



# Neutropénies fébriles (& G-CSF)

**Prise en charge de la Neutropénie Fébrile – 02/10/2021**

Avec la courtoisie du Laboratoire VIATRIS, d'après une présentation du Dr F. SCOTTE.



# OBJECTIFS DE LA RÉUNION

- Savoir reconnaître les patient(e)s à risque,
- Être capable de débiter la prise en charge et d'orienter rapidement le ou la patiente vers les URGENCES,
- Savoir quels Antibiotiques proposer en 1ere intention,

PROPRIÉTÉ DE LA CLINIQUE DU VAL D'OUEST



# SOMMAIRE

- Définition
- CAT
- Impacts de la neutropénie fébrile
- Bénéfices des G-CSF
- Recommandations
- Gaps cliniques et questions ouvertes:
  - Quel G-CSF pour quelle chimiothérapie ?
  - Quelle est la meilleure stratégie prophylactique ?
  - Germes et antibiothérapies ?
  - Données de vie réelle ?

## Définition





# DÉFINITION

- La neutropénie fébrile correspond à l'association
  - - d'une neutropénie (taux de leucocytes  $<1000/\text{mm}^3$  ou polynucléaires neutrophiles  $<500/\text{mm}^3$ ) avérée ou attendue dans les 48 prochaines heures,
  - - et d'une fièvre (température mesurée à  $38^\circ\text{C}$  à une heure d'intervalle ou une mesure au dessus de  $38,3^\circ\text{C}$ ).
- Grade 4 si  $\text{PN} < 500/\text{mm}^3$
- Grade 3: PN entre 1000 et  $500/\text{mm}^3$

PROPRIÉTÉ DE LA CLINIQUE DU VAL D'OUEST

# CONDUITE A TENIR

PROPRIÉTÉ DE LA CLINIQUE DU VAL D'OUEST



- **En cas de Fièvre  $\geq$  ou  $=$  à  $38^{\circ}3$  ou  $<$   $36^{\circ}C$**
- ❖ Faire pratiquer en URGENCE : NFS -Plaquettes au domicile et nous faxer les résultats,
- ❖ Contacter en Urgence votre MT ou SOS Médecin pour être examiné si possible,
- ❖ Après avis médical; débiter le traitement par ATB pendant 7 jours:
  - ❖ D'abord : AUGMENTIN (si pas de CI): 1gx3/j
  - ❖ Ensuite si mauvaise tolérance (Frissons, Tremblements, augmentation de la Fièvre): rajouter du Ciflox 500 mg x2/j pdt 5 jours,
  - ❖ En cas de mauvaise tolérance et/ou persistance de la Fièvre au delà de 48 h : nous contacter (TEL),



# CAT

- En semaine: nous appeler pour être hospitalisé(e) en Médecine
- En Week-end: Aller aux URGENCES les plus proches de son Domicile,
- Après cette prise en charge initiale aux URG, nous récupérons nos patient(e)s pour les hospitaliser en Médecine,

