



Prévention de la neutropénie fébrile

La mortalité hospitalière par neutropénie fébrile (NF) s'élève globalement à 9,5 %. Les principaux facteurs de risque majeurs de mortalité en hospitalisation sont les infections fongiques, les infections à germes gram-négatifs, les pneumonies et autres pathologies pulmonaires, les affections cérébrales, rénales et hépatiques et la durée de la neutropénie < 500 PN. La prévention par l'utilisation des G-CSF est acquise et doit être conforme aux recommandations validées.

Introduction

La mortalité globale hospitalière par neutropénie fébrile (NF) s'élève globalement à 9,5 %.

En l'absence de comorbidité majeure, le risque de mortalité est de 2,6 % mais avec un facteur de comorbidité majeure le risque augmente à 10,3 % et avec plus d'un facteur de comorbidité majeure il atteint au moins 21,4 %⁽¹⁾. Les principaux facteurs de risque majeurs de mortalité en hospitalisation sont les infections fongiques, les infections à germes gram-négatifs, les pneumonies et autres pathologies pulmonaires, les affections cérébrales, rénales et hépatiques et la durée de la neutropénie < 500 PN⁽¹⁾. Les patients atteints de tumeurs solides présentent une neutropénie fébrile dans environ 10-40 % des cas, mais cette complication peut se produire chez plus de 80 % des patients atteints d'hémapathie maligne. Chez les patients porteurs de cathéters veineux centraux à demeure (CVC), la neutropénie fébrile est souvent causée par une bactériémie associée, liée au cathéter ou au cathétérisme avec une incidence d'environ 10-20/1 000 jours neutropéniques. De même, la translocation des organismes de l'intestin, comme les entérocoques résistants (ERV), peut provoquer une bactériémie et, finalement, une septicémie chez les patients cancéreux neutropéniques pouvant atteindre jusqu'à 40 % des patients colonisés⁽²⁾. Au total, la neutropénie fébrile (NF) est associée à une morbidité et une mortalité importantes avec un coût élevé pour la société et pour le patient une hospitalisation, une antibiothérapie, un retard de traitement (chimiothérapie), voire une diminution de dose et surtout une augmentation de la mortalité⁽³⁾.

Physio-pathologie

L'hématopoïèse s'effectue au niveau de la moelle osseuse notamment au niveau du squelette axial et des os longs. L'utilisation des facteurs de croissance des polynucléaires neutrophiles (G-CSF) permet de mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse, et de favoriser la prolifération et la différenciation des précurseurs granuleux.

Les événements neutropéniques et la fièvre

- Pour l'EORTC^a, la NF se définit par un taux de PNN < 500/mm³ ou PNN < 1 000/mm³ avec une chute prévisible < 500/mm³ dans les 48 h et une fièvre ou des signes cliniques de sepsis (voir **tableau 1**).
- Selon l'ESMO^b, la fièvre se définit par une T ≥ 38°5 C pendant au moins 1 heure ou une T ≥ 38° C pendant au moins 1 heure avec au moins un pic ≥ 38°5 C.
- **Prophylaxie primaire** : attitude ayant pour but de diminuer les risques de NF dès le 1^{er} cycle de chimiothérapie.

- **Prophylaxie secondaire** : attitude ayant pour but de diminuer les risques de NF après un événement neutropénique suivant le 1^{er} cycle de chimiothérapie.

L'utilisation des G-CSF

Voir **tableau 2**.

Si le traitement est initié avec une molécule princeps ou un biosimilaire, il est conseillé de le poursuivre avec le même médicament.

Quel G-CSF pour quel schéma de chimiothérapie ?

- Cures de chimiothérapie toutes les 2 à 4 semaines : filgrastim, lénograstim ou pegfilgrastim.
- Cures de chimiothérapie hebdomadaire : en l'absence d'études suffisantes dans la littérature, pas de préconisation.
- Antibioprophylaxie systématique : Il n'y a pas d'indication à une antibioprophylaxie systématique en raison des risques de sélection des germes, par contre dans certains cas particuliers notamment en hématologie un traitement préventif des infections à germes opportunistes (triméthoprim + sulfaméthoxazole) et/ou des infections virales (valaciclovir) est souvent nécessaire en raison du terrain particulièrement immunodéprimé des patients (myélomes traités par bortézomid, lymphomes graves) et parfois l'utilisation d'une fluoroquinolone encadrant le nadir peut se discuter en cas de CT intensifiée.
- La prévention de la NF se fait aussi par la recherche préalable de foyers bactériens profonds avec un bilan dentaire systématique, des soins de bouche et une évaluation de la fonction pulmonaire sans oublier le rôle important de la vaccination (cf. référentiel vaccination AFSOS).
- Dans tous les cas le « bon sens » est essentiel et le soignant doit rappeler au patient ainsi qu'à son entourage les recommandations d'hygiène de vie faites lors de l'annonce (hygiène, alimentation, contact avec les animaux...) et respecter les règles d'hygiène standards des établissements ; il est indispensable d'éviter les voyages en zones de fortes endémies de pathologies infectieuses.

