



Thèse

2025

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Epidémiologie, facteurs de risque et outcomes des bactériémies pendant
la période d'aplasie chez les receveurs de greffe de cellules souches
hématopoïétiques

Nguyen, Aude Thuy-Tien

How to cite

NGUYEN, Aude Thuy-Tien. Epidémiologie, facteurs de risque et outcomes des bactériémies pendant la période d'aplasie chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Doctoral Thesis, 2025. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:182546

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:182546>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:182546](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:182546)

Section de *Médecine clinique*
Département des spécialités de médecine
Service de maladies infectieuses

Thèse effectuée sous la responsabilité
du PD Docteur Dionysios Neofytos et du Professeur Laurent Kaiser

**" Epidémiologie, facteurs de risque et outcomes des
bactériémies pendant la période d'aplasie chez les
receveurs de greffe de cellules souches
hématopoïétiques »**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Aude Thuy-Tiên NGUYEN
de

Langnau in Emmental (BE)

Thèse n° 11262

Genève

2025

Table des matières

Abréviations	3
Résumé	4
1. Partie I : Généralités allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
1.1.Introduction	5
1.1.1. Le déroulement d’une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	7
1.1.2.Les facteurs clés de l’allogreffe	8
1.1.3.Les complications	11
1.1.4.Pronostic et survie	12
1.2.Risque infectieux	14
1.3.Prophylaxies anti-infectieuses	18
1.4. Neutropénie fébrile	20
2. Partie II : Manuscrit	22
2.1.Motivation de l’étude	22
2.2.Etude rétrospective observationnelle:	
“Pre-engraftment bacteremia after allogeneic hematopoietic cell transplantation without primary fluoroquinolone antibacterial prophylaxis”	
▪ Abstract	25
▪ Introduction	28
▪ Methods	28
○ Study design	29
○ Data collection	29
○ Definitions	30
○ Statistical analysis	31
▪ Results	31
▪ Discussion	34
▪ Acknowledgments, authorship, funding, and disclosures	39
▪ Tables and figures	40
3. Partie III : Discussion	46
4. Remerciements	47
5. Bibliographie	48
Annexe 1 : poster congrès ECCMID 2023	56

Abréviations

ACHS : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

CMV : cytomégalovirus

CSH : cellules souches hématopoïétiques

EBMT : société européenne de transplantation de sang et de moelle

EBV : virus d'Ebstein- Barr

FN : fièvre neutropénique

G-CSF : facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyte colony stimulating factor)

GIT : tractus gastro-intestinal

GvHD : maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease)

GvL ou GvT : réaction de greffon contre la tumeur (Graft versus Leukemia ou Graft-Versus-Tumor)

HLA : antigènes des leucocytes humains (complexe majeur d'histocompatibilité)

HSV : herpès simplex virus

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

LMA : leucémies myéloïdes aiguës

LMC : leucémies myéloïdes chroniques

MAC : conditionnements myéloablatifs

NRM : non relapse mortality

OR : rapport de probabilité (ou odds ratio)

P : valeur p ou probabilité critique (ou p-value)

PBSC : cellules souches du sang périphérique

RIC : conditionnement à intensité réduite

SMD : syndromes myélodysplasiques

SMP : syndromes myéloprolifératifs

VZV : virus varicelle-zone (varicella-zoster virus)

Résumé

Les patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont à haut risque infectieux particulièrement durant la période d'aplasie médullaire, soit jusqu'à la prise de greffe. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, ces patients ne bénéficient pas systématiquement d'une prophylaxie antibactérienne, contrairement à de nombreux centres dans le monde.

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective est de décrire l'incidence, l'étiologie et les facteurs de risque de bactériémies chez les patients allogreffés adultes aux Hôpitaux Universitaires de Genève, inclus dans la cohorte suisse, sur une période de 2015 à 2021.

Sur les 421 patients inclus, 124 épisodes de bactériémie ont été observés chez 121 patients (29%). La plupart des épisodes étaient monomicrobiens (85%), alors que > 1 agent pathogène a été identifié dans 15 % des épisodes. Au total, 152 agents pathogènes ont été isolés, avec une prédominance de bactéries à Gram positif (78%), suivies par des bactéries à Gram négatif (20%) et des bactéries anaérobies (3%).

Les analyses multivariées ont mis en évidence le sexe masculin (OR 1.8, $P = 0.02$), un âge supérieur à 40 ans (OR 2.4, $P = 0.02$), et un donneur haplo-identique/non apparenté partiellement compatible (OR 2.5, $P < 0.01$) comme facteurs de risque indépendants de bactériémie. La mortalité, toutes causes confondues à 30 jours parmi les patients avec bactériémie était de 0,8 % (1/121).

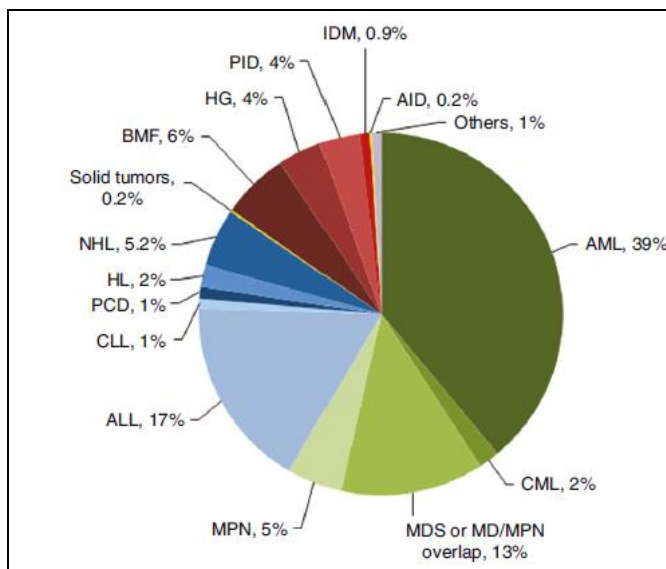
Nos résultats montrent donc que le taux de bactériémie, y compris les bactériémies dues aux bactéries Gram négatives reste faible, dans une fourchette similaire à celle rapportée précédemment dans la littérature, et associé à une mortalité basse malgré l'absence d'administration d'une prophylaxie antibactérienne primaire [1-8]. De plus, nous avons observé une très faible prévalence de pathogènes bactériens multirésistants, en concordance avec la basse prévalence nationale. Nos résultats pourraient permettre de rouvrir la question toujours pertinente de savoir si une prophylaxie antibactérienne primaire de routine doit être administrée chez les patients hématologiques à haut risque, y compris les receveurs de greffe allogénique, au cours de la période de neutropénie.

1. Partie I Généralités

1.1. Introduction : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, soit la greffe de cellules hématopoïétiques saines provenant d'un donneur, est une procédure à haut risque, complexe et coûteuse, constituant un traitement potentiellement curatif pour de nombreuses pathologies hématologiques néoplasiques ou non. Elle est aujourd'hui l'une des principales options thérapeutiques, établies pour les cancers hématologiques, mais également préconisée dans le cadre de troubles métaboliques, de déficits immunitaires sévères et pour des pathologies hématologiques (hémopathies) non néoplasiques (acquises ou héréditaires), telles que la thalassémie, l'anémie aplastique et la drépanocytose. L'indication principale est les néoplasies myéloïdes, soit les leucémies myéloïdes aiguës (LMA), les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), les syndromes myélodysplasiques (SMD), ou les syndromes myéloprolifératifs (SMP) (Figure 1). L'ACSH reste également indiquée, malgré l'évolution des traitements, pour les leucémies lymphoblastiques ainsi que certains lymphomes et myélomes multiples.

Figure 1 : Répartition des indications en 2022 pour une première allogreffe, rapportées par 689 centres européens ; reproduit de Passweg et al. Bone Marrow Transplant 2024 [9]

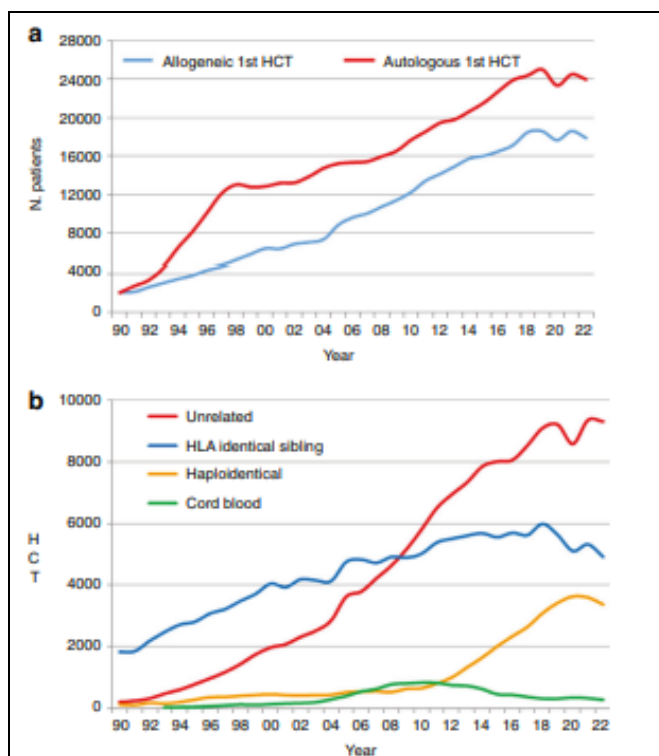


Légende : En vert: tumeurs malignes myéloïdes, en bleu : tumeurs malignes lymphoïdes, en marron : tumeurs solides et rouge : pathologies non malignes.

AML: Acute myeloid leukemia, MDS ou MD/MPN : myelodysplastic ou myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia (overlap), MPN : myeloproliferative neoplasm, CML : chronic myeloid leukemia, ALL :acute lymphocytic leukemia, CLL : chronic lymphocytic leukemia, HL : Hodgkin lymphoma, NHL : non-Hodgkin lymphoma and PCD : plasma cell disorders ; MM : multiple myeloma , BMF :bone marrow failure, SAA : severe aplastic anemia, HG : thalassemia and sickle cell disease, PID :primary immune deficiencies IDM : inherited diseases of metabolism, AID : autoimmune diseases

Au fil des dernières décennies, l'ACSH a connu un développement croissant et une expansion rapide. Selon la dernière enquête publiée par la société européenne de transplantation de sang et de moelle (EBMT), 19'011 allogreffes de CSH ont été rapportées par 689 centres européens en 2022 (Figure 2a) [9].

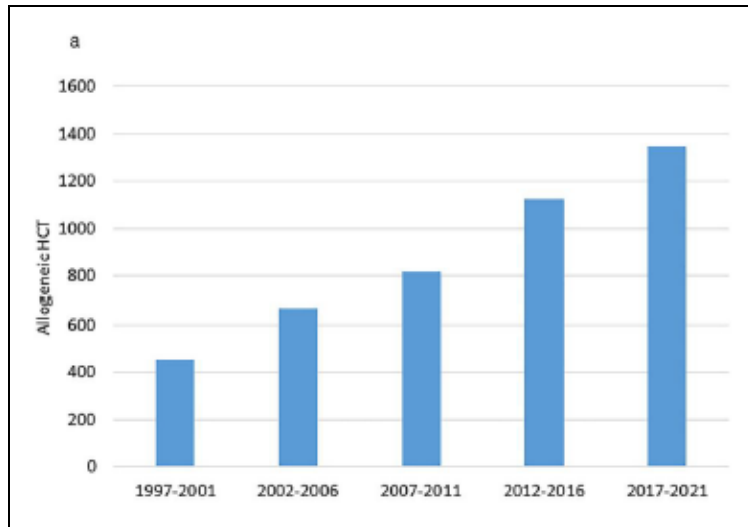
Figure 2: Nombre absolu de patients traités dans les années 1990 à 2022. a) Nombre absolu de patients recevant une première transplantation allogénique ou autologue de 1990 à 2022. b) Changement de choix du donneur de 1990 à 2022 (1^{ère} ACSH) ; d'après Passweg et al. Bone Marrow Transplant 2024 [9]



Auparavant, cette procédure était réservée aux patients jeunes, sans comorbidités majeures. Cependant, on note au cours des dernières années, une augmentation de l'âge médian des patients allogreffés, en lien avec l'évolution des options en matière d'intensité de régime de conditionnement (l'introduction de traitement atténué, non myéloablatif, moins toxique), le type de donneur (nouvelles techniques de typage HLA), les choix de traitements immunosuppresseurs et les progrès des soins péri-transplantation (support soins intensifs, ...) (Figure 2b). En parallèle, on observe une diminution de la morbidité et la mortalité durant et après l'allogreffe, de manière remarquable ces 30 dernières années [10-13].

En Suisse, un registre central pour tous les ACSH a été créé en 1997 conformément à la loi suisse sur la transplantation. Ainsi dans la cohorte suisse, une analyse des patients greffés de 1997 à 2021, incluant 4031 patients, rapporte que les receveurs de greffe allogénique sont devenus plus âgés (âge médian 33,7 contre 54,3) et avaient plus souvent des donneurs non apparentés et un conditionnement d'intensité réduite au cours des quinquennats ultérieurs (Figure 3) [14].

Figure 3: Nombre total de transplantations par quinquennat : transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; reproduit de Passweg et al. Hematol Onco 2024 [14]

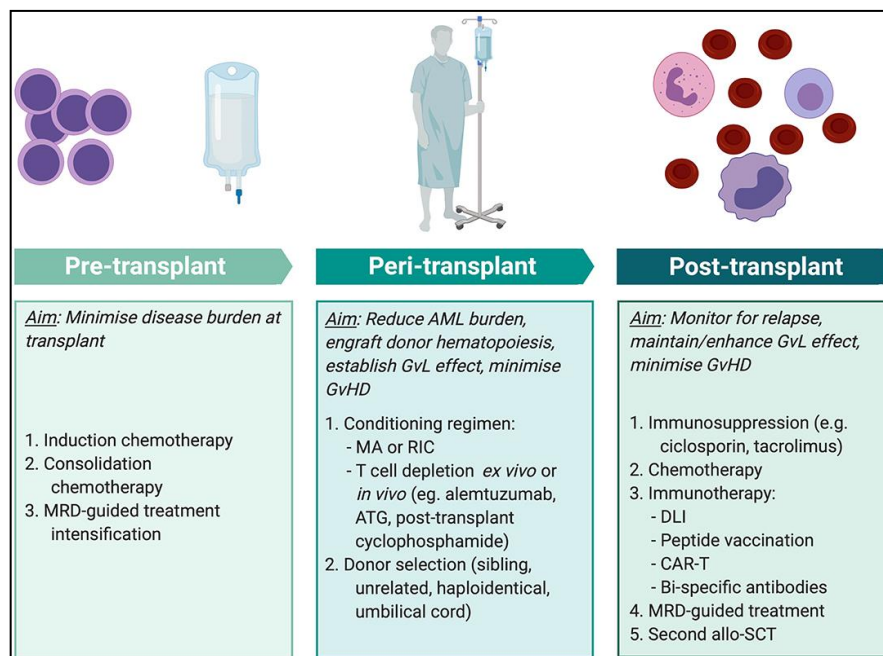


1.1.1. Le déroulement d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le processus de transplantation de cellules souches hématopoïétiques comporte plusieurs étapes, dont la collecte de cellules souches hématopoïétiques, le traitement du patient avec un régime de conditionnement, suivi de la perfusion de cellules souches hématopoïétiques et la génération ultérieure d'un nouveau système hématopoïétique et immunitaire.

La figure ci-dessous présente de manière synthétique les étapes du circuit d'un patient nouvellement diagnostiqué d'une leucémie myéloïde aigue, l'indication la plus fréquente de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (Figure 4).

Figure 4 : Reproduit de Sweeney C, et al. Front Oncol. 2019 [15]



Les patients bénéficient initialement d'un traitement d'induction ayant pour objectif de détruire rapidement les cellules leucémiques blastiques, afin d'obtenir une rémission complète de la maladie. Par la suite, une chimiothérapie de consolidation est effectuée pour éliminer les cellules tumorales résiduelles. Ces traitements sont composés de plusieurs cycles de chimiothérapie aplasante, l'algorithme thérapeutique étant déterminé en fonction de la classification génétique de la maladie, d'une évaluation des comorbidités, et d'un score de performance (par exemple, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance). L'inclusion dans des protocoles d'études est généralement fortement encouragée.

Un traitement complémentaire sous la forme d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues (autogreffe) ou de cellules souches hématopoïétiques allogénique (allogreffe) est considéré dans certains groupes, selon le type de leucémie, l'âge du patient et certains facteurs pronostics (risque de rechute). Chez les patients présentant des risques de récurrence élevés, la greffe allogénique représente un bénéfice certain sur le plan de la survie à cinq ans.

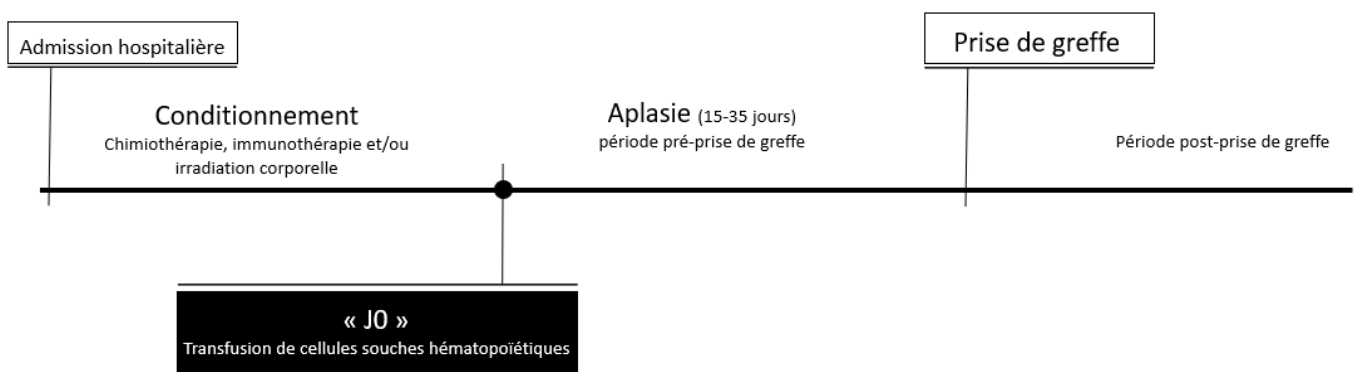
Ainsi, la réaction de greffon contre la tumeur (GvL ou graft versus leukemia ou Graft-Versus-Tumor - GVT) est parfois recherchée en raison de la capacité de cellules T du donneur de détruire les cellules leucémiques du receveur, un phénomène allo-immun important, diminuant le taux de rechute des leucémies.