PROPRIÉTÉ DE LA CLINIQUE DU VAL D'OUEST



# Impacts de la neutropénie fébrile (NF)

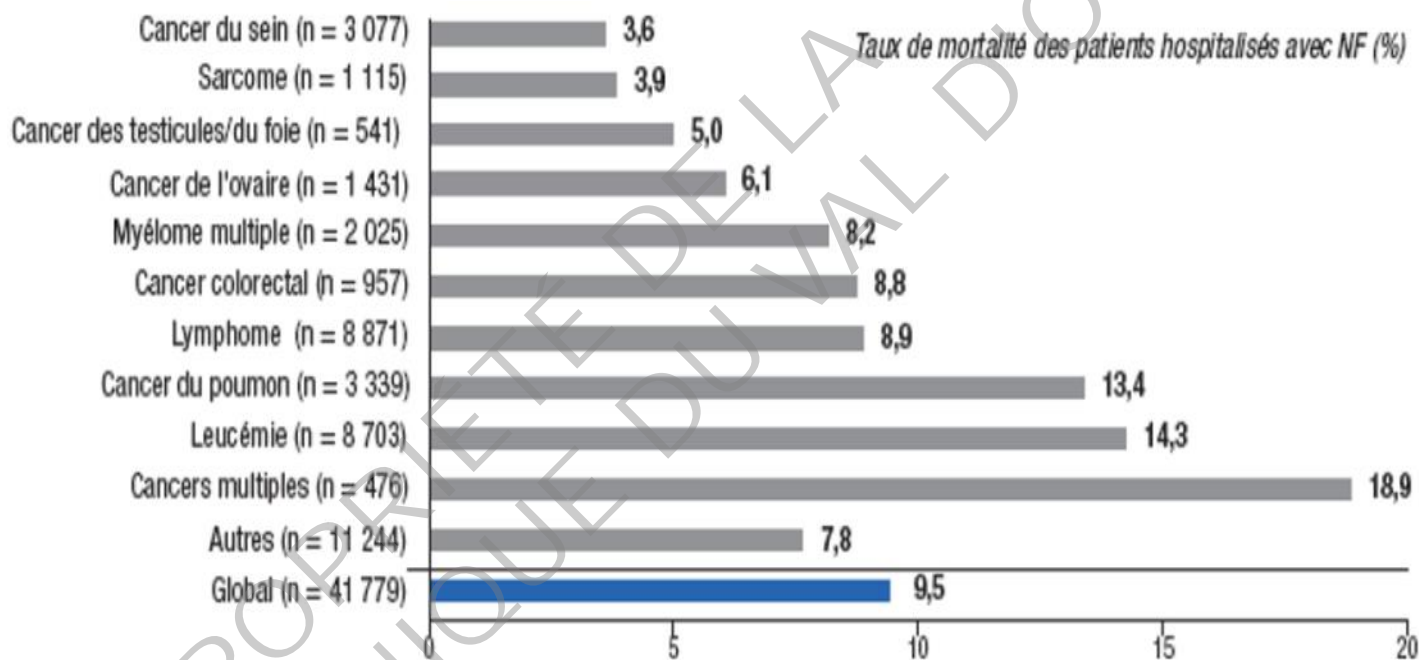




# Mortalité et morbidité par neutropénie fébrile (adulte)

Étude de cohorte longitudinale incluant 41779 patients adultes atteints de cancer provenant de 115 « médical centers » américains, hospitalisés avec une neutropénie fébrile entre 1995 et 2000.

Critères primaires d'évaluation : mortalité, durée de séjour, coût par épisode.





# Mortalité et morbidité par neutropénie fébrile (adulte)

Étude de cohorte longitudinale incluant 41779 patients adultes atteints de cancer provenant de 115 « medical centers » américains, hospitalisés avec une neutropénie fébrile entre 1995 et 2000.

Critères primaires d'évaluation : mortalité, durée de séjour, coût par épisode.

Mortalité selon les comorbidités :

- Insuffisance cardiaque : 23,9%
- Embolie pulmonaire : 24,6%
- Pathologie pulmonaire : 26,8%
- Pathologie hépatique : 28,2%
- Pathologie rénale : 30,2%
- Pathologie vasculaire cérébrale : 30,2%



## Neutropénie fébrile : registre national français 2010-2011 (données PMSI)

- 10 229 nouveaux patients diagnostiqués pour cancer ayant reçu une chimiothérapie hospitalisés pour neutropénie fébrile.
- Taux d'hospitalisation : 7,4%.
- Au total : 13 559 séjours avec DMS de  $6,3 \pm 8$  jours (médiane : 4 jours).
- Mortalité au total: 720 décès durant l'hospitalisation, soit une mortalité de 7%.
- Parmi les patients hospitalisés pour une NF, 14% avaient un diabète, 8% une insuffisance cardiaque, 34% une HTA et 41% au moins l'une de ces 3 comorbidités,