Quand utiliser les G-CSF⁽⁴⁾

Les différentes recommandations officielles conviennent que la prophylaxie primaire par G-CSF devrait être proposée lorsque le risque global de FN en raison du schéma thérapeutique et des facteurs liés au patient est ≥ 20 %. Toutefois, des données récentes ont montré un bénéfice clinique réel obtenu avec un seuil beaucoup plus faible. La NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)

■ Auteurs



Didier KAMIONER
Oncologue, Hématologue.

Expertise :
Vice-Président de l'AFSOS, membre de l'ASCO, OncoRIF.

Déclaration publique d'intérêts :
Aucun.

Correspondance :
Hôpital Privé de l'Ouest Parisien, 14 avenue Castiglione del Lago 78190 Trappes
dsk.afsos@gmail.com

Coécrit avec :
Matti AAPRO (Genève),
Mohun R. K. BAHADOOR (OncAuvergne),
Nicolas JOVENIN (Oncocha),
Didier MAYEUR (OncoRIF).



Retrouvez cet article en version enrichie sur notre application **Horizons Hémato** et sur le site www.intercomsante.com

MOTS CLÉS

NEUTROPÉNIE FÉBRILE,
PRÉVENTION,
G-CSF,
INFECTIONS.

Grades de neutropénie (dosage des PNN)

1	2	3	4	5
VSN 1500/mm ³	< 1500 1000/mm ³	< 1000 – 500/mm ³	< 500/mm ³	-

Formes à injection quotidienne

Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Granocyte®	Lénograstim	13 et 34 MUI
Neupogen®	Filgrastim	30 et 48 MUI
Nivestim®	Filgrastim	12, 30 et 48 MUI
Ratiograstim®	Filgrastim	30 et 48 MUI
Tevagrastim®	Filgrastim	30 et 48 MUI
Zarzio®	Filgrastim	30 et 48 MUI

Formes à injection unique

Nom commercial	DCI	Dosage disponible
Neulasta®	Pegfilgrastim	6 mg

Tableau 1 (en haut) :
Grades de neutropénie
(dosage des PNN).
VSN : Valeur seuil normale
d'après NCI-CTCAE.

Tableau 2 (en bas) :
Les différents G-CSF
disponibles
en France au 20/08/2014.

■ Ce qu'il faut retenir

- La mortalité globale hospitalière par neutropénie fébrile (NF) s'élève globalement à 9,5 %.
- La recherche des facteurs de risque de NF est essentielle avant mise en route de la chimiothérapie.
- La prévention par l'utilisation des G-CSF est acquise et doit être conforme aux recommandations validées.

■ Références

1. Nicole M Kuderer et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients, *cancer may 15 2006 vol 106 N° 10*.
2. Penack O, Becker C, Buchheidt D et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO).
3. Danova M, Barni S, Del Mastro L et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Aug;11(8):1303-13. doi: 10.1586/era.11.72.
4. Aapro M, Crawford V, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer* (2010) 18:529-541.
5. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(1):8-32.
6. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA et al. Poniewierski, Nicole M. Kuderer, and Jeffrey Crawford Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome in Randomized Controlled Clinical Trials of Cancer Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review, *JCO volume 28 number 17 June 10 2010*.
7. Papaldo P et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 23:6908-6918, 2005.
8. Thatcher N et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte-colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial—Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 18:395-404, 2000.
9. Hershman D. Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors During Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy *JNCI*, 7 février, vol.99, n°3, pp.196-205.
10. Klastersky J, Raftopoulos H, Rapoport B. The MASCC Neutropenia, Infection and Myelosuppression Study Group evaluates recent new concepts for the use of granulocyte colony-stimulating factors for the prevention of febrile neutropenia. *Support Care Cancer* (2013) 21:1793-1795.

importante de patients considérés comme à faible risque de complications puisse être traitée avec des antibiotiques oraux en toute sécurité en ambulatoire. L'utilisation du système de score de la MASCC, même s'il n'est pas parfait, permet d'évaluer le risque de NF (un score ≥ 21 correspond à un risque de complication < 5 %) (www.mascc.org).