En cas de leucémie myéloïde aiguë, l'allogreffe est considérée en fonction des scores de risque du patient (âge du patient, durée de la maladie, comorbidités, etc.), de la réponse au traitement d'induction (persistance ou non d'une maladie résiduelle) et des marqueurs cytogénétiques et moléculaires.

L'ACSH comprend les étapes suivantes (Figure 5):

- Le conditionnement : chimiothérapie, immunothérapie et/ou irradiation corporelle totale (TBI)
- L'infusion des cellules souches hématopoïétiques (par voie intraveineuse)
- La période d'aplasie
- La période de prise de greffe
- La période post-prise de greffe

Figure 5 :



1.1.2. Les facteurs clés de l'allogreffe

Les différents types de donneurs et diverses sources de cellules souches hématopoïétiques ont un impact sur la vitesse de la reconstitution immunologique, l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et l'incidence de rechute de la pathologie hématologique.

A. Source de cellules souches

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être prélevées à partir du sang périphérique, de la moelle osseuse ou du cordon ombilical. La durée de la neutropénie est en fonction de la source des cellules ; une transplantation à partir de cellules souches du cordon implique par exemple, une durée d'aplasie plus prolongée.

L'utilisation de cellules souches périphériques est la principale source des allogreffes chez l'adulte. Pour la collecte, les cellules souches hématopoïétiques périphériques (PBSC) sont mobilisées dans le sang périphérique en utilisant un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF), en injection sous-cutanée pendant 4 à 5 jours chez le donneur et collectées par cytaphérèse à grand volume. L'utilisation de cellules souches périphériques est associée à des durées plus courtes de neutropénie, comparément aux cellules souches de la moelle. Toutefois, l'incidence de maladie de greffon contre l'hôte est plus élevée en raison de la charge en lymphocytes T.

B. Compatibilité HLA- type de donneur

La sélection de donneur est basée sur des caractéristiques tissulaires, la compatibilité HLA (human leukocyte antigens) I et II, afin de faire correspondre les allèles HLA spécifiques entre le donneur et le receveur. L'identification d'un donneur de cellules souches compatible est clé dans le succès de la greffe. La recherche d'un donneur compatible doit tenir compte de l'urgence de la réalisation de l'ACSH, et des risques potentiels de retarder la greffe afin de trouver un donneur plus approprié. Les différents types de donneur sont : un donneur apparenté (donneur familial géno-identique), ou un donneur non apparenté, génétiquement similaire au patient, recherché dans les registres internationaux de donneurs volontaires. En l'absence de donneur apparenté compatible, un donneur apparenté ou non apparenté (volontaires), partiellement compatible peut être envisagé, mais sera associé à une incidence plus importante de maladie de greffe contre l'hôte (GvHD). La probabilité d'identifier un donneur non apparenté compatible HLA varie en fonction des allèles HLA et de l'origine ethnique. Pour les donneurs apparentés, la probabilité qu'un membre de la fratrie soit HLA identique, est estimée entre 15 à 30 %.

Depuis une dizaine d'années, les greffes HLA haplo-identiques sont de plus en plus pratiquées. Un donneur haplo-identique correspond à un donneur, qui ne possède qu'un seul haplotype HLA identique avec le patient receveur (HLA 5/10) soit un niveau de compatibilité de 50 % entre les caractéristiques tissulaires du donneur et celles du receveur. C'est le cas des parents ou des enfants biologiques, mais aussi d'une partie des frères ou sœurs, ce qui a pour avantage d'offrir un donneur accessible plus rapidement. Néanmoins, dans ce contexte particulier de mésappariement HLA majeur, la prophylaxie et le traitement

de la GvHD sont un problème central, nécessitant le développement de techniques pour la déplétion du greffon en lymphocytes T, telles que l'utilisation de cyclophosphamide ou de sérum anti-lymphocytaire (ATG), avec des résultats encourageants dans la plupart des centres.

Les autres critères de choix dans la sélection du donneur, avec des impacts variables sur la survie décrits dans la littérature [16, 17], sont :

- L'âge
- Le sexe
- La constellation sérologique CMV : Le risque de réactivation CMV dépend de la constellation sérologique du receveur et du donneur. La combinaison d'un donneur CMV séronégatif et un receveur séronégatif est la plus favorable en termes de risque de maladie à CMV. Un donneur séronégatif et un receveur séropositif constituent la constellation à plus haut risque.
- Le groupe sanguin ABO et Rh

Pendant la période 2017-2021, nous constatons en Suisse, une augmentation d'allogreffes réalisée à partir d'un donneur haplo-identique et non apparenté, représentant respectivement environ 18% et 55% des greffes [14].

C. Le conditionnement :

Le conditionnement désigne la thérapie administrée avant la transplantation pour l'ACSH. Il est composé d'une chimiothérapie et/ou irradiation corporelle totale, dont les objectifs sont un effet anti-tumoral (cytoréduction) ou myélo-ablatif afin d'éliminer les cellules tumorales du receveur et un effet-immunosuppresseur afin d'éviter le rejet. Le conditionnement produit une aplasie médullaire, qui s'accompagne d'anémie, d'une thrombocytopénie et d'une neutropénie entraînant un risque hémorragique et infectieux. Ce traitement préparatoire peut également provoquer une mucite importante du tractus gastro-intestinal (GIT). Les patients sont donc exposés à un risque élevé d'infections, la fièvre neutropénique (FN) représentant une complication infectieuse fréquente dans ce contexte.

Le choix du type de conditionnement varie selon les centres. Il est déterminé par les facteurs de risque individuel du patient (comorbidités...), la pathologie hématologique sous-jacente, le statut de la maladie (rémission complète, partielle), le type de greffon utilisé, et donc le risque de rejet.

Le conditionnement peut être d'intensité et de toxicité variables avec un effet GvT différent. Il existe soit des conditionnements myéloablatifs (MAC), ou atténués, soit non myéloablatifs ou de catégorie intermédiaire, soit d'intensité réduite (RIC). Les 15 dernières années ont vu le développement de conditionnement à intensité réduite (RIC), moins toxique, une avancée majeure, permettant le traitement de patients plus âgés et ayant des comorbidités. Le but du RIC est d'utiliser des doses suffisamment fortes pour éviter le rejet aigu, mais suffisamment faibles pour permettre aux cellules du greffon d'éliminer les cellules tumorales du receveur.

La même tendance est observée en Suisse avec plus de 58% des patients ayant bénéficié d'un conditionnement non myéloablatif sur la période 2017-2021 comparé à 13% sur la période 1997-2001 [14].

1.1.3. Les complications :

Les complications de l'ACSH sont nombreuses, précoces arrivant dans la première année ou plus tardives [18-20].

Elles comprennent :

Les cytopénies : anémie, neutropénie et thrombocytopénie	La cystite hémorragique
Les saignements	L'hépatite (médicamenteuse, virale...)
La mucite	La maladie veino-occlusive hépatique ou syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)
Les infections	L'hémorragie diffuse alvéolaire pulmonaire
La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)	Le syndrome de bronchiolite oblitérante
Le rejet de greffe	La microangiopathie thrombotique
Le syndrome de prise de greffe	Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)
La non prise de greffe	Les néoplasies secondaires

Le syndrome de prise de greffe :

C'est une complication non infectieuse, liée à une tempête cytokinique à la sortie d'agranulocytose, caractérisée par une fièvre, des éruptions cutanées, des diarrhées, une dysfonction d'organes, et une fuite capillaire, se manifestant par un œdème pulmonaire.

La mucite :

La mucite orale ou digestive est une source majeure de morbidité chez les patients, par exemple en limitant la prise alimentaire, ce qui a un impact sur leur qualité de vie et la durée d'hospitalisation. Elle est provoquée par la chimiothérapie et/ou l'irradiation, les médicaments et les infections. Elle se manifeste par des lésions inflammatoires ulcérées, douloureuses, de la bouche et/ou du tractus gastro-intestinal. La brèche induite dans la barrière muqueuse entraîne un risque de translocation de la flore orale et gastrointestinale, favorisant des infections, telles que des bactériémies, fongémies, et sepsis.

La GvHD :

La GvHD est la complication principale des ACSH, consistant en une réaction allo-immune médiée par les lymphocytes T du donneur. Elle survient, lorsque les cellules transplantées du donneur (lymphocytes T)

reconnaissent les cellules de l'hôte comme étant étrangères, déclenchant une réponse immune contre le receveur, conduisant à des atteintes d'organes.

L'incidence de la GvHD est déterminée par le type de donneur (compatibilité HLA), l'âge, le régime de conditionnement, la source des cellules souches et le traitement immunosuppresseur. La GvHD est plus fréquente et plus sévère, lorsque des greffons HLA partiellement incompatibles (mismatched) sont utilisés. La GvHD peut être soit précoce, appelée aiguë, survenant classiquement durant les 100 premiers jours suivant la transplantation, soit tardive dite chronique, affectant des systèmes organiques spécifiques avec des manifestations cliniques distinctives.

Sur le plan clinique, la GvHD aiguë touche en majorité, la peau (rash maculo-papulaire), le tractus gastro-intestinal (nausées, douleurs abdominales, diarrhées) et le foie (élévation des tests hépatiques). La GvHD aiguë est classée en plusieurs stades en fonction de l'organe touché et de la sévérité des lésions.

La GvHD chronique est un processus inflammatoire et fibrotique chronique, qui se manifeste principalement au niveau de la peau (lichen plan, sclérodermie), du tractus gastro-intestinal, du foie et des poumons, mais elle peut atteindre de nombreux autres organes. Elle est une cause importante à long terme de morbidité et de mortalité non liées à une rechute de la maladie cancéreuse, impactant la qualité de vie des patients.

En général, le diagnostic de GvHD est clinique et confirmé -si possible, par une biopsie de l'organe atteint (cutané, gastro-intestinal...).

Afin de prévenir le rejet de greffe et la GvHD, une immunosuppression est requise, avec pour objectif l'inhibition des lymphocytes T du donneur. Selon le type de greffe, l'immunosuppression varie et peut consister en des inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), du mycophénolate mofetil, du méthotrexate et moins fréquemment du sirolimus, atabcept... Ces traitements prévenant la GvHD, jouent également un rôle dans la reconstitution immunitaire et contrarient l'effet GvT. Une déplétion en cellules T permet également de prévenir la GvHD et peut être effectuée in vivo avec l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire, d'alemtuzumab ou de cyclophosphamide en post-transplantation.

Les corticostéroïdes sont le traitement de première ligne de la GvHD, mais d'autres options telles que le ruxolitinib, le mycophénolate mofetil, les anti-TNF sont utilisés en deuxième ligne. Le choix thérapeutique dépend du niveau de sévérité de la GvHD.

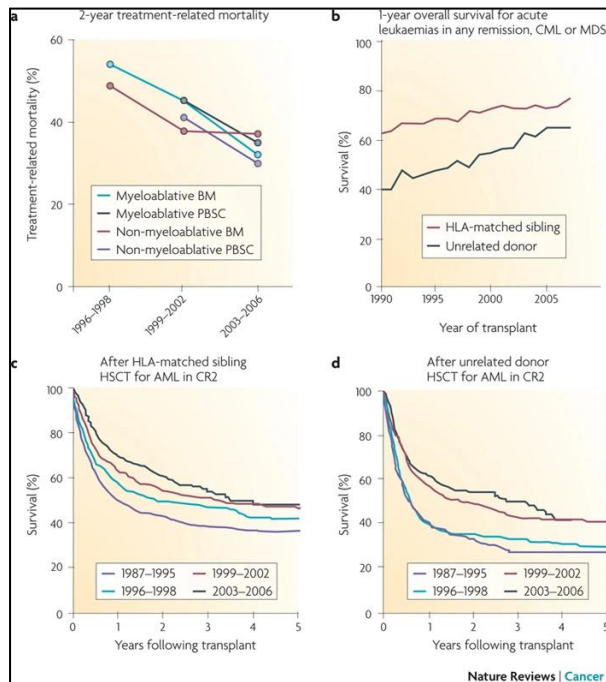
La GvHD est associée à un risque infectieux tel que des réactivations virales, des infections bactériennes et fongiques en lien avec la dysfonction immune et le traitement concomitant immunosuppresseur intensifié ; des prophylaxies anti-infectieuses sont donc recommandées dès le diagnostic de GvHD.

1.1.4. Pronostic et survie

La mortalité de l'ACSH est principalement due à une rechute de la pathologie néoplasique initiale ; les autres causes de mortalité non liée à la rechute (NRM) sont les infections, la GvHD, les cancers secondaires

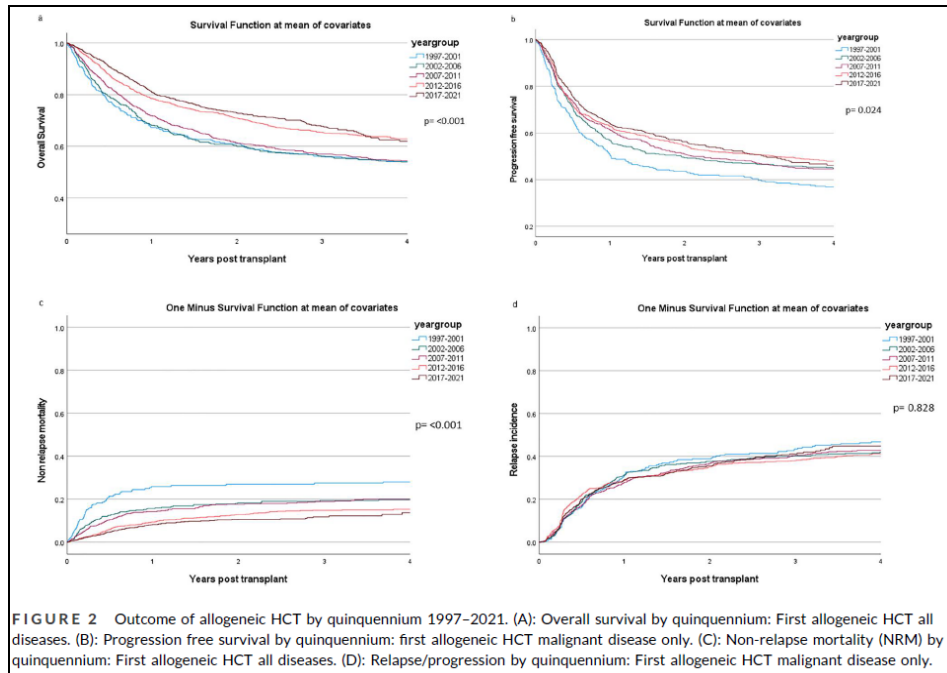
et les défaillances/toxicité d'organes. Depuis 1980, la mortalité a significativement diminué pour les patients allogreffés (Figure 6) [10, 21-23]. L'amélioration de la qualité de la prise en charge globale y a fortement contribué avec l'évolution dans les soins de support (soins intensifs), la gestion des complications infectieuses, la prise en charge de la GvHD et le type de régime de conditionnement disponible.

Figure 6 : évolution de la mortalité liée au traitement et survie globale après ACHS ; reproduit de Jenq et al. Nat Rev Cancer 2010 [13]



Une analyse, menée dans la cohorte suisse entre 1997 et 2021 a montré globalement une amélioration de la survie principalement en lien avec la mortalité sans rechute (Figure 7) [14].

Figure 7 : survie et mortalité dans la cohorte suisse 1997-2021 ; reproduit de Passweg et al. Hematol Onco 2024



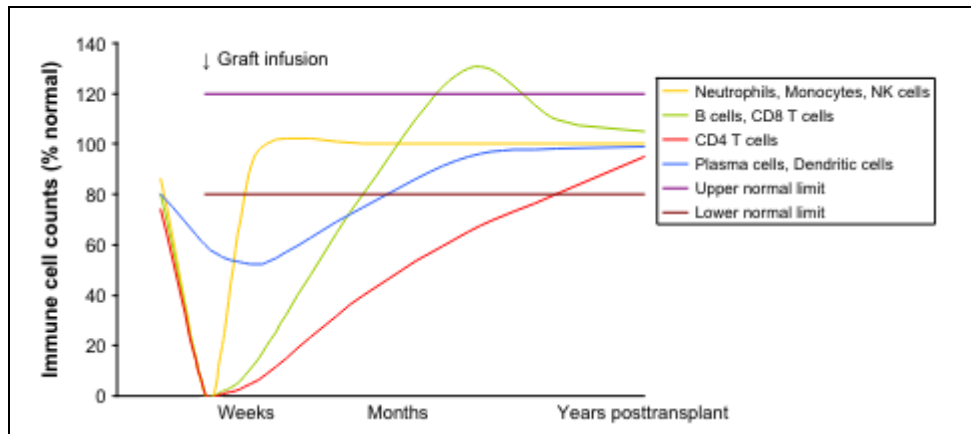
Dans cette même cohorte suisse, on observe aussi une évolution de caractéristiques des patients recevant une ACST, en direction de patients à risque plus élevé (maladie plus agressive, comorbidités, âge), avec plus de donneurs non apparentés, selon Passweg [14].