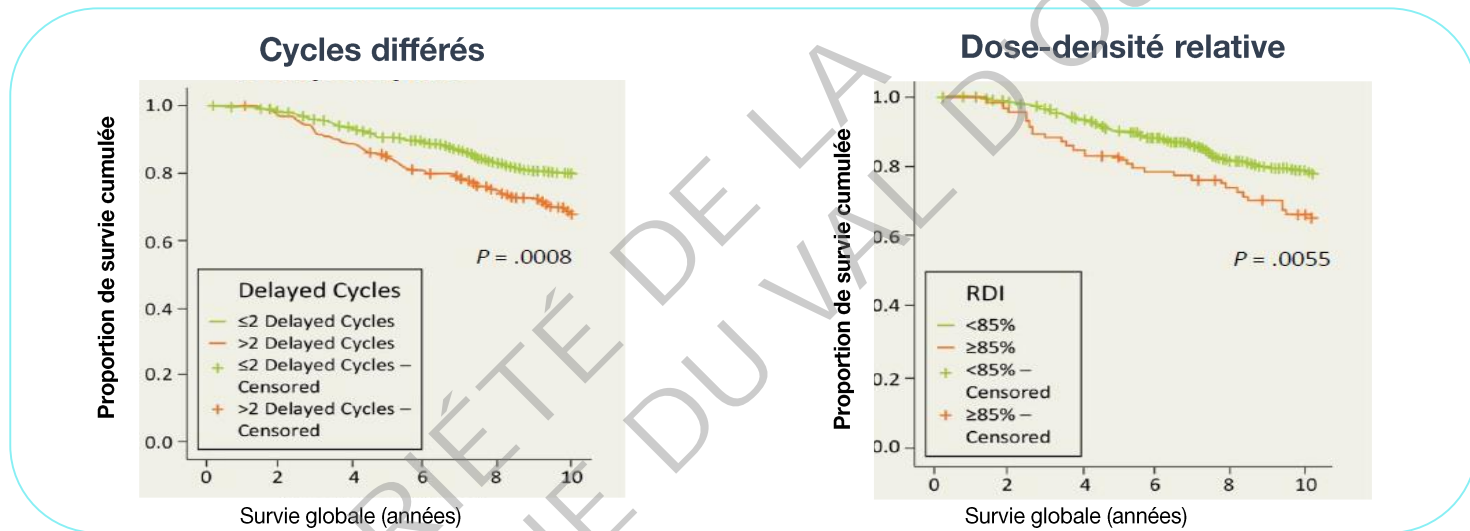
# Bénéfices des G-CSF





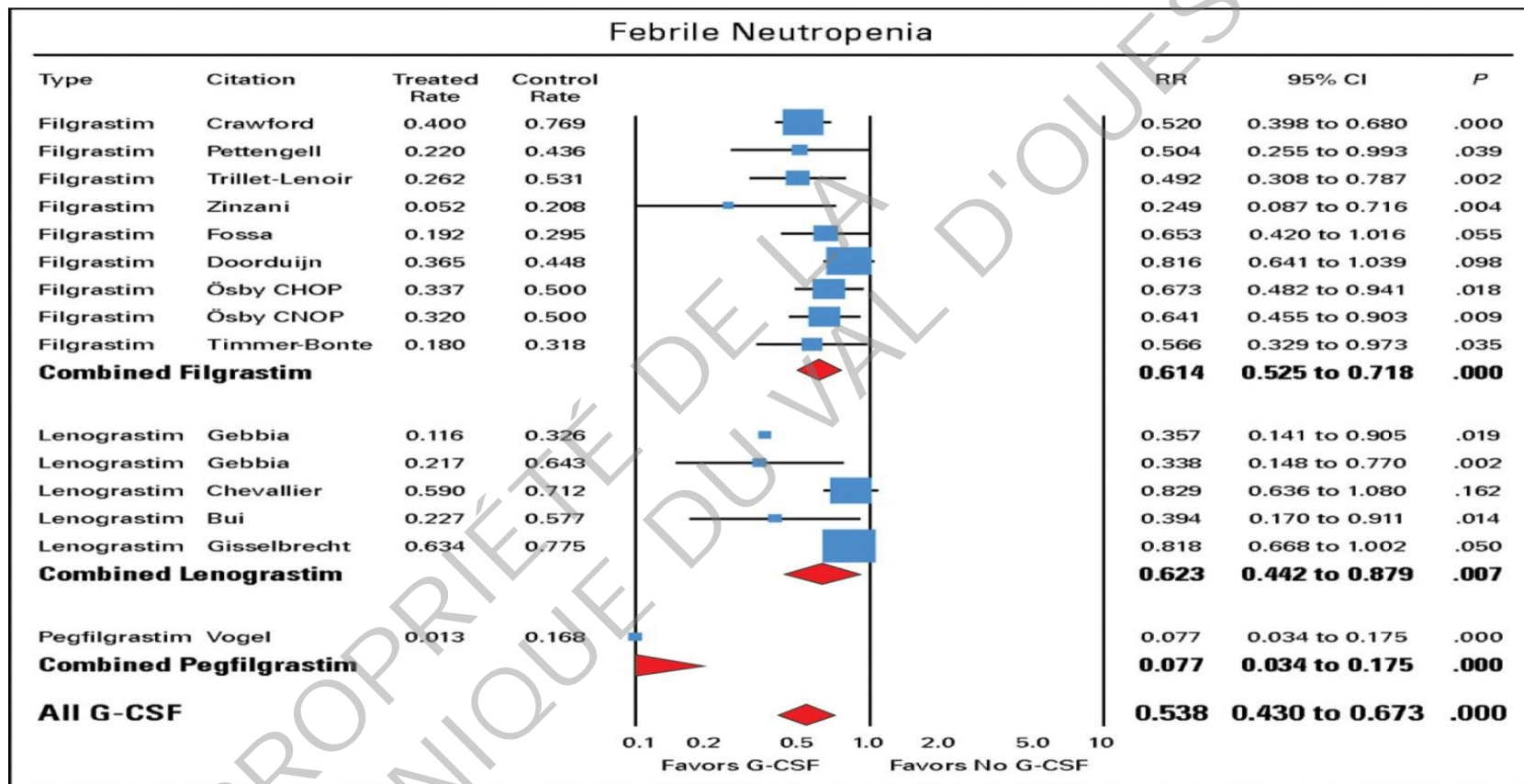
## Cancer du sein : les reports et réductions de dose de chimiothérapie impactent négativement la survie globale,

