reported days and finally being discharged alive. During the first 21 days, transition probabilities were similar suggesting a similar risk of favorable outcome despite ICU length of stay. Similarly, the duration of life-supporting intervention was not associated with increased hospital mortality (Electronic Supplementary Material Fig. 2).

Influence of neutropenia on outcome

Finally, in order to more clearly assess the influence of neutropenia on outcome, a case–control analysis was performed after adjustment for the main confounders. A total of 251 cases and controls were included in this analysis. After adjustment, neutropenia was not associated with hospital mortality (OR 1.27; 95 % CI 0.86–1.89) (Fig. 2 and Electronic Supplementary Material Fig. 3).

Discussion

We report the results of a large multicenter cohort assessing the prognosis of neutropenic cancer patients admitted to the ICU. Overall, this study provides three important pieces of information. First, hospital survival was meaningful in this specific population of critically ill cancer patients. Hence, hospital mortality was 55 %. In addition, neutropenia was not associated with outcome after adjustment for age, initial severity, underlying malignancy, and organ support therapies. These findings suggest that neutropenia may not be a relevant risk factor for unfavorable outcome when compared to organ failure or initial severity. Finally, this study reports factors associated with unfavorable outcome in this population of patients.

Table 2 Impact of diagnosis and organ support on hospital mortality

	Survivors ($n = 158$)	Decedents ($n = 131$)	P value
Sepsis			0.25
Septic shock	60 (37.97 %)	61 (46.56 %)	
Sepsis and severe sepsis	66 (41.77 %)	43 (32.82 %)	
No infection	32 (20.25 %)	27 (20.61 %)	
Type of infection			
Gram-positive infections	21 (13.29 %)	9 (6.87 %)	0.084
Gram-negative infections	43 (27.22 %)	43 (32.82 %)	0.30
Pneumonia	50 (31.65 %)	66 (50.38 %)	0.002
Urinary tract infection	3 (1.9 %)	4 (3.05 %)	0.71
Invasive pulmonary aspergillosis	10 (6.33 %)	20 (15.27 %)	0.019
Pneumocystis jiroveci infection	3 (1.9 %)	0	0.25
Catheter-related infection	11 (6.96 %)	4 (3.05 %)	0.18
Microbiological documentation in ICU	63 (40 %)	75 (57.25 %)	0.004
Antibiotic treatment			
Antibiotic treatment just before ICU admission	129 (83.3 %)	99 (77.4 %)	0.23
Anti-pseudomonal beta-lactam at ICU admission	69 (43.7 %)	66 (50.4 %)	0.29
Combination therapy[a] at ICU admission	126 (79.8 %)	109 (83.2 %)	0.54
Glycopeptides or linezolid at ICU admission	79 (50 %)	53 (40.5 %)	0.12
Organ failure			
Acute respiratory failure	82 (51.9 %)	104 (79.39 %)	<0.0001
Acute kidney injury	27 (17.09 %)	26 (19.85 %)	0.55
Neutropenic enterocolitis	37 (23.42 %)	12 (9.16 %)	0.001
Severe bleeding	5 (3.16 %)	9 (6.87 %)	0.17
Shock	98 (62.03 %)	69 (52.67 %)	0.12
Cardiac events	16 (10.13 %)	16 (12.21 %)	0.58
Cardiac pulmonary edema	5 (3.16 %)	4 (3.05 %)	1.00
Admission after cardiac arrest	3 (1.9 %)	6 (4.58 %)	0.31
Acute liver dysfunction	2 (1.27 %)	3 (2.29 %)	0.66
Coma	3 (1.9 %)	1 (0.76 %)	0.63
Severe metabolic disturbances	4 (2.53 %)	2 (1.53 %)	0.69
Complications related to malignancy			
Organ infiltration by the malignancy	11 (6.96 %)	11 (8.4 %)	0.66
Leukemic pulmonary infiltration	3 (1.9 %)	5 (3.82 %)	0.47
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1 (0.63 %)	0	1.00
Tumor lysis syndrome	4 (2.53 %)	3 (2.29 %)	1.00
Severe chemotherapy-related toxicity	22 (14.01 %)	13 (9.92 %)	0.37
Life-supporting intervention			
Chemotherapy in ICU	22 (14.01 %)	13 (9.92 %)	0.37
Invasive mechanical ventilation	48 (30.38 %)	98 (74.81 %)	<0.0001
Noninvasive mechanical ventilation	45 (28.48 %)	56 (42.75 %)	0.013
Vasoactive drugs	75 (47.47 %)	101 (77.1 %)	<0.0001
Renal replacement therapy	20 (12.82 %)	46 (36.8 %)	<0.0001

[a] A combination therapy was defined as aminoglycosides or fluoroquinolones given in addition to beta-lactams

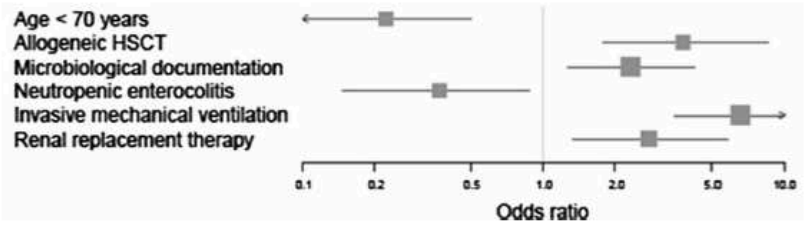


Fig. 1 Independent factors associated with hospital mortality by multivariate analysis

This multicenter study provides an accurate snapshot of characteristics and outcome of neutropenic critically ill patients. Our results suggest a meaningful hospital survival of these patients and suggests that neutropenia has little influence on outcome. In keeping with previous studies, underlying hematological malignancy type or status was not associated with in-hospital prognosis [6, 8]. Conversely, the main independent prognosis factors were