La survie globale des patients ayant bénéficié d’une ACST reste toutefois modeste, à environ 50% à 5ans, ce qui est en grande partie due aux rechutes et à la mortalité liée au traitement (GvHD et infections). Ainsi, selon Shouval et al, environ 30% des patients ont une survie à 3ans, sans rechute ni GvHD extensive [23].

1.2. Risque infectieux

Les infections sont des complications fréquentes et sérieuses chez les patients allogreffés, significatives en termes de morbidité et de mortalité [24-26]. L’incidence et le type d’infection sont variables selon la phase post-transplantation. Au moins deux ou trois ans sont nécessaires pour une reconstitution immunitaire complète après une allogreffe chez les adultes (Figure 8).

Figure 8 : Reconstitution immunitaire – nombre approximatifs de cellules (en % du compte normal) péri et post ACSH myéloablatif ; Reproduit Tomblyn et al. BBMT 2009



Plusieurs facteurs de risque sont associés à la survenue de complications infectieuses après une allogreffe de cellules souches [27-29]. Les principaux facteurs incluent (Figure 9):

Les facteurs de l'hôte :

- La maladie sous-jacente : les thérapies antérieures (chimiothérapies, immunothérapie, irradiation, corticostéroïdes...)
- Les comorbidités : diabète, maladie pulmonaire chronique...
- L'âge
- Les dispositifs invasifs : cathéters veineux centraux, sonde urinaire...
- L'exposition aux antibiotiques
- Les expositions préalables aux organismes infectieux, l'immunité spécifique contre certains pathogènes (CMV, HSV, VZV, EBV...)
- Les facteurs environnementaux : saisonnalité des virus respiratoires en lien avec l'hiver

Les facteurs de la greffe :

- La source des cellules souches hématopoïétiques
- La compatibilité HLA/ le type de donneur
- La quantité de cellules infusées, soit le nombre de cellules nucléées ou CD34+ par kg du patient
- La déplétion en cellules lymphocytaires T
- Le statut vaccinal du donneur

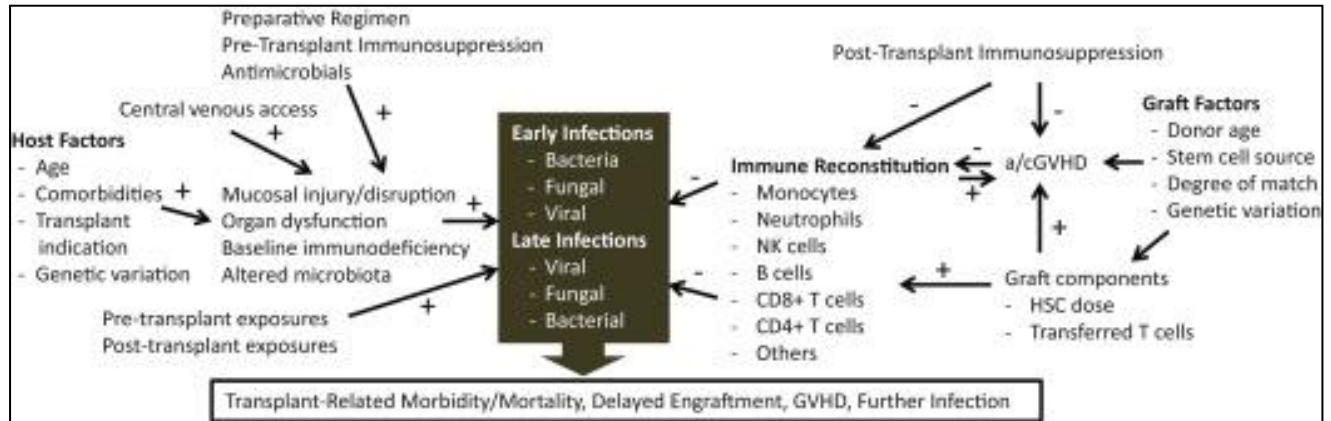
Les facteurs en lien avec le traitement préparatoire ou conditionnement :

- Le type de conditionnement : myéloablatif ou non ou à dose réduite
- La chimiothérapie et/ou irradiation : risque de mucite, dysfonction d'organes et toxicité
- L'immunosuppression : anti-thymoglobulines, alemtuzumab

L'immunosuppression post-transplantation :

- La maladie de greffe contre hôte (GvHD)
- La prophylaxie anti-GvHD

Figure 9 : Facteurs impliqués dans le risque infectieux ; reproduit de Kao et al. Infect Dis Clin North Am. 2019 [30]

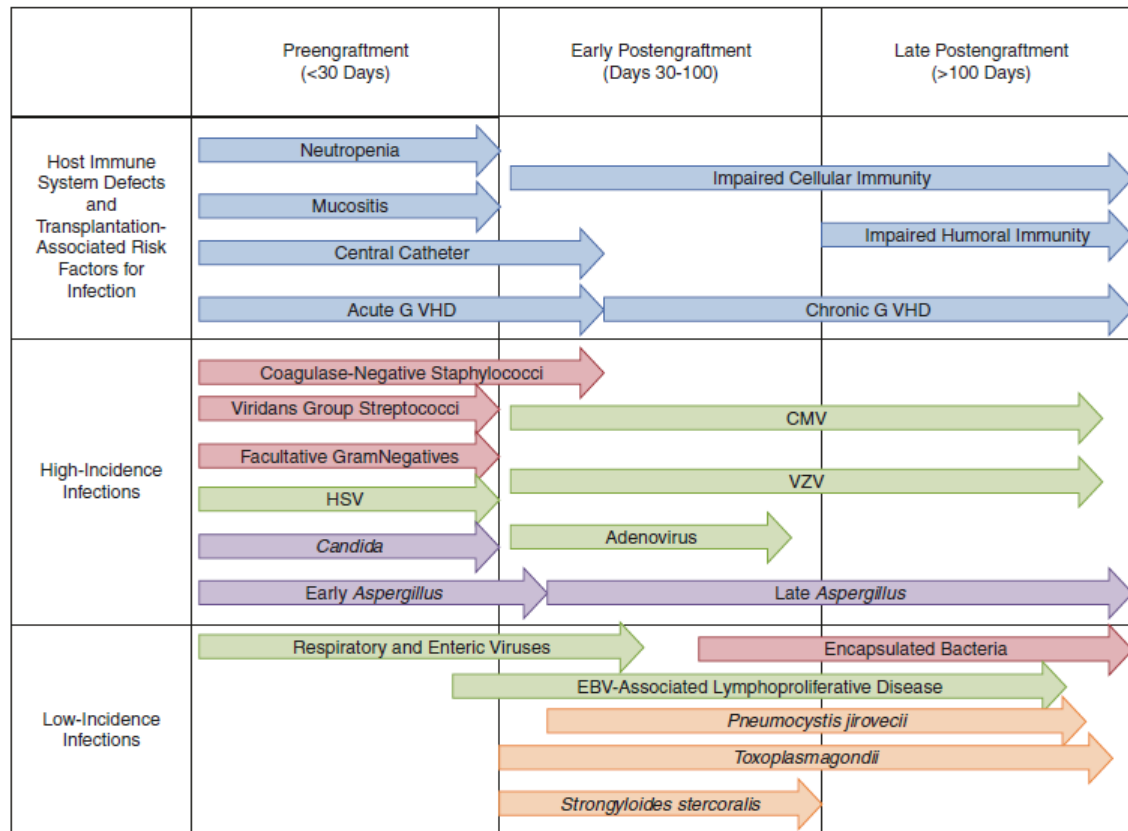


Le risque infectieux est différent en fonction du timing après l'ACSH, en période post-infusion de CSH. Trois périodes à risque sont distinguées dans la littérature en lien avec la reconstitution immunitaire et les complications infectieuses particulières (Figure 10) [31] :

- Période pré-greffe ou pre-engraftment : début du conditionnement jusqu'à la prise de greffe
- Période post-greffe précoce ou early post-engraftment : jusqu'à J100 après la greffe
- Période post-greffe tardive ou late post-engraftment : après J100 post-greffe

La définition de ces trois périodes est quelque peu arbitraire, mais elle permet de gérer la prise en charge des patients allogreffés.

Figure 10 : Pathogènes infectieux selon les phases de reconstitution immunitaire ; reproduit de Pereira et al. Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. 2019



A. Phase précoce post greffe (2-4 semaines ou 30 jours après l'infusion de cellules souches)

Après l'administration du conditionnement, les patients reçoivent l'infusion par voie intraveineuse de CSH allogénique au jour 0 de la transplantation et finissent par accepter leur greffe, appelée la prise de greffe, entre 15 et 35 jours après la greffe. La prise de greffe est généralement définie comme une valeur absolue de neutrophiles >500 cellules/mm³ pendant ≥ 3 jours consécutifs. L'intervalle entre le jour 0 de l'ACSH et le jour de la prise de greffe est défini comme la période pré-greffe (preengraftment period).

Pendant cette période, les facteurs de risque principaux d'infection sont la neutropénie profonde, la mucite du tractus gastro-intestinal, causée par le régime de conditionnement et les dispositifs d'accès vasculaire (rupture de la barrière cutanéomuqueuse). Les patients sont donc susceptibles aux infections :

- bactériennes : elles prédominent durant cette période. Elles sont causées par la translocation de la flore du tractus gastro-intestinal avec des pathogènes principalement entériques, comprenant des Enterobacterales, entérocoques et streptocoques alpha-hémolytiques et au développement de bactériémies en lien avec les cathéters vasculaires.
- fongiques : l'altération de la muqueuse gastro-intestinale permet également la translocation de *Candida* spp. La neutropénie est associée à des infections fongiques invasives à *Aspergillus* spp.
- virales : des réactivations virales, principalement par des virus herpétiques (HSV, VZV), sont favorisées par l'aplasie induite par la chimiothérapie. Les patients sont également à risque d'infections virales respiratoires.

B. Phase précoce post-prise de greffe (jusqu'à J100)

Cette période est marquée par un défaut d'immunité cellulaire, principalement en lien avec la maladie du greffon contre l'hôte, affectant la fonction immunitaire et requérant un traitement immunosuppresseur. Les infections les plus courantes sont les réactivations virales (adénovirus, BK virus, virus herpétiques : CMV, EBV, HHV6) et les infections fongiques invasives telles que *Pneumocystis jirovecii*, les moisissures comme *Aspergillus* spp ou les Mucorales. Il est important de noter que la GvHD peut être digestive, conduisant à des translocations d'entéropathogènes.

C. Phase tardive post prise de greffe

Le risque infectieux durant cette période est dû au traitement immunosuppresseur et à la restauration incomplète de l'immunité. Il y a un déficit d'immunité cellulaire et humorale. Les infections les plus fréquentes sont les infections fongiques invasives, et les réactivations virales (CMV, EBV, HHV6) et les infections à bactéries encapsulées (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*).

1.3. Prophylaxies anti-infectieuses

Durant le processus d'ACSH, des précautions spécifiques afin de limiter le risque infectieux, sont mises en oeuvre : chambre individuelle protégée avec flux d'air filtré en pression positive, hygiène corporelle rigoureuse, alimentation contrôlée, décontamination digestive et prophylaxies médicamenteuses.

Les patients reçoivent des traitements prophylactiques antibactériens, antifongiques, antiparasitaire et antiviraux, conformément aux directives internationales pendant les périodes péri- et post-transplantation [32-36]. Les stratégies prophylactiques peuvent varier d'un centre hospitalier à l'autre. Par exemple, aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), aucune prophylaxie antibactérienne primaire n'est administrée pendant la période de pré-greffe (Figure 11). En revanche, les patients bénéficieront d'antibiothérapie, s'ils présentent une neutropénie fébrile, conformément aux directives internationales et aux protocoles institutionnels.

Figure 11 : Schéma HUG des prophylaxies HUG- guidelines 2019

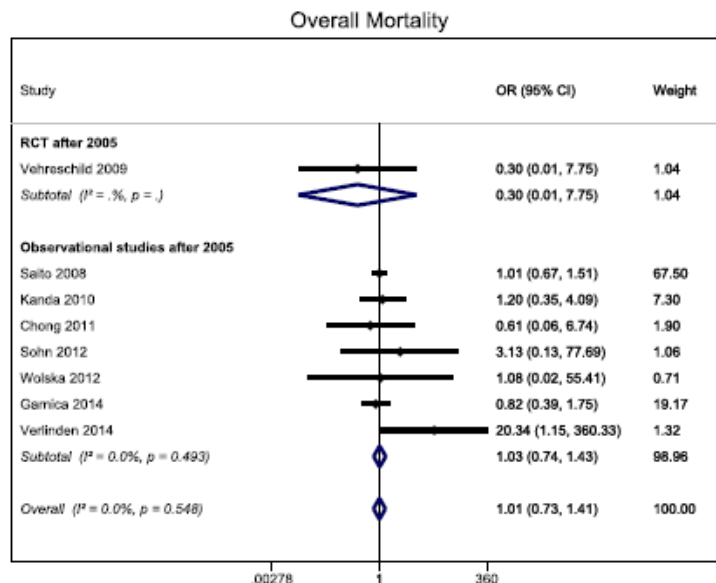
Pré-greffe	Conditionnement	Jour 0	Sortie agranulocytose	STOP
Antibactériens	Polymyxine+Neomycine 3cp 3x/jour PO	Polymyxine+Neomycine 3cp 3x/jour PO	Pénicilline V 1 mio UI/jour PO ¹	2 ans post greffe
Antivirales HSV/VZV	Aciclovir 5mg/kg 2x/jour IV	Aciclovir 5mg/kg 2x/jour IV	Valaciclovir 500 mg/jour PO	2 ans post greffe
Antivirales CMV	-	Letermovir 480mg 1x/jour PO ³	Letermovir 480mg 1x/jour PO ³	Jour 100
Antifongiques	-	Fluconazole 200 mg/jour PO	Fluconazole 400 mg/semaine PO	Jour 100
Anti PCP/toxo	TPM/SMZ 1cp Forte 3x/semaine PO ⁴	TPM/SMZ 1cp Forte 3x/semaine PO ⁵	TPM/SMZ 1cp Forte 3x/semaine PO ⁵	1 an post greffe

Prophylaxie antibactérienne :

Les directives internationales recommandent une prophylaxie antibactérienne à l'aide d'une fluoroquinolone pour les patients à haut risque traités par chimiothérapie et présentant une neutropénie anticipée de plus de 7 jours [8, 34, 36-38]. Actuellement, l'utilisation d'une prophylaxie antibactérienne est débattue et implémentée de manière variable selon les centres.

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) sont les antibiotiques les plus largement administrés à titre prophylactique dans cette indication (neutropénie prolongée), en raison de leur bonne tolérance, et de leur spectre large avec couverture anti-*Pseudomonas*. Des études, dont une étude randomisée contrôlée, ont montré une réduction des épisodes de neutropénies fébriles de 24-29%, de bactériémies de 40-46% et des infections microbiologiquement documentées dans le groupe de patients sous prophylaxie antibiotique ; la réduction de la mortalité étant rapportée de manière plus inégale [39-45]. Ainsi, une méta-analyse rédigée par le groupe ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) en 2018, n'a pas démontré un bénéfice global en termes de survie, mais a révélé une diminution de l'incidence des bactériémies et des épisodes de neutropénie fébrile avec la prophylaxie aux fluoroquinolones chez les patients souffrant d'hémopathies malignes (Figure 12) [35].

Figure 12 : Impact de la prophylaxie de fluoroquinolones sur la mortalité (Forrest plot) ; reproduit de Mikulska et al, J Infect.2018



En dépit des avantages de la prophylaxie aux fluoroquinolones, le risque de sélection d'agents pathogènes tels que le *C. difficile* et l'émergence de bactéries multi-résistantes a été soulevé. Plusieurs études mettent en évidence une augmentation de colonisation et bactériémies à des pathogènes multi-résistants [46-51]. Ceci constitue une problématique majeure du fait des options thérapeutiques plus limitées pour traiter ces pathogènes.

Une altération du microbiote intestinal des patients allogreffés est également décrit avec un impact potentiel sur les rechutes de la maladie hématologique ainsi que la GvHD gastrointestinale [52-58].

Les quinolones sont également associées à des effets secondaires non négligeables, tels que troubles gastro-intestinaux, tendinopathie, prolongation du QT, neuropathie périphérique, etc.

A noter que durant la phase post prise de greffe, une prophylaxie antibiotique par pénicillines ou macrolides est introduite afin de prévenir les infections à bactéries encapsulées.

Prophylaxie antifongique :

Le choix de la prophylaxie antifongique dépend de la période post-greffe, de la prévalence locale des champignons filamenteux, mais également de *Candida* spp résistant au fluconazole, de la maladie greffon contre l'hôte, des antécédents infectieux et de l'exposition environnementale du patient. Le fluconazole est donc conseillé dans la phase précoce avant la prise de greffe pour les centres avec une incidence basse d'infections à moisissures. D'autres traitements antifongiques comme les échinocandines (caspofungine, anidulafungine) ou les azolés à plus large spectre (voriconazole, posaconazole et isavuconazole) peuvent être administrés.

D'autre part, une prophylaxie contre le *Pneumocystis jirovecii* doit être administrée aux patients allogreffés.

Prophylaxie antivirale :

L'objectif des prophylaxies antivirales est de réduire les réactivations virales chez les patients séropositifs. Les prophylaxies ciblent principalement les virus herpétiques, tels que HSV1/2, VZV et CMV. Les médicaments utilisés sont l'aciclovir, le valacyclovir, et le letermovir.

Dans le cas de l'EBV, un monitoring régulier de la virémie est recommandé jusqu'à J100 post greffe.

En raison de l'immunosuppression importante, les patients infectés chroniquement par l'hépatite B ou avec une infection ancienne, doivent recevoir une prophylaxie.