Analyse de cohorte rétrospective incluant 793 patients avec un cancer du sein localisé traités en situation adjuvante par une chimiothérapie à base d'anthracyclines sans taxanes.



Chirivella I *et al.* Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479-84.

# Efficacité des G-CSF sur la réduction des neutropénies fébriles

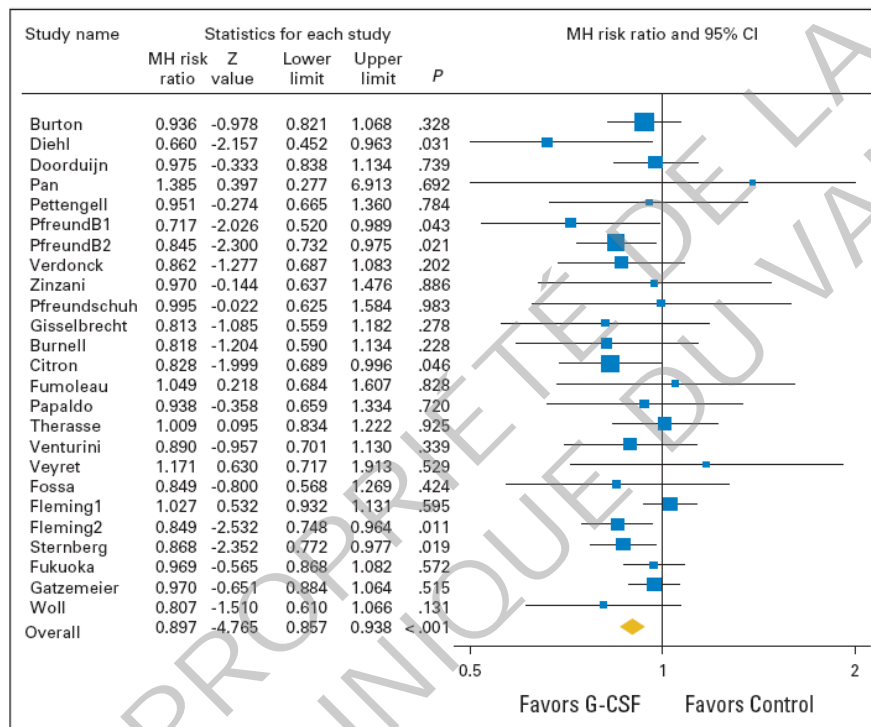


Kuderer NM *et al.* Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy : a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.



# La prophylaxie primaire par G-CSF réduit la mortalité toutes causes confondues

## Forest plot du risque relatif estimé (IC 95%) de la mortalité toutes causes confondues : G-CSF en prophylaxie primaire vs contrôle



Risque Relatif de la mortalité toutes causes confondues avec G-CSF :  
0,897  
(IC 95% : 0,857 – 0,938)  
p<0,001

Lyman GH *et al.* Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor : a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914-24.