Limites et risques

Hémopathies induites

Les facteurs de croissance donnés avec les chimiothérapies pourraient être associés à un risque accru d'hémopathies. Un article paru dans le JNCI⁽⁹⁾ et relayé par la grande presse américaine a été à l'origine d'une polémique : le risque était donc doublé en cas de prise de GM-CSF ou de G-CSF. Le sur-risque de leucémie myéloblastique aiguë ou de syndrome myélodysplasique associé à la chimiothérapie adjuvante pourrait être encore augmenté par l'utilisation concomitante de ces facteurs de croissance. Toutefois, le risque absolu reste faible. « Même si cette association est confirmée, les bénéfices des facteurs de croissance sont bien supérieurs aux risques. Cependant les facteurs de croissance ne doivent pas être considérés comme dénués de tout risque. »^(6, 9)

Douleurs osseuses

Fréquentes après administration de G-CSF, souvent modérées, les douleurs osseuses sont en général bien contrôlées par l'administration de paracétamol ou d'antalgiques de niveau 2. Cependant, on doit parfois changer de produit lors du cycle suivant. Si elles sont prouvées comme étant aussi efficaces, des injections de G-CSF moins fréquentes pourraient avoir un impact significatif sur le coût de traitement. Ces propositions ne doivent cependant pas modifier les recommandations actuelles avant d'être évaluées par des études adéquates^(7, 8).

Conclusions

Le bénéfice de l'utilisation des facteurs de croissance des polynucléaires neutrophiles (G-CSF) est acquis. Leur utilisation en pratique clinique n'est pas encore généralisée alors que, depuis de nombreuses années ils ont permis une réduction importante de la survenue de la neutropénie chimio-induite et, surtout, de la mortalité liée aux infections. Les principales sociétés savantes internationales ont publié des recommandations et référentiels permettant de rationaliser leur utilisation.

Les modalités de prescription

Filgrastim selon l'HAS

- 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en sous-cutanée.
- Première injection au plus tôt 24 h après la fin de la chimiothérapie.
- Durée du traitement jusqu'à dépassement de la date attendue du nadir et normalisation du taux de neutrophiles soit jusque 14 jours (tumeurs solides,

lymphomes, leucémies lymphoïdes) ou 38 jours (LAM).

Lénograstim selon l'HAS

- 150 µg (19,2.10⁶ UI)/m²/j en injection sous-cutanée.
- Débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie.
- Durée du traitement jusqu'à dépassement de la date attendue du nadir et normalisation du taux de neutrophiles sans dépasser 28 jours.

Tableau 3 : Préconisations AFSOS (accord d'experts).
sc : sous-cutané
* Reco HAS et AFSOS

Filgrastim	Lénograstim	Pegfilgrastim*
<ul style="list-style-type: none"> • Début : 24 heures après fin CT • Durée : 7 à 10 jours • Dose : 0,5 MUI (5µg)/kg/jour sc 	<ul style="list-style-type: none"> • Début : 24 heures après fin CT • Durée : 7 à 10 jours • Dose : 150 µg (19,2.10⁶ UI)/m²/j sc 	<ul style="list-style-type: none"> • Début : dans les 24-36 h après fin CT • Durée : 1 dose unique • Dose : 6 mg sc
En pratique : <ul style="list-style-type: none"> • Pds < 60 kg : filgrastim 30 • Pds > 90 kg : filgrastim 48 • Poids entre 60 et 90 kg : pas d'accord d'experts 	En pratique : <ul style="list-style-type: none"> • Lénograstim 34 chez l'adulte 	-

Si les G-CSF ont un effet positif sur la prévention de la NF, ils ont aussi des effets indésirables à ne pas négliger : voir **figure 1**.