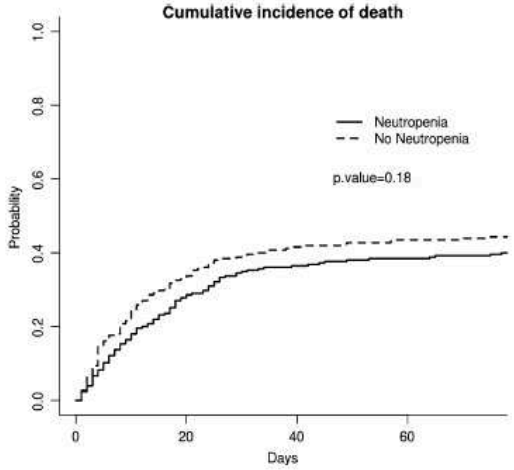


Fig. 2 Cumulative incidence of death in hospital according to the presence of neutropenia in the case–control analysis (251 neutropenic patients vs 251 controls); Gray's test, $p = 0.18$

initial severity as assessed by required organ support therapy, pre-existing allogeneic HSCT, and older age [6, 8, 23, 24]. Older age is a well-known risk factor in critically ill cancer patients [6, 8, 23, 24] but also outside ICU [25–28]. Finally, despite the fact that neutropenia may reflect the engraftment period for most of the allogeneic SCT included in this study, the prognosis was poor in this subset of patients [24]. Our results suggest that in the specific subgroup of neutropenic patients, allogeneic BMT/HSCT recipients represent a high-risk population in whom two kinds of immunosuppression are concomitant. Neutropenia represents the reversal part of this immunosuppression in which engraftment period and neutropenia recovery represent two crucial steps associated with high-risk situations such as neutropenia-related sepsis, pre-engraftment and engraftment syndromes [12]. These situations could contribute to the mortality. Although graft versus host disease and treatment toxicity may contribute to the poor prognosis of these patients, all of the included patients undergoing allogeneic BMT in our study were admitted during the engraftment period. As a consequence, these specific complications were unlikely to have occurred at this stage of transplantation. Additionally, neutropenia recovery may be associated with worsening of respiratory status in up to 50 % of critically ill cancer patients [29]. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has been associated with this event [30]. Furthermore, therapeutic use of G-CSF (i.e., to treat established fever rather than to prevent infectious complications) remains of debated interest [31].

Two of the independent prognosis factors are, however, unusual. First, there was an association in this study between neutropenic enterocolitis and survival. Abdominal syndrome is usually considered as an uncommon but relevant life-threatening complication [32]. Neutropenic enterocolitis, also known as typhlitis, is a classical complication of intensive chemotherapy [32]. Neutropenic enterocolitis usually presents with fever and abdominal pain in association with severe mucositis and is seen primarily in severely immunosuppressed, neutropenic patients with cytosine arabinoside-based chemotherapy regimens. Usual management includes antibiotics and supportive care along with careful search for signs suggesting perforation or peritonitis. Surgery is usually required in the latter or in patients experiencing abrupt organ dysfunction along with usual presentation [33]. Interestingly, in this cohort of critically ill patients, neutropenic enterocolitis was diagnosed in 17 % of the neutropenic critically ill cancer patients. In this study, diagnoses were made by consensus between the intensivists, hematologists, and consultants. Although we cannot rule out that this diagnosis was overestimated, our results suggest that this complication is of heterogeneous severity, might translate into severe sepsis/septic shock and require ICU admission, but that evolution is in general favorable. However, despite the favorable outcome in the majority of these patients, some patients nevertheless experience secondary complications such as perforation or necrosis [33]. This heterogeneous presentation with a majority of patients experiencing favorable outcome and a minority experiencing life-threatening complications requiring surgery further underlines the need for a close collaboration between intensivist, radiologist, surgeon, and hematologist in assessing these patients' care [14, 32–34]. The existing uncertainty regarding optimal management of this complication along with its high incidence is a plea for an urgent assessment of optimal therapy in patients developing this complication.

Additionally, patients with microbiologically documented infection had a poor outcome. In our study, 80 % of patients presented with sepsis, severe sepsis, or septic shock. Septic shock was, however, not independently associated with hospital mortality. This might partly reflect recent advances in supportive care in these patients along with improvements regarding management of sepsis in both neutropenic [3, 6] and non-neutropenic patients [35, 36]. As recommended [37], 81 % of septic patients were treated with a combination therapy at ICU admission. However, only 47 % of them were treated with an anti-pseudomonal beta-lactam at ICU admission; in this situation compliance with guidelines [37] was inadequate. Accordingly, positive microbiological documentation in ICU was associated with poor prognostic and might suggest an inadequacy between the initial antibiotherapy and documented infection.

Our study has several limitations that need to be taken into account. First, 25 % of patients considered for ICU admission were finally refused, suggesting that this

population was selected upon ICU admission. Similarly, an unrecorded number of hematological patients with organ failure are likely not to have been considered for ICU admission because of progressive and intractable disease or expected quality of life. Nevertheless, the multicenter design of this study is likely to have limited the influence of local admission policy that may have biased the final results. Additionally, patients were included in centers with close cooperation with a hematologist and where both senior intensivists and hematologists were available at any time. Our results may therefore not translate to ICUs or hospitals with lower physician availability. In the same way, two potential interesting variables were not taken into account in our analysis. First, our study was not designed to assess the influence of ICU admission or organ failures on cancer treatment options for ICU survivors. Previous studies suggested that AKI at the initial stage of hematological malignancies was associated with lower remission rate [38, 39]. Hematologist willingness to aggressively treat patients who experienced severe complication during neutropenia remains unknown. Information in this field might be required in order to more clearly understand the influence of ICU admission of these patients on long-term prognosis. Moreover, neutropenia duration before ICU admission and therefore whole neutropenia duration were not evaluated by this study. Despite the methodological limit that may arise in evaluating this time-dependent variable [23], we believe that studies assessing the influence of neutropenia duration on outcome may be required in order to assess the prognostic influence of this variable. Finally, the absence of prognosis impact of neutropenia after matching in our study cannot be viewed as a lack of prognostic impact of this complication. First, the overall survival of neutropenic patients was non-significantly lower than survival of non-neutropenic patients after matching (Fig. 2). This may reflect a lack of statistical power to detect a prognostic impact of neutropenia. Our findings nevertheless suggest that the prognosis impact of this complication, if any, may be viewed as limited when compared to the one of initial severity or organ dysfunctions. Therefore, despite the uncertainty mentioned above, neutropenia should probably no longer be viewed as a relevant factor for triage purposes.

Overall, our results confirm the meaningful hospital survival of critically ill cancer patients with neutropenia. Additionally, our study suggests that the prognostic impact of neutropenia among critically ill cancer patients is limited when the main confounders are taken into account. Conversely, patients' characteristics (namely age older than 70 years and allogeneic HSCT) or initial severity were associated with poor outcome whereas neutropenic enterocolitis as the main reason for ICU admission was associated with hospital survival.