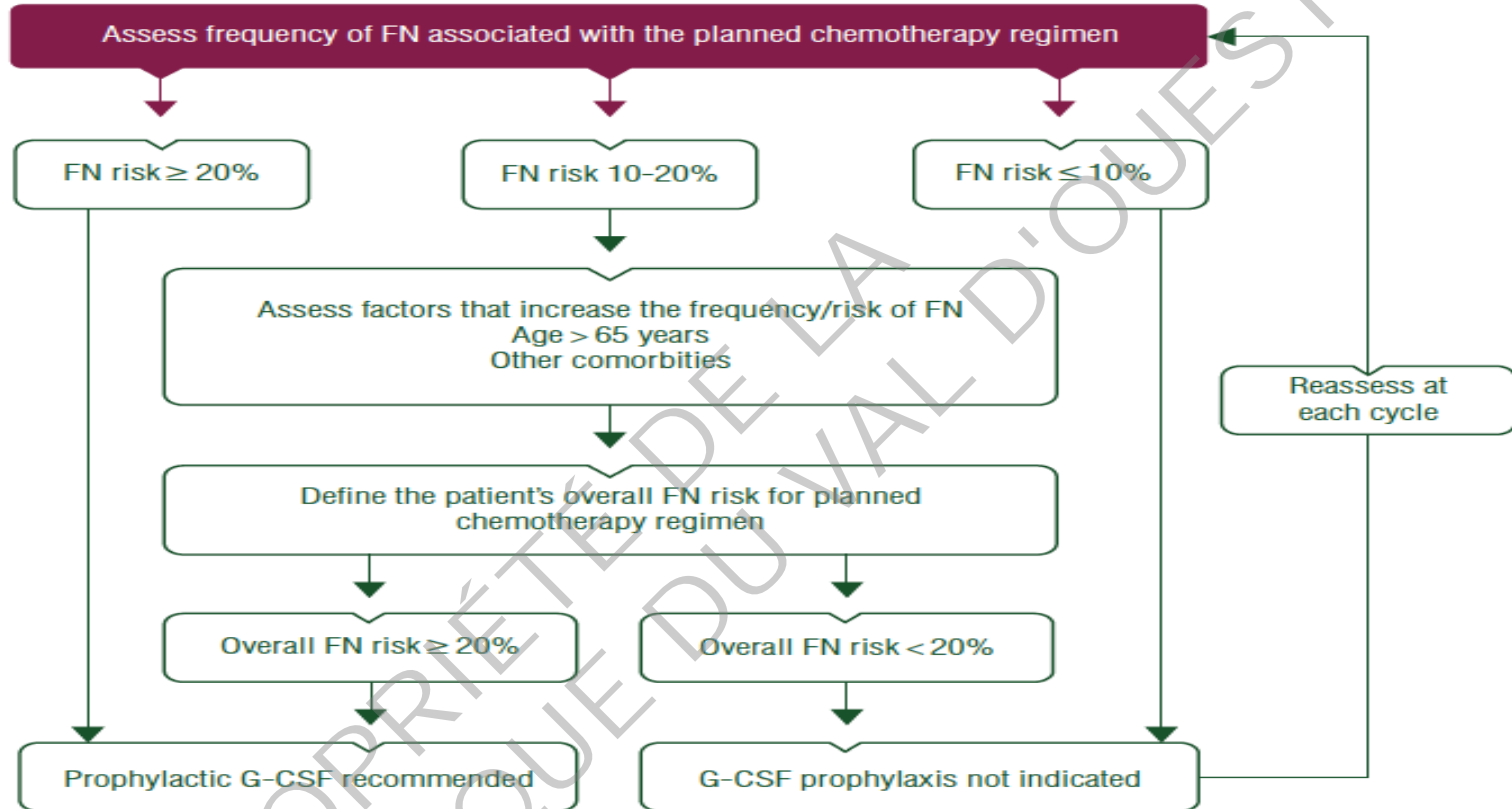
# Recommandations

PROPRIÉTÉ DE LA CLINIQUE DU VAL D'OUEST





# Guidelines ESMO 2016



Klastersky J *et al.* Management of febrile neutropaenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5) : v111–v118.