Surveillance infectieuse :

Au cours de la période post-greffe, le patient bénéficie d'un suivi rapproché sur le plan infectieux avec le monitoring de paramètres fongiques ((galactomannanes, Beta-D-glucan...), mais également viraux (PCR virales). Au HUG, les patients bénéficient également d'hémocultures de surveillance, réalisées hebdomadairement jusqu'à la prise de greffe, sur un accès vasculaire central, même en l'absence d'état fébrile.

1.4. Neutropénie fébrile ou Agranulocytose fébrile

La fièvre neutropénique (FN) est définie comme une température buccale ou tympanique de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux

reprises, à au moins une heure d'intervalle au cours d'une période de 12 heures ou une température unique de $>38,3^{\circ}\text{C}$ avec un nombre absolu de neutrophiles $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

L'étiologie de la NF est associée à une infection sous-jacente dans environ 25 % des cas. Dans les autres cas, une étiologie infectieuse bien définie n'est pas identifiée, malgré un bilan diagnostique détaillé. En conséquence, les épisodes de NF pendant la période précédant la greffe peuvent être classés en deux catégories : (a) les NF microbiologiquement documentées, lorsqu'un agent pathogène est identifié, et (b) les FN non microbiologiquement confirmées. Celles-ci peuvent inclure (a) la fièvre liée à la greffe, en particulier dans les tout premiers jours suivant l'ACSH (b) le syndrome de prise de greffe, une réaction inflammatoire documentée au moment de la prise de greffe, (c) les infections non microbiologiquement confirmées, telles qu'une éventuelle infection fongique invasive.

En présence d'un état fébrile, un bilan complet et approfondi est conduit à l'aide de prélèvements microbiologiques multiples (hémocultures, uricuits, PCR virales...) et des imageries selon le statut clinique .

Une antibiothérapie empirique doit être initiée rapidement avec l'introduction d'une bêtalactamine à spectre large, en intraveineux, comprenant une activité anti-*Pseudomonas* (céfépime, carbapénème ou pipéracilline-tazobactam). Une couverture des organismes Gram-positifs résistants avec des agents tels que la vancomycine est ajoutée si les patients présentent un risque élevé d'infection de cathéter, une colonisation à *Staphylocoque doré* résistant à la méticilline (MRSA) ou si les patients sont toujours fébriles 48 heures après le début de l'antibiothérapie empirique.

En présence d'une fièvre persistante, sous quelques jours d'une antibiothérapie empirique, une infection fongique est à considérer. Une escalade thérapeutique est effectuée chez des patients instables, ou en neutropénie profonde, sans évolution clinique favorable sous traitement empirique après 3-5 jours.

2. Partie II : Manuscrit

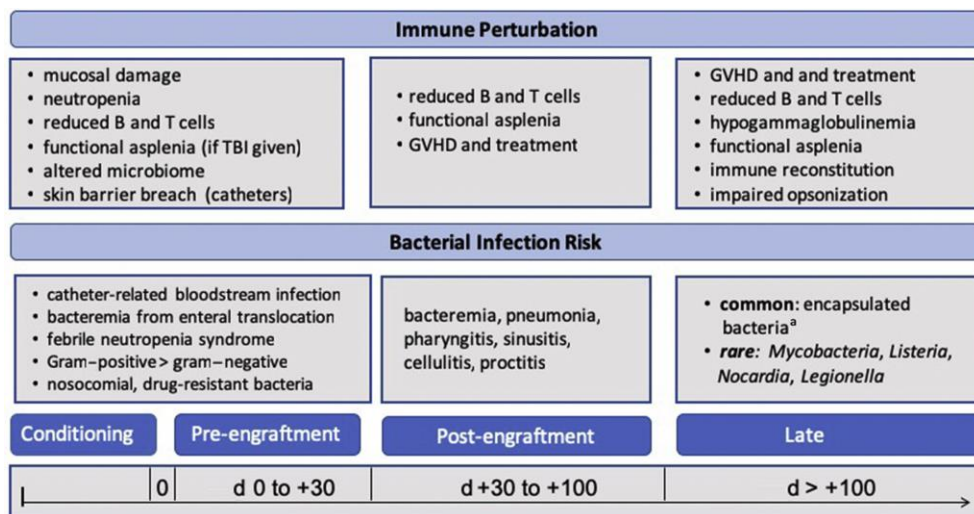
“Pre-engraftment bacteremia after allogeneic hematopoietic cell transplantation without primary antibacterial prophylaxis”

2.1. Motivation de l'étude

Bactériémies chez les patients allogreffés :

Durant la période d'allogreffe, les patients sont vulnérables aux infections bactériennes, telles que les bactériémies, particulièrement durant la période pré-prise de greffe, en raison de l'aplasie médullaire, de la mucite, de la présence de dispositifs invasifs, et de l'exposition à l'environnement intra-hospitalier (Figure 13).

Figure 13 : risque d'infections bactériennes ; reproduit de Misch et al. Infect Dis Clin North Am. 2019



Littérature : Incidence, mortalité, épidémiologie, facteurs de risques

Les bactériémies sont des complications fréquentes, avec une incidence rapportée dans la littérature entre 20-30% mais décrite jusqu'à 75% par Gudiol et al [1-3, 5, 6, 59]. Les écarts d'incidence sont expliqués par la variation des définitions des bactériémies, la période incluse de suivi post-greffe, l'hétérogénéité de la population étudiée, des facteurs comme le régime de conditionnement, le type de greffe, la maladie hématologique sous-jacente et l'antibioprophylaxie.

La plupart des études montrent que les bactériémies à bactéries Gram positive prédominent par rapport aux Gram négatives [60], mais on observe dans certains centres une tendance à la hausse des bactéries à Gram négatif [1, 2, 5, 6, 61]. Parmi les Gram positifs, les staphylocoques coagulase négatifs, les streptocoques du groupe viridans (*S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. anginosus*...) et les entérocoques sont majoritairement identifiés [5, 62]. Parmi les Gram négatifs, les entérobactéries dominent avec *E. coli* et *Klebsiella* spp. L'émergence de bactéries multirésistantes est également décrite par plusieurs hôpitaux, surtout au sud-est de l'Europe [47, 51].

Les facteurs de risque identifiés dans la littérature sont les suivants [1-4, 6, 59] :

- L'âge élevé
- Un Disease Risk Index (DRI) élevé: un outil pour classer les patients selon leur pathologie hématologique
- Des donneurs non apparentés partiellement incompatibles ou haplo-identiques
- Une source de cellules souches à partir de la moelle
- Une durée prolongée de neutropénie
- L'utilisation de cyclophosphamide en post-transplantation pour la prévention de la GvHD
- L'absence d'antibioprophylaxie par fluoroquinolones

La mortalité attribuée aux bactériémies est difficile à estimer en raison d'une littérature hétérogène en termes de population incluse, de source et type de greffe, de régime de conditionnement, de la période de survenue de la bactériémie et des pratiques de prophylaxies anti-infectieuses. Elle varie avec une mortalité à 30 jours après bactériémie de l'ordre 7%-30%, décrite comme plus élevée pour des bactériémies à bactéries hautement résistantes [1, 6, 63].

La plupart des études décrivant les bactériémies chez les allogreffés, ont été réalisées dans des centres offrant une prophylaxie antibactérienne à large spectre durant la période d'aplasie jusqu'à la prise de greffe[1, 4, 5, 60, 64, 65]. La compréhension des bactériémies dans un contexte sans antibioprophylaxie est une question moins abordée, où il est utile de fournir plus de données pour mieux réévaluer les pratiques et recommandations. Dans ce cadre, nous avons mené une étude rétrospective observationnelle, incluant sur une période de 2015 à 2021, tous les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques après consentement, afin d'évaluer l'épidémiologie des bactériémies sans antibioprophylaxie. Il s'agissait d'étudier l'incidence, l'étiologie et les facteurs de risque de la bactériémie pendant la période précoce post- greffe, avant la prise de greffe. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, la prophylaxie antibactérienne n'est pas administrée durant la période pré-greffe. Les objectifs secondaires étaient de décrire la distribution et l'épidémiologie des agents pathogènes, les résultats cliniques, y compris la mortalité toutes causes confondues 30 jours après le diagnostic de bactériémie et 1 an après la greffe pour l'ensemble de la cohorte.

Partie II : Manuscrit

2.2 Article original, soumis à Transplant Infectious Diseases

Pre-engraftment bacteraemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation without primary fluoroquinolone antibacterial prophylaxis

Authors: Aude Nguyen^{1,2}, Jordan Fender³, Johan Courjon⁴, Adrien Fischer⁵, Maria Mappoura⁶, Sarah Morin⁶, Federica Giannotti⁶, Anne-Claire Mamez⁶, Yves Chalandon⁶, Stavroula Masouridi-Levrat⁶, Dionysios Neofytos¹

1. Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
2. Infection Control Program and WHO Collaborating Centre, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland
3. Department of Internal Medicine, Rehabilitation and Geriatrics, Internal Medicine and Rehabilitation Unit, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Geneva, Switzerland
4. Infectious Diseases Unit, University Côte d'Azur, CHU Nice, Nice, France
5. Bacteriology Laboratory, Department of Diagnostics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
6. Hematology Division, Department of Oncology, University Hospital of Geneva, and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Short title: Preengraftment bacteremia without prophylaxis

Keywords (7 words). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; bacteremia; bloodstream infection; antibiotics; engraftment period; antibacterial prophylaxis.

How to cite: Nguyen A, Fender J, Courjon J, Fischer A, Mappoura M, Morin S, Giannotti F, Mamez AC, Chalandon Y, Masouridi-Levrat S, Neofytos D. Pre-engraftment bacteremia after allogeneic hematopoietic cell transplantation without primary fluoroquinolone antibacterial prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2024 Dec;26(6):e14375.

Abstract

Background. Bacteremia is a common complication in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (alloHCTr), especially during the pre-engraftment period. International guidelines recommend antibacterial prophylaxis (ABP), despite potential selection for multidrug resistant organisms (MDRO). Limited contemporary data exist on the epidemiology of pre-engraftment bacteremia in alloHCTr, who do not receive ABP.

Methods. We performed a retrospective observational single-center cohort study including all consecutive adult alloHCTr (2015-2021), investigating the incidence, risk factors, and outcomes of bacteremia during the engraftment period. Primary ABP is not routinely administered in our center.

Results. Amongst 421 patients identified, 124 bacteremia episodes were observed in 121/421 (29%) alloHCTr. The median time to the 1st bacteremia episode was 9 days (IQR 6-11). Most (105/124, 85%) episodes were monomicrobial, while >1 pathogens were identified in 19/124 (15%) episodes. Overall, 152 pathogens were isolated, with a predominance of Gram-positive (118/152, 78%), including coagulase-negative staphylococci (n:47), streptococci (n:46) and enterococci (n:15), followed by Gram-negative bacteria (GNB, 30/152, 20%), and anaerobes (4/152, 3%). There were 2/152 (1%) MDRO (extended-spectrum beta-lactamase producing) GNB. Multivariable analyses identified age >40-year-old (OR 2.4, P=0.02), male gender (OR 1.8, P=0.02), and a haploidentical/mismatched unrelated donor (OR 2.5, P<0.001) as independent risk factors for bacteremia. All cause 30-day mortality amongst alloHCTr with bacteremia was 0.8% (1/121): 1 patient died due to an HCT-related complication.

Conclusion. Despite lack of primary ABP, low rates of bacteremia were observed during the pre-engraftment period, with low MDRO prevalence and mortality. Our findings may allow to revisit the need for primary universal ABP in high-risk neutropenic hematology patients.

List of abbreviations

allo-HCTr: allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

ABP: antibacterial prophylaxis

ANC: absolute neutrophil count

AST: Antimicrobial Susceptibility Testing

BM: bone marrow

BMT: bone marrow transplant

BSI: bloodstream infections

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLABSI: central line associated bloodstream infection

CMV: cytomegalovirus

CoNS: coagulase-negative staphylococci

CPE: carbapenemase producing Enterobacterales

CRAB: carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*

CRPsA: carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*

D: donor

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ESBL: extended-spectrum- β -lactamase

ESBL-E: extended-spectrum- β -lactamase Enterobacterales

FQ: fluoroquinolones

GIT: gastrointestinal tract

GNB: Gram-negative bacteria

aGvHD: acute graft versus host disease

GvHD: graft versus host disease

HCT: hematopoietic cell transplantation

IQR: interquartile range

MAC: myeloablative conditioning

MDR: multidrug resistant

MDRO: multidrug resistant organisms

MDS: myelodysplastic syndromes

MMUD: mismatched unrelated donor

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NF: neutropenic fever

OR: odds ratio

R: recipient

PBSC: peripheral blood stem cells

RIC: reduced intensity conditioning

SD: standard deviation

VRE: vancomycin-resistant *Enterococci*

VGS: viridans group streptococci

Introduction

Bloodstream infections (BSI) are a common complication after an allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT), especially during the pre-engraftment period, due to conditioning chemotherapy associated neutropenia and gastrointestinal tract (GIT) mucositis. The latter often results in GIT flora translocation presenting as BSI with enteric bacterial pathogens [1]. International guidelines recommend antibacterial prophylaxis (ABP) with a fluoroquinolone (FQ) for high-risk patients treated with chemotherapy and anticipated neutropenia for >7 days and allogeneic HCT recipients from conditioning to engraftment [8, 35, 39, 50]. Although primary ABP is routinely used pre-engraftment in most transplant centers worldwide, bacterial BSI remain an important complication in patients with neutropenia, with a reported incidence between 13% and 55% [2, 59, 64]. Furthermore, concerns about the potential selection for multidrug-resistant organisms (MDRO) and other complications, such as *Clostridioides difficile* colitis, have been raised [35, 47, 48]. In fact, increasing rates of bacteremia due to bacterial MDRO in allogeneic HCT recipients have been reported, with potential associations with clinical outcomes [1, 3, 46, 66-68]. Limited contemporary data exist on the epidemiology of bacteremia during the pre-engraftment period in patients, who do not routinely receive ABP [3-5, 52, 59, 69, 70].

In our center primary ABP is not routinely administered during the pre-engraftment period in allogeneic HCT recipients. We hypothesized that in an era of close patient monitoring and prompt initiation of empirical antibacterial treatment, lack of primary ABP is not associated with higher rates of pre-engraftment bacteremia or dismal clinical outcomes, including mortality, and may prevent selection of MDRO. We performed a retrospective study to describe the epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of bacterial BSI during the pre-engraftment period after allogeneic HCT in a cohort without routine ABP administration.

Methods

Study design. We conducted a retrospective observational single-center cohort study on 421 consecutive adults, who underwent their first allogeneic HCT at Geneva University Hospitals between 2015 and 2021. Inclusion criteria consisted of patients ≥ 18 years of age, admitted at the Bone Marrow Transplant (BMT) unit for an allogeneic HCT from 01.01.2015 to 31.12.2021. All patients had signed an informed consent form for data utilization. We excluded patients <18 years of age and allogeneic HCT recipients who did not sign a consent form or removed their consent. The study was approved by the institutional Ethics Committee (2020-02120). The primary objective of this study was to describe the incidence of bacteremia between conditioning and engraftment. As secondary objectives we describe the pathogen distribution and epidemiology, risk factors for bacteremia, and clinical outcomes, including acute graft versus host disease (GvHD) and all-cause mortality at 30 days post diagnosis of bacteremia and at 1-year posttransplant for the whole cohort.

Data collection. The following data were collected from the institutional BMT unit database: demographics, underlying hematologic malignancy, and HCT-related variables (conditioning, donor type, stem cell source, CMV donor (D)/ recipient (R) serology status, GvHD prophylaxis and complications), and survival. The following additional data were retrieved from review of electronic medical records: neutropenic fever (NF) episodes with suspected causality, infections, empirical and targeted antibiotic treatment received.

Institutional screening, prophylactic and empirical treatment strategies. The institutional prophylactic strategies remained unchanged during the study period. All patients benefit of MDRO screening at admission, consisting of rectal swab or stool culture for carbapenemase producing *Enterobacterales* (CPE), carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPsA), extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) *Enterobacterales* (ESBL-E), nasal and inguinal swab for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and axillary swab for CRAB. Weekly surveillance blood cultures are performed on a fixed weekday from the central venous catheter, regardless of NF. All patients receive a central venous catheter or implantable chamber before transplantation. No primary ABP during

neutropenia is administered. Patients receive oral decontamination with neomycin/polymyxin B solution (non-absorbable) with conditioning until engraftment, co-trimoxazole for *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis, and acyclovir as antiviral prophylaxis starting with conditioning, and antifungal primary prophylaxis with fluconazole and letermovir as anti-CMV prophylaxis starting May 2019 on transplant day, as previously described [71-73]. In case of NF, two sets of blood cultures (aerobic/anaerobic bottles) from central line and peripheral venipunctures are collected daily until fever resolution, and empirical antibiotic treatment is initiated, based on international guidelines and institutional protocol [35, 74]. Briefly, a beta-lactam with antipseudomonal activity, predominantly cefepime, is administered as first line empirical therapy, except in patients colonized with ESBL-E, when a *P. aeruginosa*-acting carbapenem is used as primary empirical therapy. An agent with activity against coverage of resistant Gram-positive organisms (e.g. MRSA, or methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp., CoNS), such as vancomycin, is added, if patients are at high risk (based on local signs of infections and high clinical-suspicion for a multi-drug resistant pathogen, such as MRSA) or when fever persists after 48h of empirical antibiotic therapy. Treatment is adjusted following the clinical evolution and microbiological results.