Conflicts of interest None.

References

1. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casasnovas O et al (2011) Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet 378:1858–1867
2. Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, Aghajanian C, Chang SM, Dreyer ZE et al (2012) Clinical cancer advances 2011: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 30:88–109
3. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B et al (2012) Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. Crit Care Med 40:55–62
4. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F et al (2008) Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. Crit Care Med 36:100–107
5. Vincent F, Hospital MA, Lemiale V, Bruneel F, Darmon M, Gonzalez F et al (2012) Therapeutic of respiratory manifestations at the early phase of acute myeloid leukaemia. Rev Mal Respir 29:743–755
6. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A et al (2012) Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med 40:43–49
7. Mokart D, van CT, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A et al (2012) Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. Eur Respir J 40:169–176
8. Mokart D, Azoulay E, Schnell D, Bourmaud A, Kouatchet A, Pene F et al (2013) Acute respiratory failure in neutropenic patients is associated with a high post-ICU mortality. Minerva Anestesiol 79:1156–1163
9. Vanneman M, Dranoff G (2012) Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer 12:237–251
10. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C et al (2015) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol 26:21–33
11. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W et al (2009) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. Eur J Cancer 45:2462–2472
12. Mokart D, Textoris J, Ettori F, Chetaille B, Blache JL (2011) Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in neutropenic patients. In: Azoulay E (ed) Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies. Springer, Berlin Heidelberg, pp 477–490
13. Zafrani L, Azoulay E (2014) How to treat severe infections in critically ill neutropenic patients? BMC Infect Dis 14:512

14. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. J Clin Oncol 31:2810–2818
15. Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 26:1793–1800
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649–655
17. Charlson ME, Sax FL, MacKenzie CR, Braham RL, Fields SD, Douglas RG Jr (1987) Morbidity during hospitalization: can we predict it? J Chronic Dis 40:705–712
18. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A et al (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 182:1038–1046
19. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, Sannini A, Brun JP, de Guibert JM et al (2014) Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. Br J Anaesth 112:102–109
20. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, Sannini A, Brun JP, de Guibert JM et al (2013) Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. Br J Anaesth 112(1):102–109
21. De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 46:1813–1821
22. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S (2006) Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. Crit Care 10:R5
23. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR et al (2002) Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. Intensive Care Med 28:1775–1780
24. Pene F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiery G, Raynard B et al (2006) Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol 24:643–649
25. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A et al (2004) The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. Medicine (Baltimore) 83:360–370
26. Buchner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S et al (2005) Treatment of older patients with AML. Crit Rev Oncol Hematol 56:247–259
27. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346:235–242
28. Thieblemont C, Coiffier B (2007) Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 25:1916–1923
29. Rhee CK, Kang JY, Kim YH, Kim JW, Yoon HK, Kim SC et al (2009) Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. Crit Care 13:R173
30. Karlin L, Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Lefebvre A et al (2005) Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. Bone Marrow Transplant 36:245–250
31. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C et al (2002) Therapeutic use of granulocyte and granulocyte–macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer 10:181–188
32. Hohenberger P, Buchheidt D (2005) Surgical interventions in patients with hematologic malignancies. Crit Rev Oncol Hematol 55:83–91
33. Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, Borthakur G, Qiao W, Rolston KV et al (2008) Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient. Ann Surg 248:104–109
34. Cronin CG, O'Connor M, Lohan DG, Keane M, Roche C, Bruzzi JF et al (2009) Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy. Clin Radiol 64:724–733
35. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862–871
36. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J et al (2008) Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA 299:2294–2303
37. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al (2011) 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 52:427–431
38. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D et al (2013) Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. PLoS One 8:e55870
39. Munker R, Hill U, Jehn U, Kolb HJ, Schalhorn A (1998) Renal complications in acute leukemias. Haematologica 83:416–421

Conclusion

Ce travail de recherche s'est centré sur le devenir et l'impact de la neutropénie chez les patients onco-hématologiques admis en réanimation. Notre recherche nous a permis d'isoler les facteurs pronostiques des malades admis en réanimation avec une neutropénie (Tableau 2).

Tableau 2 : Synthèse de nos résultats

Auteurs	Schéma d'étude	Patients	Points forts (PF)/faibles (Pf) et messages
Mokart[56]	Observationnelle, prospective, multicentrique + Etude cas-témoins	289 PN + 251 PN (cas) vs 251 PNN (témoins)	Mortalité hospitalière 45%. FDR : greffe de moelle allogénique, VMI, documentation microbiologique, dialyse. FP : âge<70, entérocolite du neutropénique. **PF** : plus grosse série prospective. Etude cas témoin associée. **Pf** : étude ancillaire de l'étude TRIALOH[40], absence de paramètres spécifiques à la neutropénie : microbiologie, antibiothérapie, impact de la sortie d'aplasie sur le pronostic...
Mokart[68]	Observationnelle prospective, mono centrique	101 PN	Mortalité en réanimation = 23%, mais tous les patients décédés avant la 48ème heure étaient exclus de l'étude. La désescalade antibiotique était réalisée dans 44% des cas et n'était pas associée aux mortalités en réanimation et à long terme. **PF** : aucune étude sur le sujet auparavant. **Pf** : pas de protocole de désescalade donc risque de biais de sélection dans la population désescaladée. Possibilité de faire une comparaison cas-témoin ou un appariement par score de propension non exploitée.
Mokart[8]	Observationnelle prospective, mono centrique	118 PN	Mortalité en reanimation= 34%. FDR: délai d'ATB >1h, ATB initiale inappropriée, score SOFA à l'admission en réanimation, documentation microbiologique à BGN non fermentants. **PF :** rare étude en réanimation intégrant des données ATB dans l'analyse des facteurs associés au pronostic. **Pf** : IC 95% élevé pour délai d'ATB suggérant un manque de puissance de l'étude.
Mokart[55]	Observationnelle retrospective, multicentrique	123 PN	Mortalité en réanimation= 42%, mortalité hospitalière= 77%. A l'hôpital, FDR: VMI. FP : corticoïdes avant l'admission en réanimation, admission dans un contexte de sortie d'aplasie. **Pf** : étude ancillaire avec analyse rétrospective de 2 cohortes prospectives.