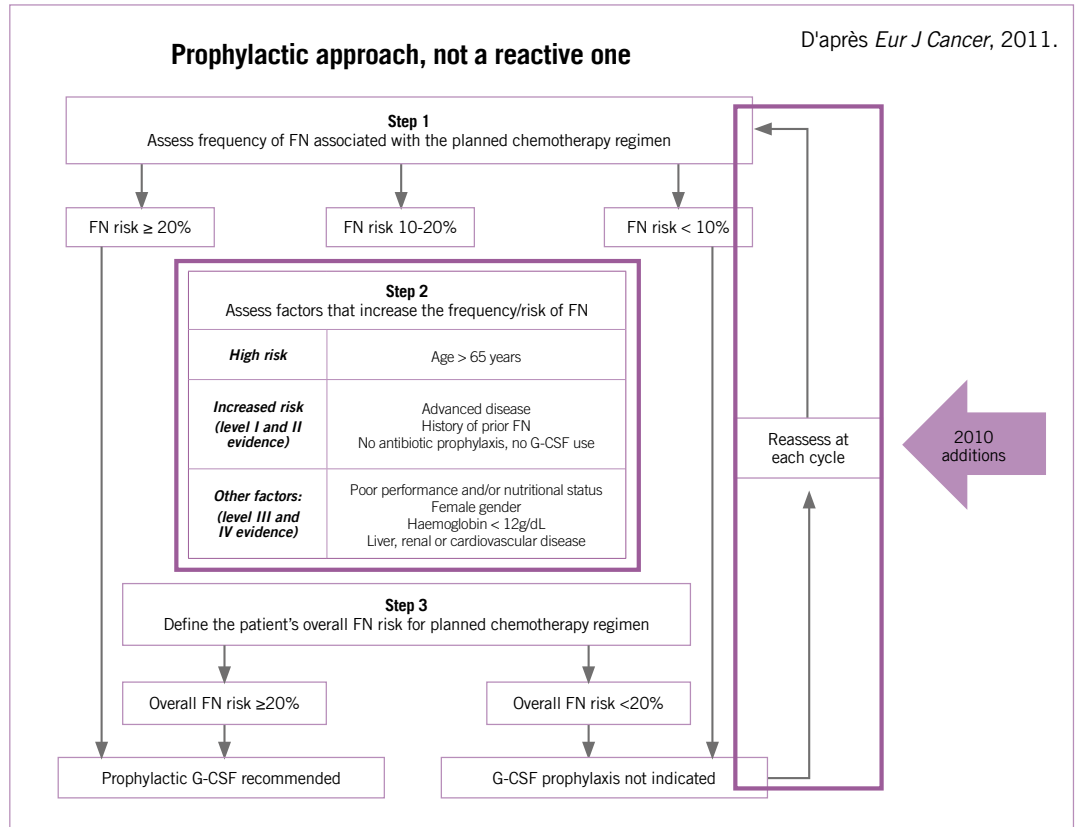
Figure 1 : Principaux effets indésirables des G-CSF (d'après HAS et AFSOS).

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DES G-CSF

- Douleurs osseuses, céphalées
- Biologie : hyperleucocytose à PNN et formes jeunes ; augmentation du CA 15-3, anomalies du bilan hépatique, hyperuricémie
- Allergies

- Toxicité pulmonaire si association bléomycine
- Splénomégalie, rupture de la rate
- Syndrome de détresse respiratoire
- Hémorragies alvéolaires
- Crise drépanocytaire
- SMD et LAM
- Vascularite, syndrome de Sweet
- Immunogénicité

Figure 2



Les auteurs présentent une liste élargie des protocoles de chimiothérapie considérés comme ayant un risque élevé ($\geq 20\%$) ou intermédiaire (10-20%) de NF. En pratique, lors des 4^{es} journées sur les référentiels

interrégionaux (Lyon, 19 et 20 décembre 2013), le groupe de travail NF a présenté les propositions de l'AFSOS et des RIR avec une conduite pratique en partie résumées dans les algorithmes suivants.