## Score MASCC

**Table 1. MASCC febrile neutropaenia risk index**

Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

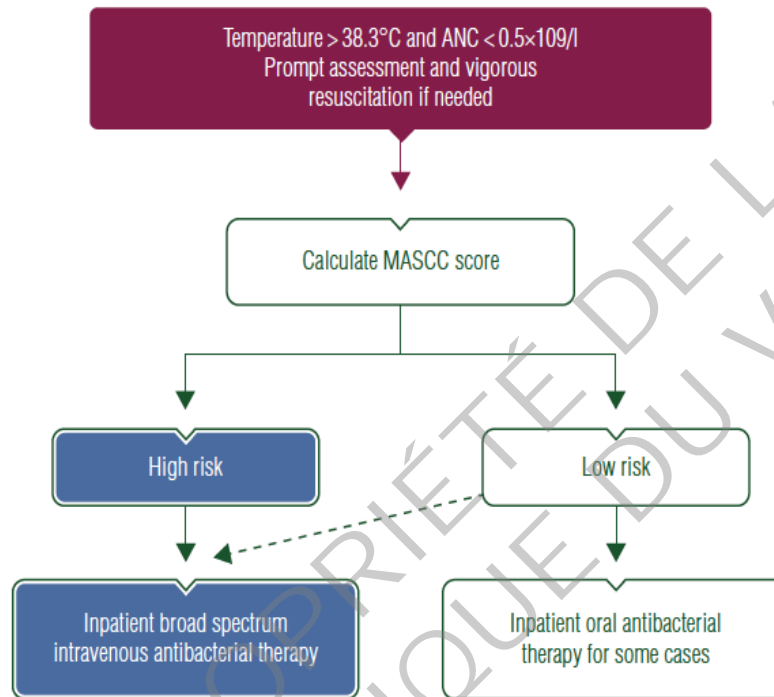
Patients with scores  $\geq 21$  are at low risk of complications. Points attributed to the variable 'burden of illness' are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26 [2]. Reprinted with permission. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.  
BP, blood pressure.

Klastersky J *et al.* Management of febrile neutropaenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5) : v111–v118.



# Guidelines ESMO 2016

## Prise en charge des neutropénies fébriles



**Table 3.** Key recommendations for the management of FN

- FN is observed in  $\pm 1\%$  of patients receiving ChT; it is associated with considerable morbidity (20%–30%) and mortality (10%)
- FN can be effectively prevented by the use of G-CSFs; it is recommended to use these agents in patients receiving chemotherapies with a  $>20\%$  risk of developing FN and in those having serious co-morbidities and/or aged  $>60$  years [I, A]
- Patients with FN should be assessed for the risk of complications using a validated predictive tool, such as the MASCC score [I, A]
- Patients with FN at a low risk of complications can often be treated with oral antibiotics and possibly as outpatients, if adequate follow-up is available [I, A]
- Patients with FN at a high risk of complications should be hospitalised and treated without delay with broad spectrum antibiotics; these patients should be closely monitored for instability (pre-shock) [I, A]

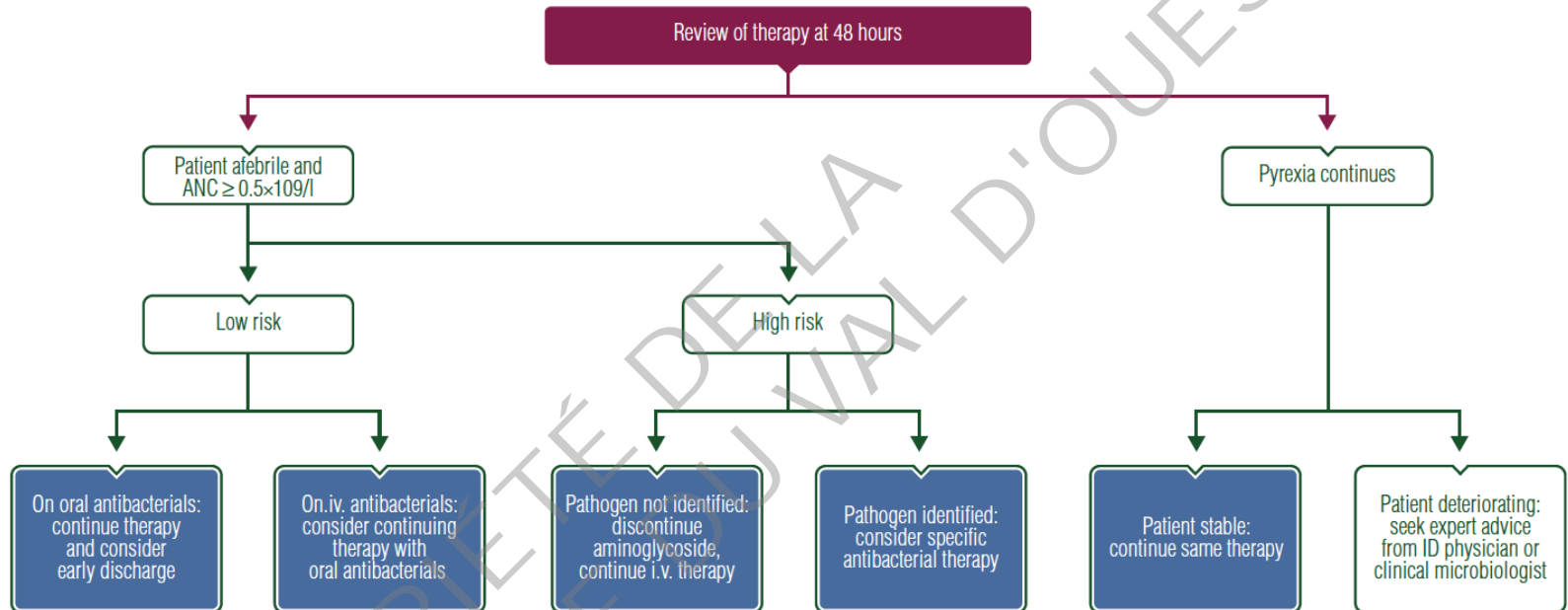
FN, febrile neutropaenia; ChT, chemotherapy; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