PN: patients neutropéniques; PNN : patients non neutropéniques ; FDR: facteurs de risques; FP: facteurs protecteurs; PF: points forts de l'étude; Pf: points faibles de l'études; ATB: antibiothérapie; BGN :bacille gram négatif; DRA: détresse respiratoire aiguë; VMI: ventilation mécanique invasive; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigue; G:CSF: granulocyte- colony stimulating factor; SIRS: syndrome de réponse inflammatoire systémique; SN: sortie de neutropénie; AKI: acute kidney injury; LBA: lavage bronco-alvéolaire; CPAP: ventilation en pression positive continue; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; GM-CSF: granulocyte colony stimulating factor; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II;

Au terme de cette recherche, plusieurs questions restent encore sans réponse au lit du patient. Elles feront partie de notre calendrier de recherche.

- L'émergence de bactéries multi résistantes nous impose une utilisation et une épargne antibiotique raisonnées pour tous les patients porteurs de sepsis en réanimation, notamment chez les patients neutropéniques. En effet ces derniers sont particulièrement exposés à la pression antibiotique et à l'émergence de germes multi résistants. Nous avons montré qu'une stratégie de désescalade antibiotique est réalisable dans 40% des cas et ne semble pas avoir d'impact sur la mortalité. Ces résultats doivent être confirmés dans le cadre d'un essai multicentrique, contrôlé, randomisé. Il s'agira d'une étude de non infériorité sur la mortalité hospitalière comparant une attitude de désescalade antibiotique (groupe expérimental) à une attitude sans désescalade (groupe contrôle). Etude en cours de soumission par le Grrr-OH (www.grrroh.com) au PHRC-K (INCA) 2016 (lettre d'intention retenue).

- Comme nous l'avons souligné dans le chapitre sepsis, l'utilisation d'aminosides en association avec une bêta lactamine active sur Pseudomonas, dans le cadre de l'antibiothérapie empirique initiale des patients neutropéniques présentant un choc septique, reste controversée. En effet l'utilisation d'aminoside dans cette situation expose au risque d'insuffisance rénale, de surdité, et n'a pas fait la preuve de son efficacité en termes de mortalité chez les patients de réanimation. Dans cette situation le niveau de preuve reste bas, une seule étude monocentrique, observationnelle et rétrospective retrouve un effet positif sur la mortalité. Nous projetons la réalisation d'un essai multicentrique, contrôlé et randomisé. Il s'agira d'une étude de supériorité sur la mortalité hospitalière comparant une stratégie antibiotique incluant une

bithérapie, bêtalactamine + aminoside (groupe expérimental), à une stratégie classique ne comprenant qu'une bêtalactamine (groupe contrôle).

- Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'utilisation du G-CSF semble exposer au risque accru de dégradation respiratoire sévère au moment de la sortie d'aplasie lorsque les patients sont déjà porteurs d'infiltrats pulmonaires (au scanner thoracique ou à la radiographie pulmonaire). Ces observations sont issues d'études observationnelles, monocentriques et portant sur de petits effectifs. Nous avons pour projet de comparer dans le cadre d'un essai multicentrique, contrôlé et randomisé, une stratégie n'utilisant pas le G-CSF chez des patients neutropéniques porteurs d'infiltrats pulmonaires et admis en réanimation (groupe expérimental) à une stratégie utilisant le G-CSF (groupe contrôle) dès que celui-ci est indiqué. Il s'agira de prouver la non-infériorité de la stratégie sans G-CSF en termes de mortalité hospitalière mais aussi de comparer les évènements respiratoires graves et la durée de neutropénie dans les 2 groupes de patients.

- **Détresse respiratoire**

  Comme nous l'avons montré, la détresse respiratoire représente la complication la plus grave chez le patient neutropénique admis en réanimation. Très peu de données sont cependant disponibles sur ce sujet et la majorité d'entre elles sont issues d'études monocentriques, rétrospectives et observationnelles. Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, multicentrique (Europe, Brésil, Etats-Unis) portant sur plus de 1500 patients immunodéprimés admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë. Parmi cette cohorte nous comptons analyser le sous-groupe de patients neutropéniques (1/3 de la cohorte). Le but principal de cette étude sera

d’évaluer la mortalité hospitalière et les facteurs qui lui sont associés. Une attention particulière sera portée sur les modes d’oxygénation/ventilation ainsi que la documentation microbiologique.

En conclusion, nous avons montré que le patient neutropénique est à haut risque de complications sévères infectieuses, respiratoires et immunologiques. Ces complications impactent le pronostic des patients de manière significative. Nos résultats vont donner lieu à plusieurs études et essais randomisés chez le patient neutropénique admis en réanimation notamment autour de la désescalade antibiotique au cours du sepsis et des stratégies d’oxygénothérapie en cas de détresse respiratoire.

Bibliographie

Acquaviva, C., V. Gelsi-Boyer, and D. Birnbaum. 2010. “Myelodysplastic Syndromes: Lost between Two States?” *Leukemia* 24 (1476–5551 (Electronic)): 1–5. doi:10.1038/leu.2009.157.

Aliberti, S., J.A. Myers, P. Peyrani, F. Blasi, R. Menendez, P. Rossi, R. Cosentini, G. Lopardo, Vedia L. de, and J.A. Ramirez. 2009. “The Role of Neutropenia on Outcomes of Cancer Patients with Community-Acquired Pneumonia.” *Eur.Respir.J.* 33 (1399–3003 (Electronic)): 142–47. doi:10.1183/09031936.00167707.

Allemani, C., H.K. Weir, H. Carreira, R. Harewood, D. Spika, X.S. Wang, F. Bannon, et al. 2015. “Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009: Analysis of Individual Data for 25,676,887 Patients from 279 Population-Based Registries in 67 Countries (CONCORD-2).” *Lancet* 385 (1474–547X (Electronic)): 977–1010. doi:10.1016/S0140-6736(14)62038-9.

Averbuch, D., C. Orasch, C. Cordonnier, D.M. Livermore, M. Mikulska, C. Viscoli, I.C. Gyssens, et al. 2013. “European Guidelines for Empirical Antibacterial Therapy for Febrile Neutropenic Patients in the Era of Growing Resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia.” *Haematologica* 98 (1592–8721 (Electronic)): 1826–35. doi:10.3324/haematol.2013.091025.