Study Definitions. Bacteremia was defined based on revised ECDC and CDC definitions ([75, 76]. More specifically, patients with relevant signs and symptoms and the isolation of any bacteria from 1 or more sets of blood cultures prompting initiation of targeted antimicrobial treatment by the clinical team were considered to have a bacteremia event. Patients with one single blood culture for CoNS with or without NF were not considered to have a true CoNS bacteremia and hence not included in the bacteremia group. Patients with a single blood culture with viridans group streptococci (VGS) were considered to have a true bacteremia event in the presence of relevant clinical presentation and treatment initiation. Positive surveillance blood cultures with commensal pathogens were considered as a true bacteremia event only if the same pathogen was retrieved in >1 blood cultures separately drawn and if targeted antibacterial treatment was administered. Patients could have a single or >1 bacteremia episodes. Patients were considered to have two separate bacteremia episodes in case similar or different organisms were identified

after an interval of 7 days separating the episodes between negative blood cultures. When two or more pathogens were isolated simultaneously, bacteremia was defined as polymicrobial. Pathogen identification and susceptibility testing were interpreted according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) (MALDI-TOF/MS, AST by disk diffusion; EUCAST v05-v11). Antibacterial resistance of MDRO was defined based on published consensus guidelines [77]. The pre-engraftment period was defined as the time from conditioning initiation (conventionally considered as 7 days prior to HCT) until the day of engraftment. According to consensus guidelines, neutropenia was defined as an absolute neutrophil count (ANC) $< 500 \text{ cell/mm}^3$, while engraftment was defined as the first day of achieving a sustained over three consecutive days peripheral blood ANC $> 500 \text{ cells/mm}^3$ [7, 36, 78]. Neutropenic fever was defined as a single episode of fever $\geq 38.3^\circ\text{C}$ or two episodes of $\geq 38^\circ\text{C}$ during neutropenia [7, 36, 78].

Statistical Analysis. The chi-square and Student's t-test were used to compare categorical and continuous variables respectively. Continuous variables were presented as a mean value, with standard deviation (SD) and range or median and interquartile range. Cumulative incidences for bacterial BSI were calculated in the overall study patient population. Considering the fact that a patient could develop >1 BSI, only the first BSI episode was considered for cumulative incidence calculations per patient. Patients were censored for death, a second HCT, or loss to follow-up, whichever occurred first. Cox regression was used to assess the risk factors for the development of bacteremia. All-cause 30-day mortality was analyzed using Kaplan-Meier survival curves. The log-rank test was used to compare survival distribution between different groups. A two-sided test was performed and a $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Statistical data analyses were conducted using STATA 16 statistical software.

Results

Patient population. A total of 421 patients were included in the study (**Table 1**). The median age of patients at transplant was 56-year-old (IQR 46-63) and 66% patients were male. A total of 314 (75%) patients received a reduced-intensity conditioning regimen and graft source was peripheral blood stem cells in 317 (88%) patients. The median time from HCT to engraftment was 18 days (IQR 15-20); two patients never achieved engraftment. Colonization with ESBL-E, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. (VRE), MDR *P. aeruginosa*, and MRSA was documented pre-transplant in 53(13%), 4 (1%), 2 (0.5%), and 1 (0.2%) patient, respectively.

Incidence and timing of bacteremia. Overall, 121 (29%) patients experienced at least one episode of bacteremia between conditioning and engraftment; 106/121 (88%) patients developed bacteremia from transplant to engraftment (**Figure 1a**), while 15/121 (12%) patients developed bacteremia between conditioning and HCT. There were 124 bacteremia episodes due to 152 pathogens amongst the 121 patients with bacteremia. Although most (118/121, 97.5%) patients had one bacteremia episode, there were 3/121 (2.5%) patients with 2 bacteremia episodes. Similarly, most (102/121, 84%) patients experienced a monomicrobial bacteremia, while 19 (16%) patients experienced polymicrobial bacteremia, caused by ≥ 2 pathogens. Median time from HCT to first bacteremia episode was 9 days (IQR 6-11). Median time to engraftment was similar between patients with (18 days, IQR 15-21) versus without bacteremia (days 17.5; IQR 15-20; $P=0.11$). Median duration of bacteremia was 1 day (IQR 1-2).

Pathogen epidemiology. There were 152 pathogens isolated in 124 bacteremia episodes, with a predominance of Gram-positive pathogens (N:118/152, 78%), followed by Gram-negative bacteria (GNB; N:30/152, 20%), and anaerobes (N:4/152, 3%). Among Gram-positive pathogens, most infections were due to CoNS (N:47), followed by *Streptococcus mitis/oralis* (N:40; **Table 2**). CoNS was the only pathogen found in 40 episodes of monomicrobial bacteremia and concomitantly identified with another pathogen in 7 polymicrobial bacteremia episodes. Among GNB, Enterobacterales was the most commonly identified order (N:16), with *Escherichia coli* (N:8) and *Klebsiella* spp. (N:4) most frequently identified, while *P. aeruginosa*

and *Stenotrophomonas maltophilia* were isolated in 7 and 1 episodes, respectively. Among 16 Enterobacterales tested for cefuroxime, cefepime, and FQ susceptibility, there were 3(17%), 1(6%) and 2(11%) resistant, respectively. Amongst the 46 *Streptococci*, there were 8 (17%) isolates resistant to penicillin (not all isolates were tested against cephalosporins or FQ). There were only 2/135 (1.5%) bacteremia episodes due to ESBL-E (1 *K. pneumoniae*, 1 *Enterobacter cloacae*), one of those observed in a patient known to be colonized with this pathogen. There were no bacteremia episodes due to CPE, MRSA or VRE observed. The distribution of bacteremia episodes overall and due to Gram-positive and Gram-negative pathogens during the 7-year study period is shown in **Figure 2**.

Bacteremia without fever. Amongst 124 bacteremia episodes, 18(14.5%) episodes were detected by weekly blood culture surveillance in patients who were afebrile and asymptomatic. Most (14/18, 78%) of those episodes were monomicrobial, caused predominately by Gram-positive cocci (11/18, 61 %), mainly due to CoNS (8/18; 44%). Among the 2 monomicrobial Gram-negative bacteremias, *E. coli* and *P. aeruginosa* were identified. Polymicrobial bacteremias included various pathogens: *Bacteroides fragilis*, *E. avium*, *E. faecium*, *S. maltophilia*, *Granulicatella adiacens*, *Actinomyces oris*, and *Capnocytophaga sputigena*.

Risk factors for pre-engraftment bacteremia. Risk factors for bacteremia during the pre-engraftment period were explored with univariable and multivariable regression analysis (**Table 3**). Clinically relevant independent variables and those with a P-value <0.15 in univariable analyses were entered into a logistic regression model. In multivariable analysis, age >40-year-old (OR 2.4, P=0.01), male gender (OR 1.8, P=0.02), and a haploidentical/mismatched unrelated donor (MMUD) (OR 2.5, P<0.001) were identified as independent predictors of bacteremia (**Figures 1b-d**). Considering the relatively large number of bacteremia episodes due to CoNS and to rule out potential associated biases, risk factor analyses were performed separately for patients with bacteremia due to only CoNS and those with non-CoNS bacteremia episodes. Multivariable analyses identified male gender and haploidentical/MMU donors as significant

predictors of CoNS bacteremia (OR 2.5, P= 0.03 and OR 1.98, P=0.046, respectively). Multivariable analyses identified haploidentical/MMU donors as significant predictors of non-CoNS bacteremia (OR 2.2, P=0.003), while there was a trend for age>40-year-old as significant predictor (OR: 2.0, P=0.08).

Mortality. All-cause 1-year mortality was 26% (109/421): 24% (29/121) and 27% (80/300) in patients with and without bacteremia, respectively (P=0.62). No patient died at 7-days post-bacteremia diagnosis. All-cause 30-day mortality after bacteremia diagnosis was 0.8% (1/121 patients). This patient died due to an HCT-related complication unrelated to the bacteremia.

Associations with GIT aGVHD $\geq$ grade 2. Among 421 patients, 183 (43.5%) patients were diagnosed with aGVHD grade $\geq$ 2 at a median of 34 (22-76) days post-HCT; 129 patients with aGVHD grade $\geq$ 2 had upper and/or lower GIT involvement. Patients with bacteremia during the pre-engraftment period were as likely to develop grade $\geq$ 2 aGVHD (59/121, 49%), as patients without (124/300, 41%; P=0.19). Similarly, patients with bacteremia during the pre-engraftment period were as likely to develop grade $\geq$ 2 GIT aGVHD (43/121; 36%) versus patients without bacteremia (86/300; 29%; P=0.20).

Discussion

This single-center retrospective cohort study provides contemporary data on the incidence, pathogen profiles, and risk factors of bacterial BSI during the pre-engraftment period in a center without ABP over 7 years. Most published studies report data of patients receiving ABP during pre-engraftment or a small sample size of patients not receiving ABP [1-6, 52, 69, 79]. We report a BSI incidence of 29%, in accordance with earlier publications by other centers, albeit with a predominance of Gram-positive cocci [1, 2, 6, 65, 80]. This is in contrast to the current dominance of GNB bacteremias, as it has been reported by many centers [3, 51, 70, 81]. Considering the high number of bacteremias due to CoNS in our cohort it is likely that a proportion of those infections did not always represent real bacteremia episodes, but rather detection of colonization of central lines. However, considering the fact that we followed strict formal

definitions and all patients were deemed to be bacteremic by the clinical team and treated as such, we believe that our data represent true bacteremia episodes. Proportionally, CoNS was the most frequently identified single pathogen in bacteremias in our study, which may not necessarily reflect the epidemiology of bacteremias in other transplant centers [1-3, 6, 51]. In our institution, we do not use impregnated catheters neither antiseptic-impregnated dressings to decrease central line associated bloodstream infection (CLABSI). However, regular inspection of the insertion site and strict local care are performed consistently by the highly-qualified and trained nursing teams. The only change during the study period was the introduction of 70% isopropyl alcohol impregnated central venous catheter caps associated with temporary interruption of perfusion therapies between 1st September 2021 and 31st August 2022, which did not impact the overall CLABSI incidence [82]. We concluded that high rates of CoNS CLABSI remain an important problem in our BMT Unit and there is a need to investigate further practices to be implemented.

Almost 1 in 6 bacteremias were detected by weekly blood culture surveillance in patients who were afebrile and asymptomatic, half of them due to CoNS and the rest due to a large variety of Gram-positive and Gram-negative pathogens. Historically, routine weekly surveillance blood cultures have been introduced in our BMT Unit based on the hypothesis, that allo-HCT patients may have a blunted inflammatory response and thus remain asymptomatic, despite a serious infection, including bacteremia. It is likely, that some of those patients could develop signs and symptoms due to their bacteremia in the next hours / days after the surveillance positive blood culture was drawn. This is not possible to discern, as all those patients were promptly started on antimicrobial therapy. However, the isolation of pathogens, such as *E. coli* or *Pseudomonas aeruginosa*, suggests that those episodes represented real bacteremia events. The significance and cost-benefit ratio of routine, weekly, surveillance blood cultures in neutropenic patients, but also even in patients with GvHD on high-dose corticosteroid treatment, remains unclear and needs to be further investigated[83-85].

Consistent with prior observations, sex, age, and haploidentical or mismatch unrelated donors were identified as significant predictors of pre-engraftment bacteremia. Male sex has been previously identified as a potential risk factor for bacteremia [86]. We hypothesized that considering the fact that central lines are placed at the jugular insertion site this may represent a higher risk for contamination, considering local hygiene in the setting of facial hair in male patients. Patients older than 40-year-old were also identified at higher risk for bacteremia during the pre-engraftment period, probably related to higher rate of translocation associated to conditioning-related mucositis in older patients. The importance of haplo-identical donors on the risk for bacteremia has already been reported [2, 3, 6, 87]. It is likely that the type of immunosuppression and conditioning administered in those patients, frequently receiving cyclophosphamide post-transplant, may significantly increase their risk for potential complications, including bacteremias [88, 89].

Despite a relatively high number of bacteremias, including those due to GNB, mortality was very low in this cohort. Data from the Swiss Transplant Cohort Study (STCS) on allogeneic HCT recipients with bacteremias between 2009 and 2018 reported a 3-week mortality of 10% [62]. The lower mortality observed in our cohort could be, in part, attributed to the presence of standard operating protocols in our institution for all hematology patients with neutropenia in case they become febrile, including immediate draw of two sets of blood cultures and initiation of prespecified empirical antibiotic treatment, based on the patient's pre-transplant MDRO screening. Indeed, timely initiation of antibiotic therapy has been associated with improved clinical outcomes in patients with NF [81, 90]. This might have contributed to the favorable clinical outcomes observed in our study, with none of the patients with bacteremia dying within 7 days post-diagnosis and only one patient dying within 30 days post-diagnosis, from a cause unrelated to the infection. Current progress and improved safety mechanisms in high-risk hematology neutropenic patients, based on standard operating procedures, including immediate initiation of appropriate antibiotic treatment based on national and international guidelines, allows for significantly improved clinical outcomes in

patients with bacteremia, minimizing mortality and potentially decreasing unnecessary antibiotic exposure [7, 37].

The use of antibiotic prophylaxis remains controversial, particularly in view of the threat of antimicrobial resistance, where FQ constitutes a significant antibiotic pressure, associated with the selection of MDRO. In our center not providing prophylaxis, we didn't observe higher rates of bacteremia or mortality, compared to rates reported from centers routinely administering ABP or other centers where ABP is not administered [2-6, 52, 65, 69, 70, 79]. Lack of primary routine fluoroquinolone ABP administration might have contributed to the very low rates of bacteremia due to MDRO, with only two patients presenting with an ESBL producing GNB bacteremia. The latter may also be attributed to the relatively low prevalence of MDRO in our country as previously reported [91-93]. Nevertheless, our data suggest that lack of routine use of primary ABP in high-risk hematology patients may potentially decrease the selection for MDRO, without compromising clinical outcomes [4, 47].

Administration of broad-spectrum antibacterial agents has been associated with disrupted intestinal microbiome and higher risk for aGVHD [52-55, 58, 94-98]. However, our data suggest that patients with bacteremia pre-engraftment are neither at higher risk for aGVHD post-engraftment, nor for GIT aGVHD. Even after excluding CoNS bacteremias, we were not able to show any possible effect of bacteremias during the preengraftment period on GvHD. It is likely that we were not able to discern a potential effect on GvHD due to the small number of patients included in our single-center cohort study, and even less patients with bacteremia. Nevertheless, more data are required to better describe the potential association between aGVHD and pre-engraftment bacteremia.

This study has many limitations, including its single center retrospective design. The particular practices on microbiological investigations and antibiotic use in our institution may not be generalizable to other centers. In addition, the spectrum of microorganisms isolated reflects our local epidemiology, with a low

prevalence of MDRO, an epidemiology that could potentially vary in other centers [99]. Notably, the administration of non-absorbable antibiotics, namely neomycin-polymyxin, until engraftment and co-trimoxazole as *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis three times weekly could have potentially impacted the epidemiology of bacteremia in our cohort. Data from the STCS have shown that *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis with co-trimoxazole have been associated with lower rates of bacteremias in solid organ transplant recipients[93]. Nevertheless, and while more data are required, we believe that such low dose of co-trimoxazole intermittently administered would have a minimal, if any, effect on the incidence of bacteremia in this cohort. Finally, empirical or targeted antibacterial treatment in the setting of NF or bacteremia continued until engraftment, in most cases, could have also led to lower rates of bacteremia.

In conclusion, we report relatively low rates of bacteremias in allogeneic HCT recipient between conditioning and engraftment despite lack of universal ABP, albeit with lower numbers of GNB, low prevalence of MDRO, and favorable clinical outcomes. Our findings may allow for the discussion to be continued whether routine universal primary ABP is still necessary or not in high-risk hematology patients with neutropenia in an era of close observation with immediate initiation of appropriate empirical antibiotic therapy in case of NF in those patients.

Acknowledgments

We would like to thank all the staff involved in the care of patients at the Bone Marrow Transplant Unit at Geneva University Hospitals.

Funding-Financial support. None.

Potential conflicts of interest /Disclosures

YC has received honoraria for participation in symposia and advisory boards from MSD, Novartis, Incyte, BMS, Pfizer, Abbvie, Roche, Jazz, Gilead, Amgen, Astra-Zeneca, Servier; Travel support from MSD, Roche, Gilead, Amgen, Incyte, Abbvie, Janssen, Astra-Zeneca, Jazz, Sanofi all via the institution. D.N. has received research support from MSD and Pfizer and consulting fees from Roche Diagnostics, MSD, Pfizer, Basilea, and Gilead. All other authors report no potential conflicts.

Patient consent: This study was approved by the Institutional review board of Geneva (2020-02120). All patients have signed an informed consent form for data utilization.

Authors contributions. A.N., J.F. and D.N. designed the study. A.N., J.F, J.C., A.-C.M., M.M, S.M., Y.C., S.M.-L., A.F. and D.N. collected the data. A.N, D.N. interpreted the data and wrote the manuscript.

Tables and Figures

Table 1: Baseline patient characteristics.

	All patients n=421 (%)	Patients with bacteremia n=121 (%)	Patients without bacteremia n=300 (%)	P-Value
Demographics				
Age, Median years (IQR)	56 (46,63)	56 (48,63)	56 (45, 58)	0.15
Gender, Male (%)	279 (66)	91 (75)	181 (63)	0.017
Underlying disease				0.238
Acute myeloid leukaemia/MDS	276 (66)	79(65)	197 (66)	
Lymphoma	47 (11)	19 (16)	28 (9)	
Acute lymphocytic leukaemia	35 (8)	6 (5)	29 (10)	
Chronic myeloid/lymphocytic leukaemia	17 (4)	5(4)	12 (4)	
Other ¹	46 (11)	12 (10)	34 (11)	
CMV Donor/Recipient status				0.154
D-R-	120 (29)	33 (27)	87 (29)	
D-R+	77 (18)	26 (21)	51 (17)	
D+R+	185 (44)	46 (38)	139 (46)	
D+R-	39 (9)	16 (13)	23 (8)	
Conditioning regimen				0.621
Reduced intensity	314 (75)	88 (73)	226 (75)	
Myeloablative	107 (25)	33 (27)	74 (25)	
Donor				0.001
Matched related	103 (24)	22(18)	81 (27)	
Matched unrelated	199 (47)	48(40)	151 (50)	
Haplo-identical	93 (22)	40 (33)	53 (18)	
Mismatched unrelated	26 (6)	11(9)	15 (5)	
Graft source				
Peripheral blood stem cells	371 (88)	103 (85)	268 (89)	0.245
Bone marrow	50 (12)	18 (15)	32 (11)	
GvHD prophylaxis				
Post-HCT cyclophosphamide	115 (27)	50 (41)	65 (22)	0.000
Colonisation prior to HCT				
MRSA	1 (0.2)	1(1)	0	
VRE	4 (1)	0	4 (1)	
ESBL- <i>Enterobacterales</i>	53 (13)	20 (17)	33 (11)	
CPE	0	0	0	
MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0.5)	1 (1)	1 (0.3)	

Abbreviations: SD: standard deviation, MDS: myelodysplastic syndrome, CMV: cytomegalovirus, D: donor, R: recipient, GvHD: graft versus host disease, HCT: hematopoietic cell transplant, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE: vancomycin-resistant *Enterococcus*, ESBL: extended-spectrum beta-lactamase, CPE: carbapenemase producing *Enterobacterales*, MDR: multidrug resistant.