Klastersky J *et al.* Management of febrile neutropaenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5) : v111–v118./



# Guidelines ESMO 2016

## Après 48 heures ...



Klastersky J et al. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5) : v111–v118.



# Guidelines ASCO et IDSA 2018

## Facteurs d'évaluation du risque neutropénique (selon les caractéristiques des patients)

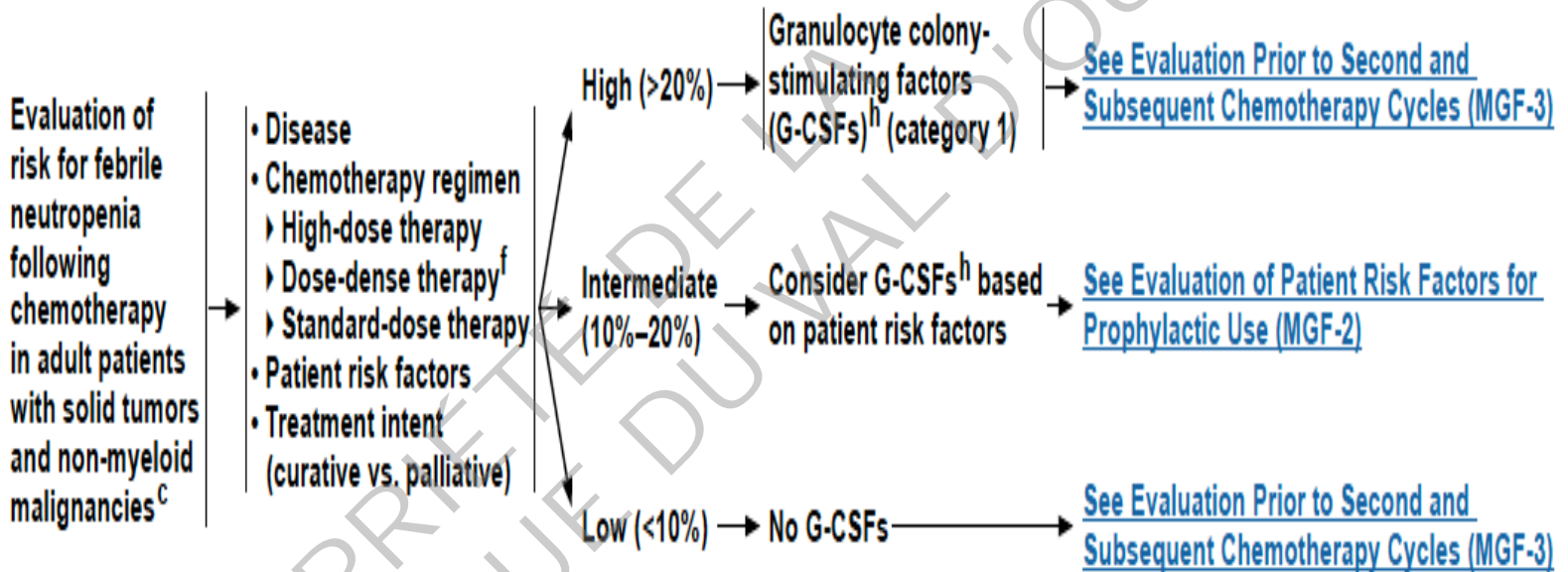
Factor	Effect on Risk
Advanced age	Risk increases if age $\geq$ 65 years <sup>17</sup>
Performance status	Risk increases if ECOG performance score $\geq$ 2 <sup>17</sup>
Nutritional status	Risk increases if albumin $<$ 35 g/L <sup>18,19</sup>
Prior FN episode	Risk in cycles 2-6 is four-fold greater if FN episode occurs in cycle 1 <sup>20</sup>
Comorbidities	FN odds increase by 27%, 67%, and 125% for one, two, or three or more comorbidities, respectively <sup>17,21</sup>

Taplitz RA et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression : ASCO and IDSA Clinical Practice Guidelines update. J Clin Oncol 2018;36(30) : 3043-3054.