Azoulay, E. 2009. “Pulmonary Infiltrates in Patients with Malignancies: Why and How Neutropenia Influences Clinical Reasoning.” *Eur.Respir.J.* 33 (1399–3003 (Electronic)): 6–8. doi:10.1183/09031936.00164208.

Azoulay, E., and B. Afessa. 2006. “The Intensive Care Support of Patients with Malignancy: Do Everything That Can Be Done.” *Intensive Care Med* 32 (0342–4642 (Print)): 3–5. doi:10.1007/s00134-005-2835-6.

Azoulay, E., and M. Darmon. 2010. “Acute Respiratory Distress Syndrome during Neutropenia Recovery.” *Crit Care* 14 (1466–609X (Electronic)): 114. doi:10.1186/cc8198.

Azoulay, E., M. Darmon, C. Delclaux, F. Fieux, C. Bornstain, D. Moreau, H. Attalah, J.R. Le Gall, and B. Schlemmer. 2002. “Deterioration of Previous Acute Lung Injury during Neutropenia Recovery.” *Crit Care Med* 30 (0090–3493 (Print)): 781–86.

Azoulay, E., V. Lemiale, D. Mokart, F. Pene, A. Kouatchet, P. Perez, F. Vincent, et al. 2014. “Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Malignancies.” *Intensive Care Med.* 40 (1432–1238 (Electronic)): 1106–14. doi:10.1007/s00134-014-3354-0.

Azoulay, Elie, Djamel Mokart, Jérôme Lambert, Virginie Lemiale, Antoine Rabbat, Achille Kouatchet, François Vincent, et al. 2010. “Diagnostic Strategy for Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure: Randomized Controlled Trial.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (8): 1038–46. doi:10.1164/rccm.201001-0018OC.

Azoulay, Elie, Djamel Mokart, Frédéric Pène, Jérôme Lambert, Achille Kouatchet, Julien Mayaux, François Vincent, et al. 2013. “Outcomes of Critically Ill Patients with Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data from France and Belgium--a Groupe de Recherche Respiratoire En Réanimation Onco-Hématologique Study.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (22): 2810–18. doi:10.1200/JCO.2012.47.2365.

Azoulay, Elie, Djamel Mokart, Antoine Rabbat, Frédéric Pene, Achille Kouatchet, Fabrice Bruneel, François Vincent, et al. 2008. “Diagnostic Bronchoscopy in Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure: Prospective Multicenter Data.” *Critical Care Medicine* 36 (1): 100–107. doi:10.1097/01.CCM.0000295590.33145.C4.

Azoulay, Elie, Frédéric Pène, Michael Darmon, Etienne Lengliné, Dominique Benoit, Marcio Soares, Francois Vincent, et al. 2015. "Managing Critically Ill Hematology Patients: Time to Think Differently." *Blood Reviews* 29 (6): 359–67. doi:10.1016/j.blre.2015.04.002.

Benoit, D.D., K.H. Vandewoude, J.M. Decruyenaere, E.A. Hoste, and F.A. Colardyn. 2003. "Outcome and Early Prognostic Indicators in Patients with a Hematologic Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit for a Life-Threatening Complication." *Crit Care Med* 31 (0090–3493 (Print)): 104–12. doi:10.1097/01.CCM.0000038213.27741.30.

Blot, F., M. Guiguet, G. Nitenberg, B. Leclercq, B. Gachot, and B. Escudier. 1997. "Prognostic Factors for Neutropenic Patients in an Intensive Care Unit: Respective Roles of Underlying Malignancies and Acute Organ Failures." *Eur J Cancer* 33 (0959–8049 (Print)): 1031–37.

Bouchama, A., B. Khan, W. Djazmati, and K. Shukri. 1999. "Hematopoietic Colony-Stimulating Factors for Neutropenic Patients in the ICU." *Intensive Care Med* 25 (0342–4642 (Print)): 1003–5.

Bouteloup, M, S Perinel, A. Bourmaud, E. Azoulay, D Mokart, and M. Darmon. 2016. "Outcomes in Critically Ill Cancer Patients with and without Neutropenia: A Systematic Review and Meta-Analysis."

Briggs, R.C., K.E. Shults, L.A. Flye, S.A. McClintock-Treep, M.H. Jagasia, S.A. Goodman, F.I. Boulos, J.W. Jacobberger, G.T. Stelzer, and D.R. Head. 2006. "Dysregulated Human Myeloid Nuclear Differentiation Antigen Expression in Myelodysplastic Syndromes: Evidence for a Role in Apoptosis." *Cancer Res.* 66 (0008–5472 (Print)): 4645–51. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0229.

Byrne, A.J., T.M. Maher, and C.M. Lloyd. 2016. "Pulmonary Macrophages: A New Therapeutic Pathway in Fibrosing Lung Disease?" *Trends Mol.Med.* 22 (1471–499X (Electronic)): 303–16. doi:10.1016/j.molmed.2016.02.004.

Darmon, M., E. Azoulay, C. Alberti, F. Fieux, D. Moreau, J.R. Le Gall, and B. Schlemmer. 2002. "Impact of Neutropenia Duration on Short-Term Mortality in Neutropenic Critically Ill Cancer Patients." *Intensive Care Med* 28 (0342–4642 (Print)): 1775–80. doi:10.1007/s00134-002-1528-7.

Darmon, M., F. Vincent, L. Camous, E. Canet, C. Bonmati, T. Braun, D. Caillot, et al. 2013. "Tumour Lysis Syndrome and Acute Kidney Injury in High-Risk Haematology Patients in the Rasburicase Era. A Prospective Multicentre Study from the Groupe de Recherche En Reanimation Respiratoire et Onco-Hematologique." *Br J Haematol* 162 (1365–2141 (Electronic)): 489–97. doi:10.1111/bjh.12415.

Dayyani, F., A.P. Conley, S.S. Strom, W. Stevenson, J.E. Cortes, G. Borthakur, S. Faderl, et al. 2010. "Cause of Death in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome." *Cancer* 116 (0008–543X (Print)): 2174–79. doi:10.1002/cncr.24984.

Ferrer, R., I. Martin-Loeches, G. Phillips, T.M. Osborn, S. Townsend, R.P. Dellinger, A. Artigas, C. Schorr, and M.M. Levy. 2014. "Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock from the First Hour: Results from a Guideline-Based Performance Improvement Program." *Crit Care Med* 42 (1530–0293 (Electronic)): 1749–55. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.