Figure 3

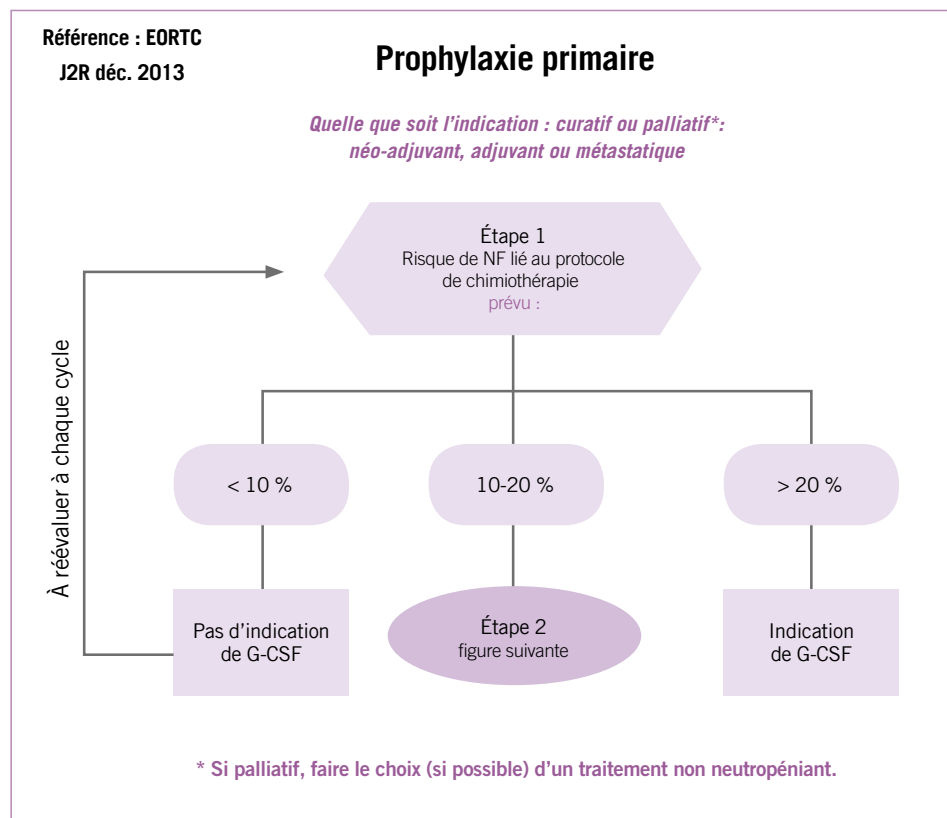


Figure 4

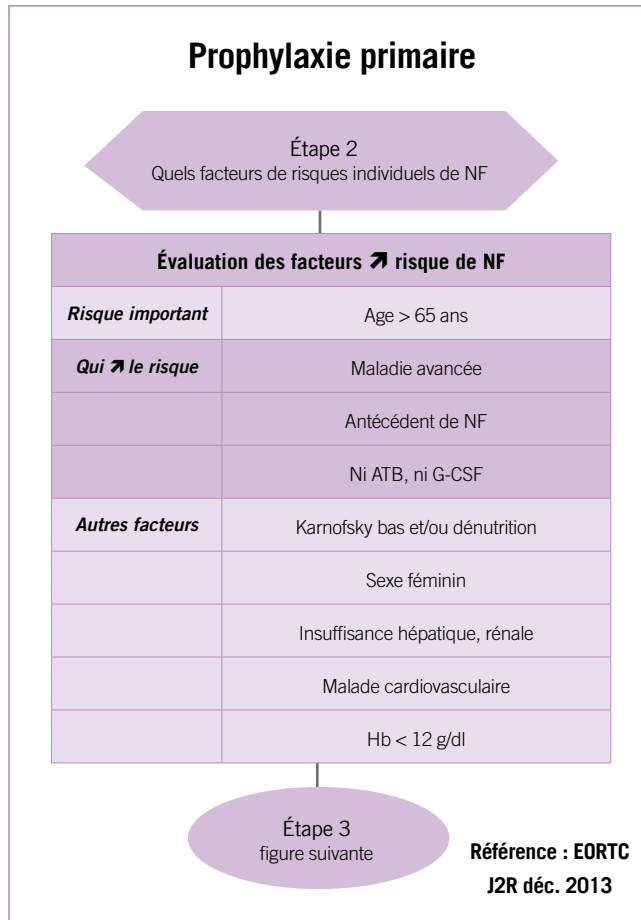


Figure 5

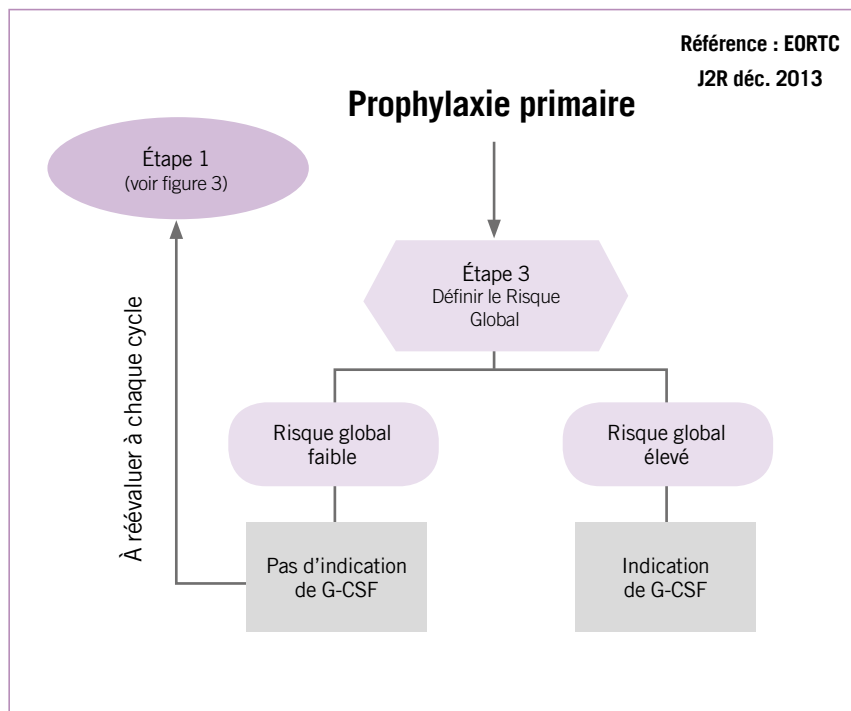


Figure 6

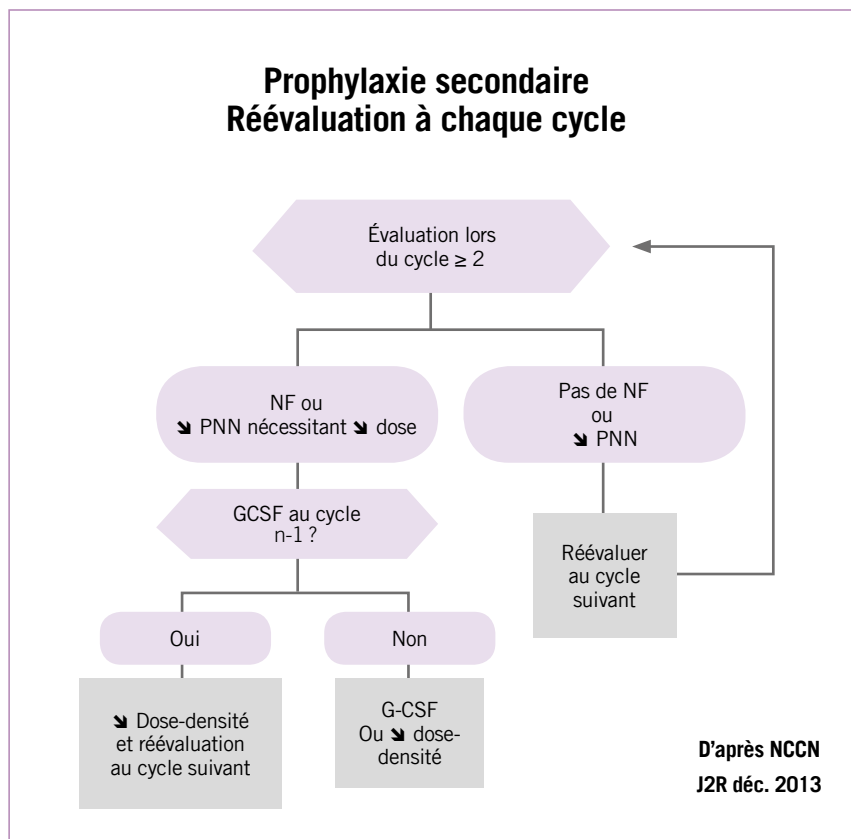


Tableau 4 :
D'après Klastersky J *et al.*
(2000) *J Clin Oncol*
18:3038–3051.

Protocole de chimiothérapie	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment d'apparition de la fièvre	3
Âge < 60 ans	2
L'addition des points donne un score total. Si le score total est ≥ 21, le patient neutropénique fébrile présente un risque réduit de complications sévères (< 10 %).	