¹ Other included: aplastic anemia, multiple myeloma, hemoglobinopathy, myeloproliferative syndromes, and X-linked adrenoleukodystrophy.

Table 2: Etiology of bacterial bloodstream infections

Pathogen category	N° of isolates (%)
Total bloodstream isolates	152
Gram-positive pathogens	118 (78)
Gram-positive cocci	108 (71)
<i>Staphylococci</i>	47 (31)
<i>S. aureus</i>	0
<i>S. epidermidis</i>	44 (29))
Other coagulase-negative <i>Staphylococci</i> [†]	3 (2)
<i>Streptococci</i>	46 (30)
<i>S. mitis/oralis</i>	40 (26)
Other <i>Streptococci</i>	6 (4)
<i>Enterococci</i>	15 (10%)
<i>E. faecalis</i>	9 (6)
<i>E. faecium</i>	5 (3)
<i>E. avium</i>	1 (1)
Other Gram-positive pathogens [‡]	10 (7)
Gram-negative bacteria	30 (20)
<i>Enterobacteriales</i>	16 (11)
<i>E. coli</i>	8 (5)
<i>Klebsiella</i> spp. [§]	4 (3)
<i>Proteus</i> spp.	3 (2)
<i>E. cloacae</i> [§]	1 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1)
Other Gram-negative pathogens ¶	6 (4)
Anaerobic bacteria	4 (3)
<i>Bacteroides</i> spp.	1 (1)
<i>Fusobacterium</i> spp.	3 (2)

[†] *S. haemolyticus*, *S. ludgunensis*

[‡] Other included: *Granulicatella adiacens*, *Rothia* spp., *Actinomyces oris*, *Ruminococcus* spp.

[§] One *Klebsiella* spp. and one *E. cloacae* producing extended-spectrum beta lactamase (ESBL).

[¶] Other included: *Capnocytophaga sputigena*, *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp., *Neisseria* spp.

Table 3: Analysis of risk factors for pre-engraftment bacteremia.

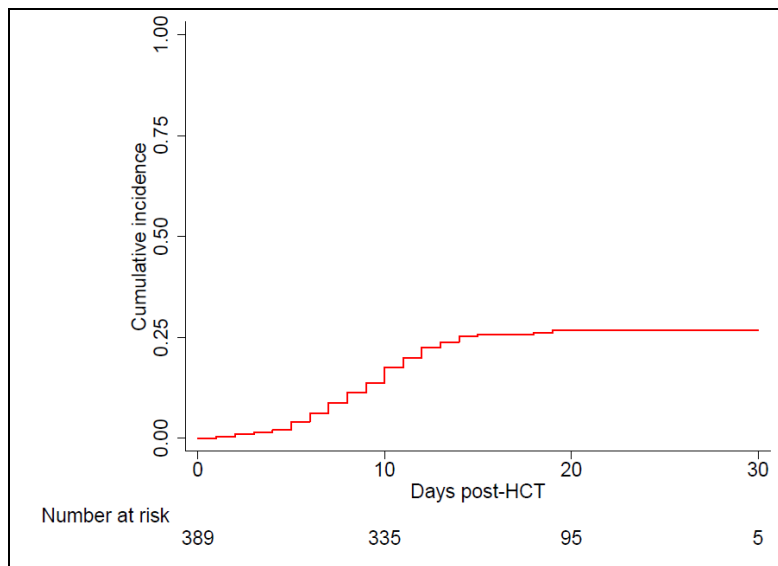
All patients with bacteremia versus others						
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Sex, Male vs Female	1.8	1.1, 2.9	0.01	1.8	1.2,4.7	0.02
Age >40-year-old vs ≤40-year-old	2.4	1.2, 4.8	0.01	2.4	1.2,4.7	0.02
Conditioning, MAC vs RIC	0.9	0.5, 1.4	0.58			
Donor type, MMUD/haploidentical vs other	2.5	1.6, 3.9	<0.001	2.5	1.6,3.9	<0.001
BM source, PBSC vs BM	0.7	0.4-1.3	0.23			
Patients with CoNS bacteremia vs others						
Sex, Male vs Female	2.6	1.1,6.0	0.03	2.5	1.1,5.9	0.03
Age >40-year-old vs ≤40-year-old	2.6	0.8,8.8	0.12	2.6	0.8,9.0	0.13
Conditioning, MAC vs RIC	1.0	0.5,2.2	0.95			
Donor type, MMUD/haploidentical vs other	2.0	1.0,3.9	0.04	1.98	1.0,3.9	0.05
BM source, PBSC vs BM	0.6	0.3-1.4	0.25			
Patients with non-CoNS bacteremia vs others						
Sex, Male vs Female	1.5	0.9,2.6	0.12	1.48	0.9,2.5	0.16
Age >40-year-old vs ≤40-year-old	2.1	0.9,4.6	0.06	2.0	0.9,4.4	0.08
Conditioning, MAC vs RIC	0.9	0.5,1.5	0.59			
Donor type, MMUD/haploidentical vs other	2.2	1.3,3.6	<0.001	2.2	1.3,3.6	<0.001
BM source, PBSC vs BM	0.7	0.4,1.5	0.42			

Abbreviations: OR: odds ratio, CI: confidence interval, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, MMUD: mismatched unrelated donor, BM: bone marrow, PBSC: peripheral blood stem cells, CoNS: coagulase negative staphylococci

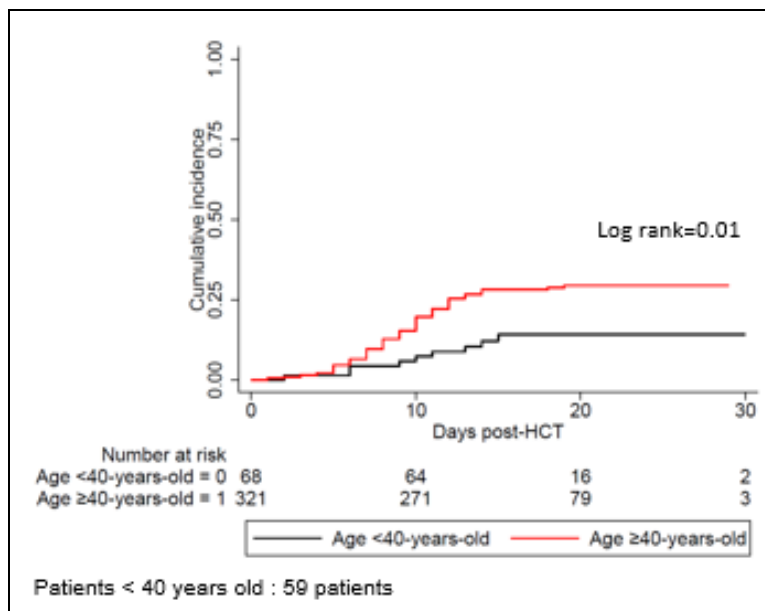
Figure legends

Figure 1. Cumulative incidence of bacteremia in 421 allogeneic hematopoietic transplant recipients between transplant and engraftment (a) overall, and based on (b) age, (c) gender, and (d) donor type: haploidentical and mismatched unrelated donors versus other.

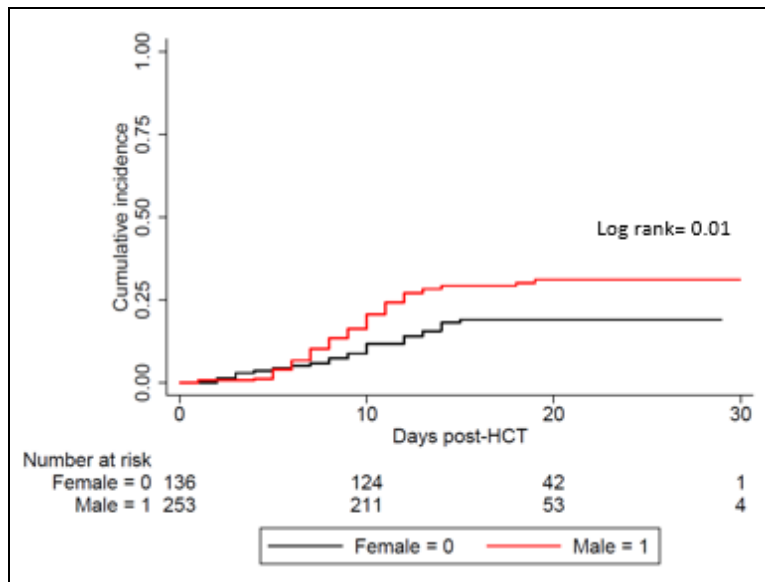
(a)



(b)



(c)



(d)

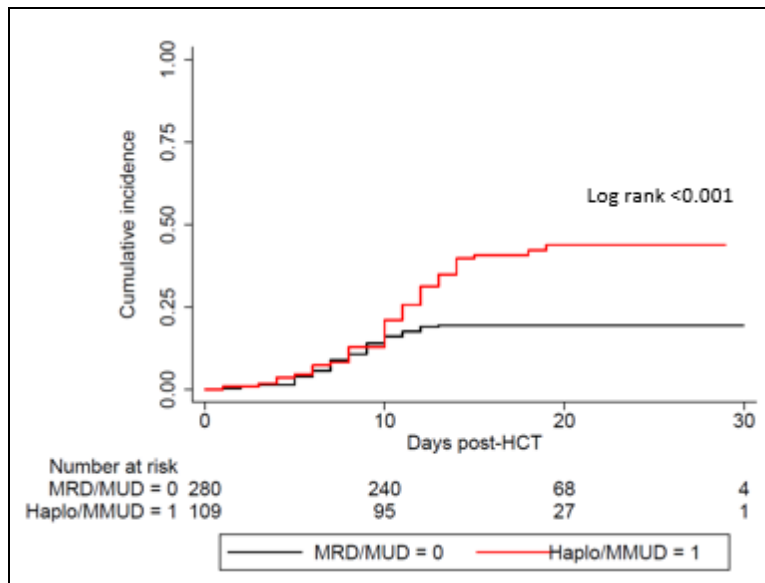
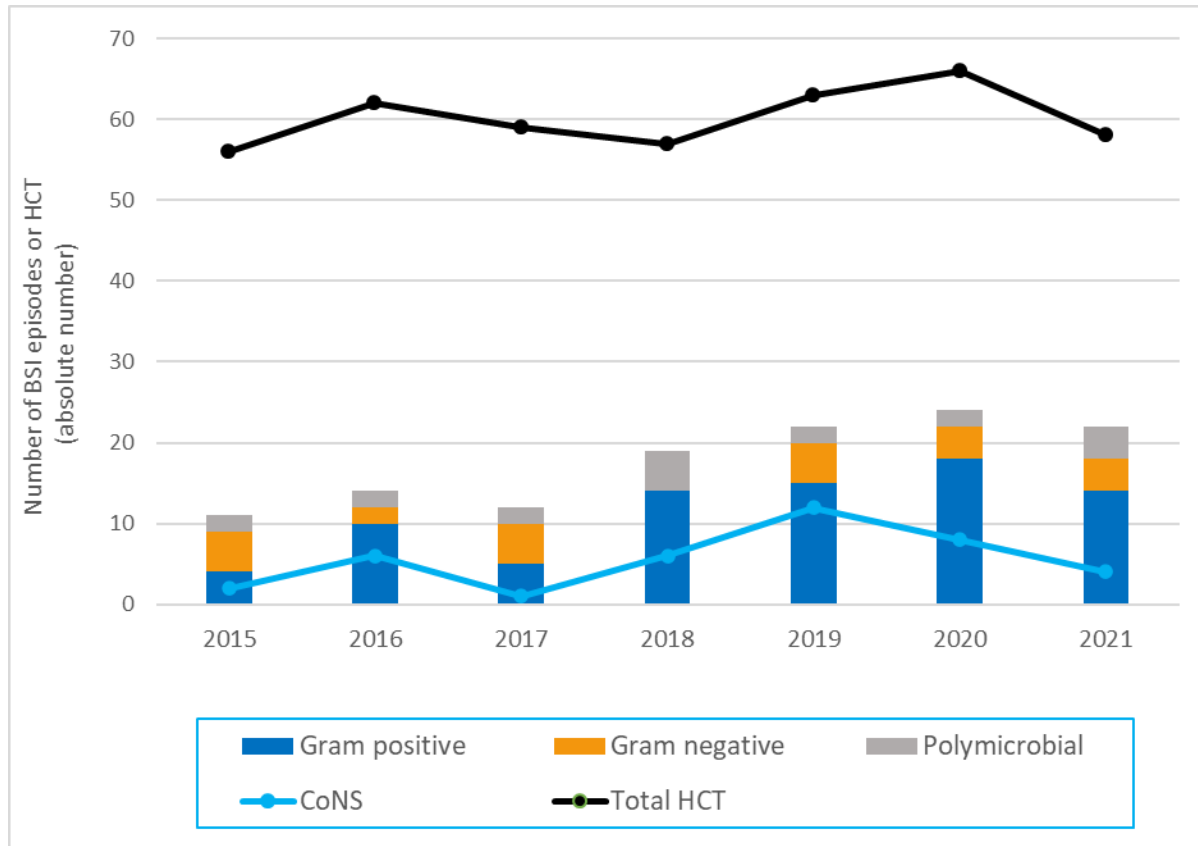


Figure 2. Yearly distribution of bacteremia and the proportions of bacteremia caused by Gram-positive and Gram-negative pathogens over time.



Abbreviations: CoNS: coagulase-negative staphylococci, HCT: hematopoietic cell transplant

3. Partie III : Discussion

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective observationnelle incluant 421 patients hospitalisés aux HUG pour une ACSH de 2015-2022. Les résultats principaux de cette analyse sont les suivants :

- L'incidence des bactériémies dans un centre sans antibioprophylaxie est de l'ordre de 29% sur une période de 2015-2022, similaire à ce qui a été décrit dans des publications antérieures pour une population d'allogreffés de CSH.
- L'épidémiologie révèle une prédominance de bactériémies mono-microbiennes à Staphylocoques coagulase négatif suivi de streptocoques et de bactéries Gram négatives.
Avec uniquement deux bactériémies à Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi, le niveau de résistance est faible en lien avec la prévalence localement basse.
- Les facteurs de risques mis en évidence sur l'analyse multivariée, sont un âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, et une greffe haplo-identique ou à partir d'un donneur non apparenté partiellement compatible.
- La mortalité à 30 jours est peu élevée dans notre contexte à mettre en lien avec une surveillance rapprochée et une instauration empirique d'antibiothérapie sans délai, initiée par le personnel infirmier.

Les résultats de cette étude permettent d'apporter des éléments supplémentaires à la question de la nécessité de l'antibioprophylaxie dans un contexte, où la résistance aux antibiotiques reste pour le moment basse et où une prise en charge rapprochée et expérimentée est mise en place. La non-administration de fluoroquinolones pendant la période avant la prise de greffe apparaît comme sécuritaire et appropriée pour les patients allogreffés aux HUG. Cette constatation ne s'applique pas à tous les centres où se pratiquent les ACSH, car les pratiques institutionnelles et l'épidémiologie locale sont des facteurs clés à considérer.

Par ailleurs, cette étude a plusieurs limitations, à savoir son design rétrospectif et monocentrique, d'autre part par l'absence de données disponibles sur les outcomes tels que les admissions aux soins intensifs ou encore les sources de bactériémies. L'instauration également d'un traitement par co-trimoxazole et néomycine-polymyxine durant la période pré-prise de greffe peut avoir un impact sur l'épidémiologie des bactériémies.

Cette étude soulève également la question de la prévention des infections associées aux cathéters, compte tenu du nombre important de bactériémies à Staphylocoques coagulase négatif retrouvées ainsi que le bénéfice de la réalisation d'hémocultures hebdomadaires de surveillance, ce qui nécessitera une analyse plus approfondie dans le futur.

Les résultats ont été partagés avec les collègues médecins du service de maladies infectieuses ainsi que les hématologues lors de colloques de services aux HUG.

4. Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement :

- Le Dr. Dionysios Neofytos, pour son mentorat, son accompagnement tout au long de ce travail, ses conseils éclairés, sa disponibilité et pour l'inspirant infectiologue qu'il est
- Le Prof. Laurent Kaiser, mon parrain dans ma formation en maladies infectieuses
- Les collègues d'hématologie sans qui la prise en charge des patients ne serait pas ce qu'elle est dans notre institution
- Les collègues qui ont marqué ma formation en maladies infectieuses : Prof. B. Huttner, Dr. A. Huttner, Dr. T. Pham, Prof. S. Harbarth et Prof. J. Schrenzel
- Ma famille, particulièrement ma sœur Florie, une intensiviste passionnée
- Mon collègue Tcheun, qui partage mon bureau et mes interrogations au quotidien

5. Bibliographie

1. Blennow O., Ljungman P., Sparrelid E., Mattsson J., and Remberger M., Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis*, 2014. 16(1): p. 106-14.
2. Carreira A.S., Salas M.Q., Remberger M., Basso I.N., Law A.D., Lam W., Pasic I., Kim D., Michelis F.V., Viswabandya A., Gerbitz A., Lipton J.H., Husain S., Kumar R., and Mattsson J., Bloodstream Infections and Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Single-Center Study. *Transplant Cell Ther*, 2022. 28(1): p. 50 e1-50 e8.
3. Gill J., Busca A., Cinatti N., Passera R., Dellacasa C.M., Giaccone L., Dogliotti I., Manetta S., Corcione S., and De Rosa F.G., Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study. *Microorganisms*, 2023. 11(3).
4. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A., Perruccio K., Algarotti A., Busca A., Cattaneo C., Raiola A.M., Guidi S., Iori A.P., Candoni A., Irrera G., Milone G., Marcacci G., Scime R., Musso M., Cudillo L., Sica S., Castagna L., Corradini P., Marchesi F., Pastore D., Alessandrino E.P., Annaloro C., Ciceri F., Santarone S., Nassi L., Farina C., Viscoli C., Rossolini G.M., Bonifazi F., Rambaldi A., Gruppo Italiano Trapianto di Midollo O., and Associazione Microbiologi Clinici I., Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis*, 2017. 65(11): p. 1884-1896.
5. Gudiol C., Garcia-Vidal C., Arnan M., Sanchez-Ortega I., Patino B., Duarte R., and Carratala J., Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(6): p. 824-30.
6. Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F., Balletto E., Borghesi M.L., Varaldo R., Gualandi F., Giannoni L., Pastori G., Giacobbe D.R., Signori A., Del Bono V., Viscoli C., Bacigalupo A., and Angelucci E., Pre-Engraftment Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Impact of T Cell-Replete Transplantation from a Haploidentical Donor. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(1): p. 109-118.
7. Zimmer A.J. and Freifeld A.G., Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*, 2019. 15(1): p. 19-24.
8. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., Gyssens I.C., Kern W.V., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M., Ecil a.j.v.o.E.E.I.E.E., and Eln, 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*, 2013. 98(12): p. 1826-35.
9. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F., de la Camara R., Glass B., Greco R., Hazenberg M.D., Kalwak K., McLornan D.P., Neven B., Peric Z., Risitano A.M., Ruggeri A., Snowden J.A., and Sureda A., Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2024.
10. Penack O., Peczynski C., Mohty M., Yakoub-Agha I., Styczynski J., Montoto S., Duarte R.F., Kroger N., Schoemans H., Koenecke C., Peric Z., and Basak G.W., How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*, 2020. 4(24): p. 6283-6290.
11. Heybati K., Ochal D., Hogan W., Al-Khateeb H., Sklar D., Herasevich S., Litzow M., Shah M., Torghabeh M.H., Durani U., Bauer P., Gajic O., and Yadav H., Temporal trends in critical care utilization and outcomes in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Hematol*, 2024. 103(3): p. 957-967.
12. De Angelis R., Minicozzi P., Sant M., Dal Maso L., Brewster D.H., Osca-Gelis G., Visser O., Maynadie M., Marcos-Gragera R., Troussard X., Agius D., Roazzi P., Meneghini E., Monnereau A., and Group E.-W., Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe

- 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*, 2015. 51(15): p. 2254-2268.
13. Jenq R.R. and van den Brink M.R., Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10(3): p. 213-21.
14. Passweg J.R., Baldomero H., Ansari M., Arber C., Chalandon Y., Daskalakis M., Diepold M., Diesch-Furlanetto T., Duchosal M.A., Gerull S., Gungor T., Heim D., Hitz F., Holbro A., Masouridi-Levrat S., Nair G., Novak U., Pabst T., Renner C., Stussi G., Schneidawind D., Schanz U., Wannesson L., Halter J.P., and Swiss Blood Stem Cell Transplantation G., Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Switzerland. Evolution over 25 years. A report from the stem cell transplantation and cellular therapies working groups of the SBST 1997-2021. *Hematol Oncol*, 2024. 42(1): p. e3241.
15. Sweeney C. and Vyas P., The Graft-Versus-Leukemia Effect in AML. *Front Oncol*, 2019. 9: p. 1217.
16. Dubois V., Amokrane K., Beguin Y., Bruno B., Chevallier P., Delbos F., Devillier R., Giannoli C., Guidicelli G., Harif M., Loiseau P., Rouzaire P.O., Varlet P., Yakoub-Agha I., and Nguyen S., [Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: How to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*, 2020. 107(1S): p. S72-S84.
17. Kollman C., Spellman S.R., Zhang M.J., Hassebroek A., Anasetti C., Antin J.H., Champlin R.E., Confer D.L., DiPersio J.F., Fernandez-Vina M., Hartzman R.J., Horowitz M.M., Hurley C.K., Karanes C., Maier M., Mueller C.R., Perales M.A., Setterholm M., Woolfrey A.E., Yu N., and Eapen M., The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*, 2016. 127(2): p. 260-7.
18. Nathan S. and Ustun C., Complications of Stem Cell Transplantation that Affect Infections in Stem Cell Transplant Recipients, with Analogies to Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Dis Clin North Am*, 2019. 33(2): p. 331-359.
19. Bowen J.M. and Wardill H.R., Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017. 11(4): p. 341-346.
20. Malard F., Holler E., Sandmaier B.M., Huang H., and Mohty M., Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2023. 9(1): p. 27.
21. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., Hingorani S., Sorrow M.L., Boeckh M., Martin P.J., Sandmaier B.M., Marr K.A., Appelbaum F.R., Storb R., and McDonald G.B., Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2010. 363(22): p. 2091-101.
22. McDonald G.B., Sandmaier B.M., Mielcarek M., Sorrow M., Pergam S.A., Cheng G.S., Hingorani S., Boeckh M., Flowers M.D., Lee S.J., Appelbaum F.R., Storb R., Martin P.J., Deeg H.J., Schoch G., and Gooley T.A., Survival, Nonrelapse Mortality, and Relapse-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Comparing 2003-2007 Versus 2013-2017 Cohorts. *Ann Intern Med*, 2020. 172(4): p. 229-239.
23. Shouval R., Fein J.A., Labopin M., Kroger N., Duarte R.F., Bader P., Chabannon C., Kuball J., Basak G.W., Dufour C., Galimard J.E., Polge E., Lankester A., Montoto S., Snowden J.A., Styczynski J., Yakoub-Agha I., Mohty M., and Nagler A., Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol*, 2019. 6(11): p. e573-e584.
24. Sahin U., Toprak S.K., Atilla P.A., Atilla E., and Demirel T., An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 2016. 22(8): p. 505-14.
25. Sahu K.K., Infectious disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Adv Infect Dis*, 2021. 8: p. 20499361211005600.
26. Pereira MR P.S., Scully B, Infections in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases.*, 2018. 2018 Dec 8:209–26.
27. Martin-Pena A., Aguilar-Guisado M., Espigado I., Parody R., and Miguel Cisneros J., Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant*, 2011. 25(3): p. 468-74.

28. Miller H.K., Braun T.M., Stillwell T., Harris A.C., Choi S., Connelly J., Couriel D., Goldstein S., Kitko C.L., Magenau J., Pawarode A., Reddy P., Riwes M., Yanik G.A., and Levine J.E., Infectious Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Complicated by Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(3): p. 522-528.
29. Srinivasan A., Wang C., Srivastava D.K., Burnette K., Shenep J.L., Leung W., and Hayden R.T., Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(1): p. 94-101.
30. Kao R.L. and Holtan S.G., Host and Graft Factors Impacting Infection Risk in Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am*, 2019. 33(2): p. 311-329.
31. Akhmedov M., Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. *Clin Transplant*, 2021. 35(2): p. e14172.
32. Lewalle P., Pochon C., Michallet M., Turlure P., Brissot E., Paillard C., Puyade M., Roth-Guepin G., Yakoub-Agha I., and Chantepie S., [Prophylaxis of infections post-allogeneic transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*, 2019. 106(1S): p. S23-S34.
33. Dykewicz C.A., Centers for Disease C., Prevention, Infectious Diseases Society of A., American Society of B., and Marrow T., Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*, 2001. 33(2): p. 139-44.
34. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., Gress R., Sepkowitz K., Storek J., Wingard J.R., Young J.A., Boeckh M.J., Center for International B., Marrow R., National Marrow Donor p., European B., MarrowTransplant G., American Society of B., Marrow T., Canadian B., Marrow Transplant G., Infectious Diseases Society of A., Society for Healthcare Epidemiology of A., Association of Medical M., Infectious Disease C., Centers for Disease C., and Prevention, Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(10): p. 1143-238.
35. Mikulska M., Averbuch D., Tissot F., Cordonnier C., Akova M., Calandra T., Ceppi M., Bruzzi P., Viscoli C., and European Conference on Infections in L., Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*, 2018. 76(1): p. 20-37.
36. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J., Crews J., Gleason C., Hawley D.K., Langston A.A., Nastoupil L.J., Rajotte M., Rolston K.V., Strasfeld L., and Flowers C.R., Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2018. 36(30): p. 3043-3054.
37. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad, II, Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R., and Infectious Diseases Society of A., 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*, 2011. 52(4): p. e56-93.
38. Christopheit M., Schmidt-Hieber M., Sprute R., Buchheidt D., Hentrich M., Karthaus M., Penack O., Ruhnke M., Weissinger F., Cornely O.A., and Maschmeyer G., Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*, 2021. 100(2): p. 321-336.
39. Bucaneve G., Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patient. *European Journal of Cancer Supplements*, 2007. Volume 5, Issue 2: p. 5-12.
40. Kern W.V., Weber S., Dettenkofer M., Kaier K., Bertz H., Behnke M., Weisser M., Gotting T., Widmer A.F., Theilacker C., and Hospital Infection Surveillance System for Patients with Haematologic/Oncologic Malignancies Study G., Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: Data from a surveillance program in 8755 patients receiving

- high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect*, 2018. 77(1): p. 68-74.
41. Imran H., Tleyjeh I.M., Arndt C.A., Baddour L.M., Erwin P.J., Tsigrelis C., Kabbara N., and Montori V.M., Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008. 27(1): p. 53-63.
 42. Urbino I., Frairia C., Busca A., Corcione S., D'Ardia S., Dellacasa C.M., Giai V., Secreto C., Freilone R., De Rosa F.G., Aydin S., Ciccone G., Rosato R., Cerrano M., and Audisio E., Levofloxacin Prophylaxis Versus no Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia During Post-Induction Aplasia: a Single Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2023. 15(1): p. e2023022.
 43. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Vidal L., Lawrie T.A., van de Wetering M.D., Kremer L.C., and Leibovici L., Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1(1): p. CD004386.
 44. Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., Martino P., Dionisi M.S., Martinelli G., Allione B., D'Antonio D., Buelli M., Nosari A.M., Cilloni D., Zuffa E., Cantaffa R., Specchia G., Amadori S., Fabbiano F., Deliliers G.L., Lauria F., Foa R., Del Favero A., and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection P., Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*, 2005. 353(10): p. 977-87.
 45. Singh N., Thursky K., Maron G., and Wolf J., Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia at high risk of serious infections: Exploring pros and cons. *Transpl Infect Dis*, 2023. 25 Suppl 1: p. e14152.
 46. Satlin M.J. and Walsh T.J., Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and vancomycin-resistant Enterococcus: Three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2017. 19(6).
 47. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Akan H., Yanez San Segundo L., Pabst T., Ozcelik T., Klyasova G., Donnini I., Wu D., Gulbas Z., Zuckerman T., Botelho de Sousa A., Beguin Y., Xhaard A., Bachy E., Ljungman P., de la Camara R., Rascon J., Ruiz Camps I., Vitek A., Patriarca F., Cudillo L., Vrhovac R., Shaw P.J., Wolfs T., O'Brien T., Avni B., Silling G., Al Sabty F., Graphakos S., Sankelo M., Sengeloiev H., Pillai S., Matthes S., Melanthiou F., Iacobelli S., Styczynski J., Engelhard D., and Cesaro S., Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis*, 2017. 65(11): p. 1819-1828.
 48. Satlin M.J., Chen L., Douglass C., Hovan M., Davidson E., Soave R., La Spina M., Gomez-Arteaga A., van Besien K., Mayer S., Phillips A., Hsu J.M., Malherbe R., Small C.B., Jenkins S.G., Westblade L.F., Kreiswirth B.N., and Walsh T.J., Colonization With Fluoroquinolone-Resistant Enterobacterales Decreases the Effectiveness of Fluoroquinolone Prophylaxis in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*, 2021. 73(7): p. 1257-1265.
 49. Baltas I., Kavallieros K., Konstantinou G., Koutoumanou E., Gibani M.M., Gilchrist M., Davies F., and Pavlu J., The effect of ciprofloxacin prophylaxis during haematopoietic cell transplantation on infection episodes, exposure to treatment antimicrobials and antimicrobial resistance: a single-centre retrospective cohort study. *JAC Antimicrob Resist*, 2024. 6(1): p. d1ae010.
 50. Verlinden A., Mikulska M., Knelange N.S., Averbuch D., Styczynski J., Infectious Diseases Working Party of the European Group for B., and Marrow Transplantation G., Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(8): p. 1588-1594.
 51. Mikulska M., Del Bono V., Raiola A.M., Bruno B., Gualandi F., Occhini D., di Grazia C., Frassoni F., Bacigalupo A., and Viscoli C., Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(1): p. 47-53.
 52. Daoud-Asfour H., Henig I., Ghersin I., Rakedzon S., Stern A., Pitashny M., Zuckerman T., and Bar-Yoseph H., Omitting Ciprofloxacin Prophylaxis in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Its Impact on Clinical Outcomes and Microbiome Structure. *Transplant Cell Ther*, 2022. 28(3): p. 168 e1-168 e8.

53. Weber D., Hiergeist A., Weber M., Dettmer K., Wolff D., Hahn J., Herr W., Gessner A., and Holler E., Detrimental Effect of Broad-spectrum Antibiotics on Intestinal Microbiome Diversity in Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Lack of Commensal Sparing Antibiotics. *Clin Infect Dis*, 2019. 68(8): p. 1303-1310.
54. Lee S.E., Lim J.Y., Ryu D.B., Kim T.W., Park S.S., Jeon Y.W., Yoon J.H., Cho B.S., Eom K.S., Kim Y.J., Kim H.J., Lee S., Cho S.G., Kim D.W., Lee J.W., Kim C.S., Shin D.M., and Min C.K., Alteration of the Intestinal Microbiota by Broad-Spectrum Antibiotic Use Correlates with the Occurrence of Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(10): p. 1933-1943.
55. Rashidi A., Gao F., Fredricks D.N., Pergam S.A., Mielcarek M., Milano F., Sandmaier B.M., and Lee S.J., Analysis of Antibiotic Exposure and Development of Acute Graft-vs-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JAMA Netw Open*, 2023. 6(6): p. e2317188.
56. Peled J.U., Devlin S.M., Staffas A., Lumish M., Khanin R., Littmann E.R., Ling L., Kosuri S., Maloy M., Slingerland J.B., Ahr K.F., Porosnicu Rodriguez K.A., Shono Y., Slingerland A.E., Docampo M.D., Sung A.D., Weber D., Alousi A.M., Gyurkocza B., Ponce D.M., Barker J.N., Perales M.A., Giralto S.A., Taur Y., Pamer E.G., Jenq R.R., and van den Brink M.R.M., Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*, 2017. 35(15): p. 1650-1659.
57. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., Littmann E.R., Morjaria S., Ling L., No D., Gobourne A., Viale A., Dahi P.B., Ponce D.M., Barker J.N., Giralto S., van den Brink M., and Pamer E.G., The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2014. 124(7): p. 1174-82.
58. Shono Y., Docampo M.D., Peled J.U., Perobelli S.M., Velardi E., Tsai J.J., Slingerland A.E., Smith O.M., Young L.F., Gupta J., Lieberman S.R., Jay H.V., Ahr K.F., Porosnicu Rodriguez K.A., Xu K., Calarfiore M., Poeck H., Caballero S., Devlin S.M., Rapaport F., Dudakov J.A., Hanash A.M., Gyurkocza B., Murphy G.F., Gomes C., Liu C., Moss E.L., Falconer S.B., Bhatt A.S., Taur Y., Pamer E.G., van den Brink M.R.M., and Jenq R.R., Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med*, 2016. 8(339): p. 339ra71.
59. Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A., Sepkowitz K., Jaffe D., Small T.N., Kiehn T.E., Pamer E., and Papanicolaou G.A., Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2005. 7(1): p. 11-7.
60. Macesic N., Morrissey C.O., Cheng A.C., Spencer A., and Peleg A.Y., Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transpl Infect Dis*, 2014. 16(6): p. 887-96.
61. Weisser M., Theilacker C., Tschudin Sutter S., Babikir R., Bertz H., Gotting T., Dettenkofer M., Kern W.V., Widmer A.F., and Hospital Infection Surveillance System for Patients With Haematologic/Oncologic Malignancies Study G., Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15 181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). *Clin Microbiol Infect*, 2017. 23(11): p. 854-859.
62. Sava M., Battig V., Gerull S., Passweg J.R., Khanna N., Garzoni C., Gerber B., Mueller N.J., Schanz U., Berger C., Chalandon Y., van Delden C., Neofytos D., Stampf S., Franzek F.C., Weisser M., and Swiss Transplant Cohort S., Bloodstream infections in allogeneic haematopoietic cell recipients from the Swiss Transplant Cohort Study: trends of causative pathogens and resistance rates. *Bone Marrow Transplant*, 2023. 58(1): p. 115-118.
63. Mikulska M., Del Bono V., Bruzzi P., Raiola A.M., Gualandi F., Van Lint M.T., Bacigalupo A., and Viscoli C., Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection*, 2012. 40(3): p. 271-8.
64. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Pabst T., Yanez San Segundo L., Akan H., Ozelik T., Donnini I., Klyasova G., Botelho de Sousa A., Zuckerman T., Tecchio C., de la Camara R., Aki S.Z., Ljungman P., Gulbas Z., Nicolas-Virelizier E., Calore E., Perruccio K., Ram R., Annaloro C., Martino R., Avni B., Shaw P.J., Jungova A., Codeluppi K., O'Brien T., Waszczuk-Gajda A., Batlle M., Pouli A., Lueck C., Gil L., Iacobelli S., Styczynski J., Engelhard D., and Cesaro S., Intercontinental study on pre-