Freifeld, A.G., E.J. Bow, K.A. Sepkowitz, M.J. Boeckh, J.I. Ito, C.A. Mullen, I.I. Raad, et al. 2011. "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.* 52 (1537–6591 (Electronic)): 427–31.

Gooley, T.A., J.W. Chien, S.A. Pergam, S. Hingorani, M.L. Sorror, M. Boeckh, P.J. Martin, et al. 2010. "Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation." *N Engl J Med* 363 (1533–4406 (Electronic)): 2091–2101. doi:10.1056/NEJMoa1004383.

Gruson, D., G. Hilbert, R. Valentino, F. Vargas, G. Chene, C. Bebear, A. Allery, A. Pigneux, G. Gbikpi-Benissan, and J.P. Cardinaud. 2000. "Utility of Fiberoptic Bronchoscopy in Neutropenic Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Pulmonary Infiltrates." *Crit Care Med* 28 (0090–3493 (Print)): 2224–30.

Gruson, D., G. Hilbert, F. Vargas, R. Valentino, G. Chene, J.M. Boiron, J. Reiffers, G. Gbikpi-Benissan, and J.P. Cardinaud. 2000. "Impact of Colony-Stimulating Factor Therapy on Clinical Outcome and Frequency Rate of Nosocomial Infections in Intensive Care Unit Neutropenic Patients." *Crit Care Med* 28 (0090–3493 (Print)): 3155–60.

Guiguet, M., F. Blot, B. Escudier, S. Antoun, B. Leclercq, and G. Nitenberg. 1998. "Severity-of-Illness Scores for Neutropenic Cancer Patients in an Intensive Care Unit: Which Is the Best Predictor? Do Multiple Assessment Times Improve the Predictive Value?" *Crit Care Med* 26 (0090–3493 (Print)): 488–93.

Hampshire, P.A., C.A. Welch, L.A. McCrossan, K. Francis, and D.A. Harrison. 2009. "Admission Factors Associated with Hospital Mortality in Patients with Haematological Malignancy Admitted to UK Adult, General Critical Care Units: A Secondary Analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database." *Crit Care* 13 (1466–609X (Electronic)): R137. doi:10.1186/cc8016.

Karlin, L., M. Darmon, G. Thiery, M. Ciroldi, Miranda S. de, A. Lefebvre, B. Schlemmer, and E. Azoulay. 2005. "Respiratory Status Deterioration during G-CSF-Induced Neutropenia Recovery." *Bone Marrow Transplant* 36 (0268–3369 (Print)): 245–50. doi:10.1038/sj.bmt.1705037.

Klastersky, J., and M. Paesmans. 2013. "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index Score: 10 Years of Use for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients." *Support.Care Cancer* 21 (1433–7339 (Electronic)): 1487–95. doi:10.1007/s00520-013-1758-y.

Lagier, D., L. Platon, L. Chow-Chine, A. Sannini, M. Bisbal, J.P. Brun, J.L. Blache, M. Faucher, and D. Mokart. 2016. "Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome in Haematology Patients: Long-Term Impact and Early Predictive Factors." *Anaesthesia* 71 (1365–2044 (Electronic)): 1081–90. doi:10.1111/anae.13542.

Legrand, M., A. Max, V. Peigne, E. Mariotte, E. Canet, A. Debrumetz, V. Lemiale, et al. 2012. "Survival in Neutropenic Patients with Severe Sepsis or Septic Shock." *Crit Care Med* 40 (1530–0293 (Electronic)): 43–49. doi:10.1097/CCM.0b013e31822b50c2.

Legrand, M., A. Max, B. Schlemmer, E. Azoulay, and B. Gachot. 2011. "The Strategy of Antibiotic Use in Critically Ill Neutropenic Patients." *Ann Intensive Care* 1 (2110–5820 (Electronic)): 22. doi:10.1186/2110-5820-1-22.

Leliefeld, P.H., C.M. Wessels, L.P. Leenen, L. Koenderman, and J. Pillay. 2016. "The Role of Neutrophils in Immune Dysfunction during Severe Inflammation." *Crit Care* 20 (1466–609X (Electronic)): 73. doi:10.1186/s13054-016-1250-4.

Lemiale, Virginie, Djamel Mokart, Julien Mayaux, Jérôme Lambert, Antoine Rabbat, Alexandre Demoule, and Elie Azoulay. 2015. "The Effects of a 2-H Trial of High-Flow Oxygen by Nasal Cannula versus Venturi Mask in Immunocompromised Patients with Hypoxemic Acute Respiratory Failure: A Multicenter Randomized Trial." *Critical Care (London, England)* 19: 380. doi:10.1186/s13054-015-1097-0.

Lengline, E., S. Chevret, A.S. Moreau, F. Pene, F. Blot, J.H. Bourhis, A. Buzyn, B. Schlemmer, G. Socie, and E. Azoulay. 2015. "Changes in Intensive Care for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

Transplant Recipients." *Bone Marrow Transplant*, no. 1476–5365 (Electronic) (March). doi:10.1038/bmt.2015.55.

Leone, M., C. Bechis, K. Baumstarck, J.Y. Lefrant, J. Albanese, S. Jaber, A. Lepape, et al. 2014. "De-Escalation versus Continuation of Empirical Antimicrobial Treatment in Severe Sepsis: A Multicenter Non-Blinded Randomized Noninferiority Trial." *Intensive Care Med* 40 (1432–1238 (Electronic)): 1399–1408. doi:10.1007/s00134-014-3411-8.

Levy, O., R.B. Sisson, H.E. Fryer, D. Goldmann, E. Valore, T. Ganz, M.L. White, S.F. Carroll, L. Lehmann, and E.C. Guinan. 2002. "Neutrophil Defense in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation: Bactericidal/permeability-Increasing Protein (BPI) and Defensins in Graft-Derived Neutrophils." *Transplantation* 73 (0041–1337 (Print)): 1522–26.

Manz, M.G., and S. Boettcher. 2014. "Emergency Granulopoiesis." *Nat.Rev.Immunol.* 14 (1474–1741 (Electronic)): 302–14. doi:10.1038/nri3660.

Maunder, R.J., R.C. Hackman, E. Riff, R.K. Albert, and S.C. Springmeyer. 1986. "Occurrence of the Adult Respiratory Distress Syndrome in Neutropenic Patients." *Am Rev Respir Dis* 133 (0003–0805 (Print)): 313–16.

Mayaud, C., and J. Cadranel. 2000. "A Persistent Challenge: The Diagnosis of Respiratory Disease in the Non-AIDS Immunocompromised Host." *Thorax* 55 (0040–6376 (Print)): 511–17.

Meyer, E., J. Beyersmann, H. Bertz, S. Wenzler-Rottele, R. Babikir, M. Schumacher, F.D. Daschner, H. Ruden, and M. Dettenkofer. 2007. "Risk Factor Analysis of Blood Stream Infection and Pneumonia in Neutropenic Patients after Peripheral Blood Stem-Cell Transplantation." *Bone Marrow Transplant.* 39 (0268–3369 (Print)): 173–78. doi:10.1038/sj.bmt.1705561.

Meyer, S., L. Gortner, and S. Gottschling. 2008. "Comment On 'impact of Recent Intravenous Chemotherapy on Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock Patients with Haematological Malignancies' by Vandijck et Al." *Intensive Care Med* 34 (0342–4642 (Print)): 1929–1. doi:10.1007/s00134-008-1222-5.

Mokart, D., E. Azoulay, D. Schnell, A. Bourmaud, A. Kouatchet, F. Pene, V. Lemiale, et al. 2013. "Acute Respiratory Failure in Neutropenic Patients Is Associated with a High Post-ICU Mortality." *Minerva Anestesiol* 79 (1827–1596 (Electronic)): 1156–63.

Mokart, D., M. Darmon, and E. Azoulay. 2014. "The Alveolar Macrophage and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Silent Actor?" *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 189 (1535–4970 (Electronic)): 499–500. doi:10.1164/rccm.201309-1589LE.

Mokart, D., M. Darmon, M. Resche-Rigon, V. Lemiale, F. Pene, J. Mayaux, A. Rabbat, et al. 2015. "Prognosis of Neutropenic Patients Admitted to the Intensive Care Unit." *Intensive Care Med* 41 (1432–1238 (Electronic)): 296–303. doi:10.1007/s00134-014-3615-y.

Mokart, D., A. Granata, C. Roberto, A. Sannini, L. Chow-Chine, J.P. Brun, M. Bisbal, et al. 2015. "Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Reduced Intensity Conditioning Regimen: Outcomes of Patients Admitted to Intensive Care Unit." *J Crit Care*, no. 1557–8615 (Electronic) (June). doi:10.1016/j.jcrc.2015.06.020.

Mokart, D., B.P. Guery, R. Bouabdallah, C. Martin, J.L. Blache, C. Arnoulet, and J.L. Mege. 2003. "Deactivation of Alveolar Macrophages in Septic Neutropenic ARDS." *Chest.* 124 (0012–3692 (Print)): 644–52.

Mokart, D., E. Kipnis, P. Guerre-Berthelot, N. Vey, C. Capo, A. Sannini, J.P. Brun, et al. 2008. "Monocyte Deactivation in Neutropenic Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Treated with Granulocyte Colony-Stimulating Factor." *Crit Care* 12 (1466–609X (Electronic)): R17. doi:10.1186/cc6791.

Mokart, D, A. Sannini, J.P. Brun, and J.L Blache. 2008. “Oncohematology Patients with Febrile Neutropenia Hospitalized in ICU: Clinical Practice Guidelines.” *Réanimation* 17 (3): 213–24.

Mokart, D, J Textoris, F. Ettori, B Chetaille, and J.L. Blache. 2011. “Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Neutropenic Patients.” In *Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies*, edited by Elie Azoulay, 477–90. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-15742-4_36.

Mokart, D., Craenenbroeck T. van, J. Lambert, J. Textoris, J.P. Brun, A. Sannini, L. Chow-Chine, et al. 2012. “Prognosis of Acute Respiratory Distress Syndrome in Neutropenic Cancer Patients.” *Eur Respir J* 40 (1399–3003 (Electronic)): 169–76. doi:10.1183/09031936.00150611.

Mokart, Djamel, Stephen M. Pastores, and Michael Darmon. 2014. “Has Survival Increased in Cancer Patients Admitted to the ICU? Yes.” *Intensive Care Medicine* 40 (10): 1570–72. doi:10.1007/s00134-014-3433-2.

Mokart, Djamel, Colombe Saillard, Antoine Sannini, Laurent Chow-Chine, Jean-Paul Brun, Marion Faucher, Jean-Louis Blache, Didier Blaise, and Marc Leone. 2014. “Neutropenic Cancer Patients with Severe Sepsis: Need for Antibiotics in the First Hour.” *Intensive Care Medicine* 40 (8): 1173–74. doi:10.1007/s00134-014-3374-9.

Mokart, Djamel, Géraldine Slehofer, Jérôme Lambert, Antoine Sannini, Laurent Chow-Chine, Jean-Paul Brun, Pierre Berger, et al. 2014. “De-Escalation of Antimicrobial Treatment in Neutropenic Patients with Severe Sepsis: Results from an Observational Study.” *Intensive Care Medicine* 40 (1): 41–49. doi:10.1007/s00134-013-3148-9.

Ognibene, F.P., S.E. Martin, M.M. Parker, T. Schlesinger, P. Roach, C. Burch, J.H. Shelhamer, and J.E. Parrillo. 1986. “Adult Respiratory Distress Syndrome in Patients with Severe Neutropenia.” *N Engl J Med* 315 (0028–4793 (Print)): 547–51. doi:10.1056/NEJM198608283150904.

Peigne, V., K. Rusinova, L. Karlin, M. Darmon, J.P. Fermand, B. Schlemmer, and E. Azoulay. 2009. “Continued Survival Gains in Recent Years among Critically Ill Myeloma Patients.” *Intensive Care Med* 35 (1432–1238 (Electronic)): 512–18. doi:10.1007/s00134-008-1320-4.

Pene, F., C. Aubron, E. Azoulay, F. Blot, G. Thiery, B. Raynard, B. Schlemmer, et al. 2006. “Outcome of Critically Ill Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Reappraisal of Indications for Organ Failure Supports.” *J Clin.Oncol.* 24 (1527–7755 (Electronic)): 643–49.