- engraftment and post-engraftment Gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: Risk factors and association with mortality. *J Infect*, 2020. 81(6): p. 882-894.
65. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H., Ugai T., Wada H., Yamasaki R., Sakamoto K., Kawamura K., Ishihara Y., Sato M., Ashizawa M., Terasako-Saito K., Kimura S., Yamazaki R., Kanda J., Kako S., Nishida J., and Kanda Y., Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*, 2015. 17(1): p. 56-65.
66. Puerta-Alcalde P., Cardozo C., Marco F., Suarez-Lledo M., Moreno E., Morata L., Fernandez-Aviles F., Gutierrez-Garcia G., Chumbita M., Rosinol L., Martinez J.A., Martinez C., Mensa J., Urbano A., Rovira M., Soriano A., and Garcia-Vidal C., Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric antibiotic treatment impacting outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(3): p. 603-612.
67. Chumbita M., Puerta-Alcalde P., Yanez L., Cuesta M.A., Chinea A., Espanol Morales I., Fernandez Abellan P., Gudiol C., Guerreiro M., Gonzalez-Sierra P., Rojas R., Sanchez Pina J.M., Sanchez Vadillo I., Varela R., Vazquez L., Lopera C., Monzo P., and Garcia-Vidal C., Resistance to empirical beta-lactams recommended in febrile neutropenia guidelines in Gram-negative bacilli bloodstream infections in Spain: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*, 2022. 77(7): p. 2017-2023.
68. Choi H., Ahn H., Lee R., Cho S.Y., and Lee D.G., Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Diseases: Causative Organisms and Factors Associated with Resistance. *Infect Chemother*, 2022. 54(2): p. 340-352.
69. Maurer A.K., Li S., Hunter B.D., Luk S.O., O'Donnell S.E., Dey B.R., El-Jawahri A., Frigault M.J., McAfee S., O'Donnell P.V., Spitzer T.R., Chen Y.B., and DeFilipp Z., Ciprofloxacin prophylaxis is associated with a lower incidence of gram-negative bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(12): p. 2319-2321.
70. Clerici D., Galli L., Greco R., Lugli A.P., Erbella F., Ripa M., Tassan Din C., Nitti R., Giglio F., Mastaglio S., Lorentino F., Xue E., Farina F., Liberatore C., Poli A., Carletti S., Lupo Stanghellini M.T., Carrabba M.G., Assanelli A.A., Ruggeri A., Bernardi M., Corti C., Peccatori J., Mancini N., Scarpellini P., Ciceri F., Castagna A., and Oltolini C., Levofloxacin prophylaxis vs no prophylaxis in patients with neutropenia within an endemic country for carbapenem-resistant GNB. *Blood Adv*, 2023. 7(9): p. 1621-1634.
71. Roth R.S., Masouridi-Levrat S., Chalandon Y., Mamez A.C., Giannotti F., Riat A., Fischer A., Poncet A., Glampedakis E., Van Delden C., Kaiser L., and Neofytos D., Invasive Mold Infections in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients in 2020: Have We Made Enough Progress? *Open Forum Infect Dis*, 2022. 9(1): p. ofab596.
72. Royston L., Royston E., Masouridi-Levrat S., Vernaz N., Chalandon Y., Van Delden C., and Neofytos D., Letermovir Primary Prophylaxis in High-Risk Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Matched Cohort Study. *Vaccines (Basel)*, 2021. 9(4).
73. Chavaz L., Royston L., Masouridi-Levrat S., Mamez A.C., Giannotti F., Morin S., Van Delden C., Chalandon Y., and Neofytos D., CMV Infection After Letermovir Primary Prophylaxis Discontinuation in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*, 2023. 10(4): p. ofad169.
74. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J., Crews J., Gleason C., Hawley D.K., Langston A.A., Nastoupil L.J., Rajotte M., Rolston K., Strasfeld L., and Flowers C.R., Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2018. 36(14): p. 1443-1453.
75. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units. . Stockholm: ECDC; 2017.
76. National Healthcare Safety Network. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). Centers for Disease Control and Prevention website. (https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf).

77. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., and Monnet D.L., Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18(3): p. 268-81.
78. Keck J.M., Wingler M.J.B., Cretella D.A., Vijayvargiya P., Wagner J.L., Barber K.E., Jhaveri T.A., and Stover K.R., Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis*, 2022. 9: p. 20499361221138346.
79. Ogura S., Kimura M., Takagi S., Mitsuki T., Yuasa M., Kageyama K., Kaji D., Nishida A., Taya Y., Ishiwata K., Yamamoto H., Asano-Mori Y., Yamamoto G., Uchida N., Wake A., Taniguchi S., and Araoka H., Characteristics of gram-negative bacteremia during febrile neutropenia among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients on levofloxacin prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021. 40(5): p. 941-948.
80. Ustun C., Young J.H., Papanicolaou G.A., Kim S., Ahn K.W., Chen M., Abdel-Azim H., Aljurf M., Beitinjane A., Brown V., Cerny J., Chhabra S., Kharfan-Dabaja M.A., Dahi P.B., Daly A., Dandoy C.E., Dvorak C.C., Freytes C.O., Hashmi S., Lazarus H., Ljungman P., Nishihori T., Page K., Pingali S.R.K., Saad A., Savani B.N., Weisdorf D., Williams K., Wirk B., Auletta J.J., Lindemans C.A., Komanduri K., and Riches M., Bacterial blood stream infections (BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2019. 54(8): p. 1254-1265.
81. Martinez-Nadal G., Puerta-Alcalde P., Gudiol C., Cardozo C., Albasanz-Puig A., Marco F., Laporte-Amargos J., Moreno-Garcia E., Domingo-Domenech E., Chumbita M., Martinez J.A., Soriano A., Carratala J., and Garcia-Vidal C., Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*, 2020. 70(6): p. 1068-1074.
82. Camus V., Dalex E., Chalandon Y., Catho G., Bosetti D., and Zanella M.C.B., N., Investigating the impact of temporary interruption of perfusions on central line associated bloodstream infections in hematological patients: a before-after study. *International Conference on Prevention and Infection Control 2023. Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 12 (Suppl 1), 81 (2023).
83. Chizuka A., Kami M., Kanda Y., Murashige N., Kishi Y., Hamaki T., Kim S.W., Hori A., Kojima R., Mori S.I., Tanosaki R., Gomi H., and Takaue Y., Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 35(6): p. 577-82.
84. Nesher L., Chemaly R.F., Shah D.P., Mulanovich V.E., Hosing C., and Rolston K.V., Utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with indwelling central venous catheters at a comprehensive cancer center. *Am J Infect Control*, 2014. 42(10): p. 1084-8.
85. Stohs E., Chow V.A., Liu C., Bourassa L., Miles-Jay A., Knight J., Sweet A., Storer B.E., Mielcarek M., and Pergam S.A., Limited Utility of Outpatient Surveillance Blood Cultures in Hematopoietic Cell Transplant Recipients on High-Dose Steroids for Treatment of Acute Graft-versus-Host-Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(6): p. 1247-1252.
86. Song W., Song X., Zhu Y., Ren Y., Xu J., and Zhu Q., Microbiology and Clinical Outcome of Bloodstream Infections in Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Drug Resist*, 2023. 16: p. 5375-5386.
87. Yan C.H., Wang Y., Mo X.D., Sun Y.Q., Wang F.R., Fu H.X., Chen Y., Han T.T., Kong J., Cheng Y.F., Zhang X.H., Xu L.P., Liu K.Y., and Huang X.J., Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation. *Clin Infect Dis*, 2018. 67(suppl_2): p. S162-S173.
88. Ustun C., Chen M., Kim S., Auletta J.J., Batista M.V., Battiwalla M., Cerny J., Gowda L., Hill J.A., Liu H., Munshi P.N., Nathan S., Seftel M.D., Wingard J.R., Chemaly R.F., Dandoy C.E., Perales M.A.,

- Riches M., and Papanicolaou G.A., Post-transplantation cyclophosphamide is associated with increased bacterial infections. *Bone Marrow Transplant*, 2023.
89. Esquirol A., Pascual M.J., Kwon M., Perez A., Parody R., Ferra C., Garcia Cadenas I., Herruzo B., Dorado N., Hernani R., Sanchez-Ortega I., Torrent A., Sierra J., Martino R., and Spanish Group for Hematopoietic Stem cell T., Severe infections and infection-related mortality in a large series of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 2021. 56(10): p. 2432-2444.
 90. Rosa R.G. and Goldani L.Z., Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014. 58(7): p. 3799-803.
 91. Buetti N., Marschall J., Timsit J.F., Atkinson A., Kronenberg A., Sommerstein R., and Swiss Centre for Antibiotic R., Distribution of pathogens and antimicrobial resistance in bacteraemia according to hospitalization duration: a nationwide surveillance study in Switzerland. *Clin Microbiol Infect*, 2021. 27(12): p. 1820-1825.
 92. Barnsteiner S., Baty F., Albrich W.C., Babouee Flury B., Gasser M., Pluss-Suard C., Schlegel M., Kronenberg A., Kohler P., and Swiss Centre for Antibiotic R., Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in intensive care units, Switzerland, 2009 to 2018. *Euro Surveill*, 2021. 26(46).
 93. Neofytos D., Stampf S., Hoessly L.D., D'Asaro M., Tang G.N., Boggian K., Hirzel C., Khanna N., Manuel O., Mueller N.J., Van Delden C., and Swiss Transplant Cohort S., Bacteremia During the First Year After Solid Organ Transplantation: An Epidemiological Update. *Open Forum Infect Dis*, 2023. 10(6): p. ofad247.
 94. Hidaka D., Hayase E., Shiratori S., Hasegawa Y., Ishio T., Tateno T., Okada K., Goto H., Sugita J., Onozawa M., Nakagawa M., Kahata K., Endo T., Hashimoto D., and Teshima T., The association between the incidence of intestinal graft-vs-host disease and antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*, 2018. 32(9): p. e13361.
 95. Fuji S., Kapp M., and Einsele H., Possible implication of bacterial infection in acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol*, 2014. 4: p. 89.
 96. Blennow O., Mattsson J., and Remberger M., Pre-engraftment blood stream infection is a risk factor for acute GVHD grades II-IV. *Bone Marrow Transplant*, 2013. 48(12): p. 1583-4.
 97. Poutsiaka D.D., Munson D., Price L.L., Chan G.W., and Snyderman D.R., Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(2): p. 300-7.
 98. Inoue Y., Okinaka K., Fuji S., Inamoto Y., Uchida N., Toya T., Ikegame K., Eto T., Ozawa Y., Iwato K., Kanda Y., Atsuta Y., Ogata M., Fukuda T., and Transplant Complications Working Group of The Japan Society for Hematopoietic Cell T., Severe acute graft-versus-host disease increases the incidence of blood stream infection and mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Japanese transplant registry study. *Bone Marrow Transplant*, 2021. 56(9): p. 2125-2136.
 99. Anresis A.-V., IS ABV, Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. 2022: the Federal Office of Public Health FOPH.



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE



P1199

Pre-engraftment bacteremia after allogeneic hematopoietic cell transplantation at a centre not administrating primary antibacterial prophylaxis

A. Nguyen¹, J. Fender², J. Courjon³, S. Masouridi-Levrat⁴, S. Morin⁴, F. Giannotti⁴, A-C. Mamez⁴, Y. Chalandon⁴, D. Neofytos¹

¹Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland ²Department of Internal Medicine, Rehabilitation and Geriatrics, Internal Medicine and Rehabilitation Unit, Geneva University Hospitals and University of Geneva, Geneva, Switzerland ³Infectious Diseases Unit, University Côte d'Azur, CHU Nice, Nice, France ⁴Hematology Division, Department of Oncology, University Hospital of Geneva, and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Background

Bacteremias are common complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (allo-HCT). International guidelines recommend primary antibacterial prophylaxis (ABP) for allo-HCT during neutropenia. At our institution, primary ABP is not routinely administered to allo-HCT. Limited contemporary data exist on the epidemiology of bacteremia in allo-HCT pre-engraftment who do not routinely receive ABP.

Aim

To describe and analyse the incidence, risk factors, and outcome of bacteremia during preengraftment period after allo-HCT.

Methods

- Retrospective cohort study on 421 consecutive adult allo-HCT at Geneva University Hospitals between 2015-2021.
- All patients have signed an informed consent form.
- The institutional prophylactic strategies remain unchanged during the study period with no systematically primary ABP. In case of neutropenic fever (NF), two sets of blood cultures are obtained and empirical treatment with broad spectrum antibiotics is initiated.
- All patients benefit of multidrug resistant organism (MDRO) screening at admission.
- Weekly surveillance blood cultures performed regardless of NF.

Table 1: Patient characteristics

	Patients with bacteremia before engraftment (n=130) N (%)	Patients without bacteremia before engraftment (n=291) N (%)	All patients (n=421) N (%)
Demographics			
Age, Mean years (SD)	55 (22)	52 (15)	53 (14)
Gender, Male (%)	100 (77%)	179 (62%)	279 (66%)
Underlying disease			
Acute myeloid Leukemia/Myelodysplastic syndrome	85 (65%)	193 (66%)	276 (66%)
Lymphoma	28 (21%)	28 (10%)	47 (11%)
Acute lymphocytic Leukemia	7 (5%)	28 (10%)	35 (8%)
Chronic Myeloid / lymphocytic Leukemia	6 (5%)	11 (4%)	17 (4%)
Other	12 (9%)	32 (11%)	44 (11%)
CMV Donor/Recipient status			
D<D-	85 (65%)	84 (29%)	120 (29%)
D=+	27 (21%)	50 (17%)	77 (18%)
D=+	12 (9%)	104 (36%)	116 (28%)
D=+	16 (12%)	23 (8%)	39 (9%)
Conditioning regimen			
Myeloablative (MAC)	85 (65%)	72 (25%)	107 (25%)
Reduced intensity (RIC)	45 (35%)	219 (75%)	264 (63%)
Donor (D)			
Matched Related D	22 (17%)	81 (28%)	103 (24%)
Matched Unrelated D	52 (40%)	146 (50%)	198 (47%)
Mismatched Unrelated D	12 (9%)	14 (5%)	26 (6%)
Haplo-identical D	43 (33%)	50 (17%)	93 (22%)
HSCT/graft source			
Bone marrow	29 (22%)	45 (15%)	50 (12%)
Peripheral blood stem cells	111 (85%)	246 (85%)	271 (64%)
Colonization at HCT			
MDRO	1 (1%)	0	1 (0.2%)
VRE	0	4 (1%)	4 (1%)
ESBL-Enterobacteriaceae	21 (16%)	35 (12%)	52 (12%)
CPE	0	0	0
MDR P. aeruginosa	1 (1%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)

CPE: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, ESBL: extended spectrum beta-lactamase, MDR: multidrug resistant, MDRO: multidrug-resistant, VRE: vancomycin-resistant Enterococcus

Results

130/421 (31%) patients had an episode of bacteremia before engraftment: 126 patients had 1-episode and 4 patients had 2-episodes (Table 1, Figure 1a). Mean duration of bacteraemia was 1.8 day (1-2). Median time to first bacteremia was 8 days (IQR 5-11) after allo-HCT. Age >40 (OR 2.25, P=0.01), male gender (OR 2.09, P=0.003) and a haploidentical/mismatched unrelated donor (OR 2.64, P<0.001) were identified as independent predictors of bacteremia (Figure 1b-d). There were 168 pathogens identified in 134 bacteremia episodes (Figure 2), with a predominance of Gram-positive cocci (N:166), including coagulase-negative staphylococci (N:61), streptococci (N:49) and enterococci (N:55). 3/134 (2%) bacteremia episodes were caused by ESBL-Enterobacteriaceae. Only 1 patient (0.8%) died within 30 days after bacteremia diagnosis.

Figure 1: Cumulative incidence curve of pre-engraftment bacteremia a) overall and by b) sex, c) age, d) by age and sex.

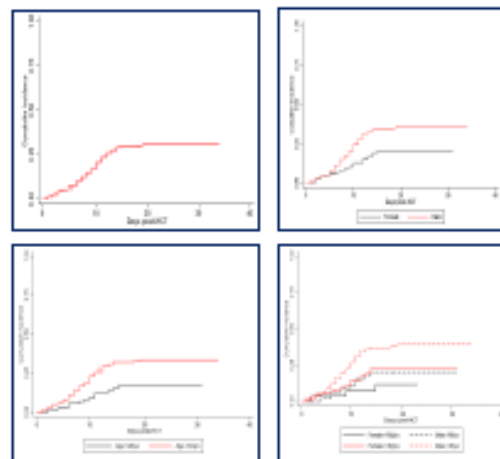


Figure 2: Distribution of micro-organisms.



Conclusions

In a centre without ABP, 1-in-3 allo-HCT presented a BSI episode prior to engraftment associated with very low mortality and MDRO rates.

Acknowledgments

We would like to thank all the staff involved in the care of patients at the Bone Marrow Transplant Unit at Geneva University Hospitals.

Contact information

Aude Nguyen
Emails: aude.nguyen@hug.ch

Dionysios Neofytos
dionysios.neofytos@hug.ch

33rd **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

Copenhagen, Denmark
15–18 April 2023