Pittet, J.F., R.C. Mackersie, T.R. Martin, and M.A. Matthay. 1997. “Biological Markers of Acute Lung Injury: Prognostic and Pathogenetic Significance.” *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 155 (1073–449X (Print)): 1187–1205. doi:10.1164/ajrccm.155.4.9105054.

Puig, N., J. De La Rubia, I. Jarque, M. Salavert, F. Moscardo, J. Sanz, I. Lorenzo, et al. 2007. “Characteristics of and Risk Factors for Pneumonia in Patients with Hematological Malignancies Developing Fever after Autologous Blood Stem Cell Transplantation.” *Leuk.Lymphoma* 48 (1042–8194 (Print)): 2367–74. doi:10.1080/10428190701694178.

Regazzoni, C.J., C. Irrazabal, C.M. Luna, and J.J. Poderoso. 2004. “Cancer Patients with Septic Shock: Mortality Predictors and Neutropenia.” *Support Care Cancer* 12 (0941–4355 (Print)): 833–39. doi:10.1007/s00520-004-0667-5.

Resche-Rigon, M., E. Azoulay, and S. Chevret. 2006. “Evaluating Mortality in Intensive Care Units: Contribution of Competing Risks Analyses.” *Crit Care* 10 (1466–609X (Electronic)): R5. doi:10.1186/cc3921.

Rhee, C.K., J.Y. Kang, Y.H. Kim, J.W. Kim, H.K. Yoon, S.C. Kim, S.S. Kwon, et al. 2009. “Risk Factors for Acute Respiratory Distress Syndrome during Neutropenia Recovery in Patients with Hematologic Malignancies.” *Crit Care* 13 (1466–609X (Electronic)): R173. doi:10.1186/cc8149.

Rubenfeld, G.D., and S.W. Crawford. 1996. “Withdrawing Life Support from Mechanically Ventilated Recipients of Bone Marrow Transplants: A Case for Evidence-Based Guidelines.” *Ann.Intern.Med* 125 (0003–4819 (Print)): 625–33.

Saillard, C., D. Mokart, V. Lemiale, and E. Azoulay. 2014. “Mechanical Ventilation in Cancer Patients.” *Minerva Anestesiologica* 80 (6): 712–25.

Saillard, C., A. Sannini, L. Chow-Chine, J.L. Blache, J.P. Brun, and D. Mokart. 2015. “[Febrile neutropenia in onco-hematology patients hospitalized in Intensive Care Unit].” *Bull Cancer* 102 (1769–6917 (Electronic)): 349–59. doi:10.1016/j.bulcan.2014.11.003.

Seo, S., C. Renaud, J.M. Kuypers, C.Y. Chiu, M.L. Huang, E. Samayoa, H. Xie, et al. 2015. “Idiopathic Pneumonia Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: Evidence of Occult Infectious Etiologies.” *Blood* 125 (1528–0020 (Electronic)): 3789–97. doi:10.1182/blood-2014-12-617035.

Silva, M.T. 2010a. “When Two Is Better than One: Macrophages and Neutrophils Work in Concert in Innate Immunity as Complementary and Cooperative Partners of a Myeloid Phagocyte System.” *J.Leukoc.Biol.* 87 (1938–3673 (Electronic)): 93–106.

———. 2010b. “Neutrophils and Macrophages Work in Concert as Inducers and Effectors of Adaptive Immunity against Extracellular and Intracellular Microbial Pathogens.” *J.Leukoc.Biol.* 87 (1938–3673 (Electronic)): 805–13. doi:10.1189/jlb.1109767.

Silva, M.T., and M. Correia-Neves. 2012. “Neutrophils and Macrophages: The Main Partners of Phagocyte Cell Systems.” *Front Immunol.* 3 (1664–3224 (Electronic)): 174. doi:10.3389/fimmu.2012.00174.

Soares, M., P. Caruso, E. Silva, J.M. Teles, S.M. Lobo, G. Friedman, Pizzol F. Dal, et al. 2010. “Characteristics and Outcomes of Patients with Cancer Requiring Admission to Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study.” *Crit Care Med* 38 (1530–0293 (Electronic)): 9–15. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c0349e.

Tateda, K., T.A. Moore, J.C. Deng, M.W. Newstead, X. Zeng, A. Matsukawa, M.S. Swanson, K. Yamaguchi, and T.J. Standiford. 2001. “Early Recruitment of Neutrophils Determines Subsequent T1/T2 Host Responses in a Murine Model of Legionella Pneumophila Pneumonia.” *J.Immunol.* 166 (0022–1767 (Print)): 3355–61.

Theilgaard-Monch, K., B.T. Porse, and N. Borregaard. 2006. “Systems Biology of Neutrophil Differentiation and Immune Response.” *Curr.Opin.Immunol.* 18 (0952–7915 (Print)): 54–60. doi:10.1016/j.coi.2005.11.010.

Tolsma, V., C. Schwebel, E. Azoulay, M. Darmon, B. Souweine, A. Vesin, D. Goldgran-Toledano, et al. 2014. “Sepsis Severe or Septic Shock: Outcome according to the Immune Status and Immunodeficiency Profile.” *Chest.*, no. 1931–3543 (Electronic) (July). doi:10.1378/chest.13-2618.

Toma, A., P. Fenaux, F. Dreyfus, and C. Cordonnier. 2012. “Infections in Myelodysplastic Syndromes.” *Haematologica* 97 (1592–8721 (Electronic)): 1459–70. doi:10.3324/haematol.2012.063420.

Vardiman, J.W. 2010. “The World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: An Overview with Emphasis on the Myeloid Neoplasms.” *Chem.Biol.Interact.* 184 (1872–7786 (Electronic)): 16–20. doi:10.1016/j.cbi.2009.10.009.

Wang, X., C. Clowes, R. Duarte, and Q.Q. Pu. 2000. “Expression of CD11b/CD18 on Neutrophils after Consolidation Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia and after High Dose Chemotherapy with Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Int.J.Oncol.* 17 (1019–6439 (Print)): 597–602.

Zafrani, L., and E. Azoulay. 2014. “How to Treat Severe Infections in Critically Ill Neutropenic Patients?” *BMC Infect Dis* 14 (1471–2334 (Electronic)): 512. doi:10.1186/1471-2334-14-512.