# Guidelines NCCN 2020

## Prophylaxie primaire par G-CSF



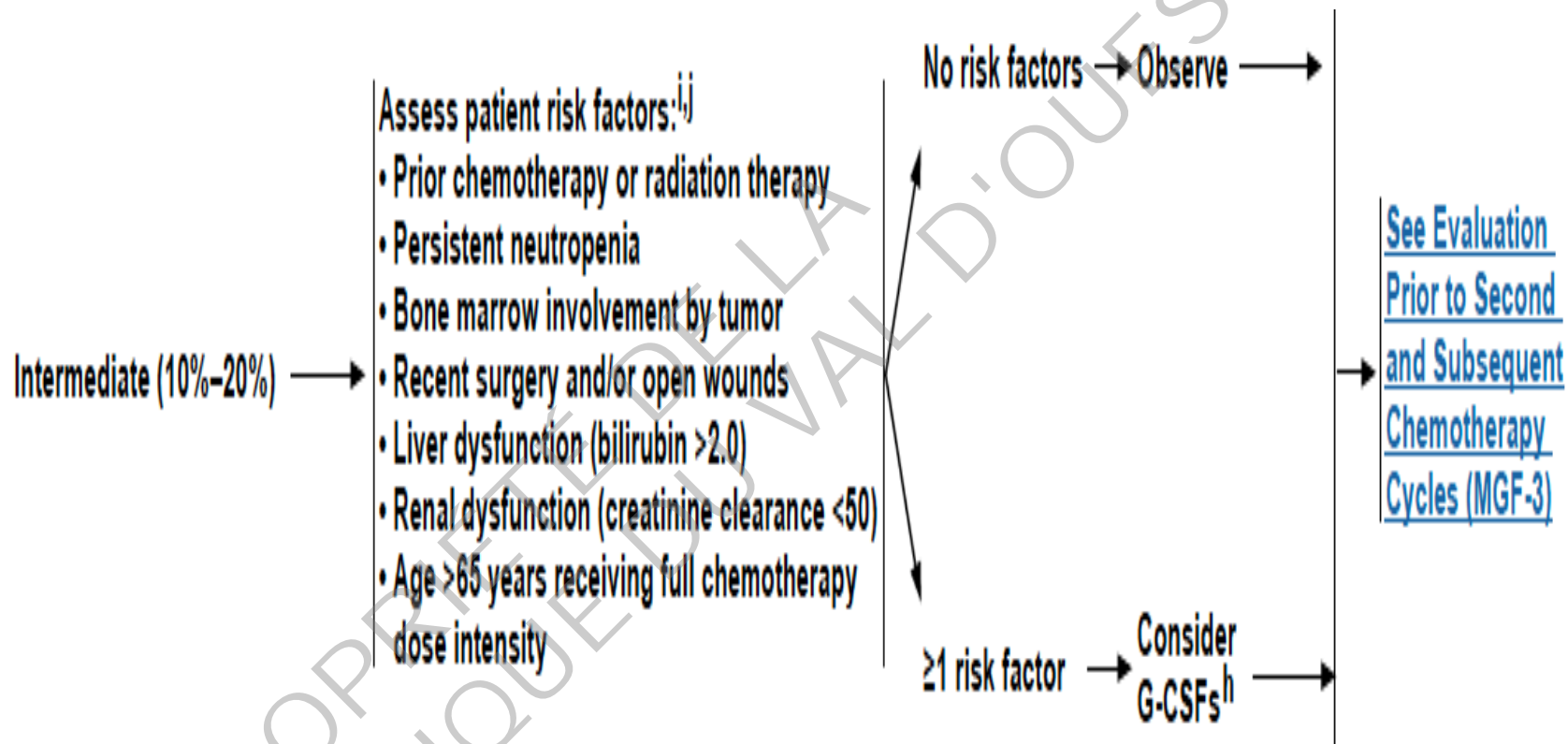
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Hematopoietic Growth Factors – Version 2.2020 – January 27, 2020

- consulté le 27 février 2020.



# Guidelines NCCN 2020

## Prophylaxie primaire par G-CSF



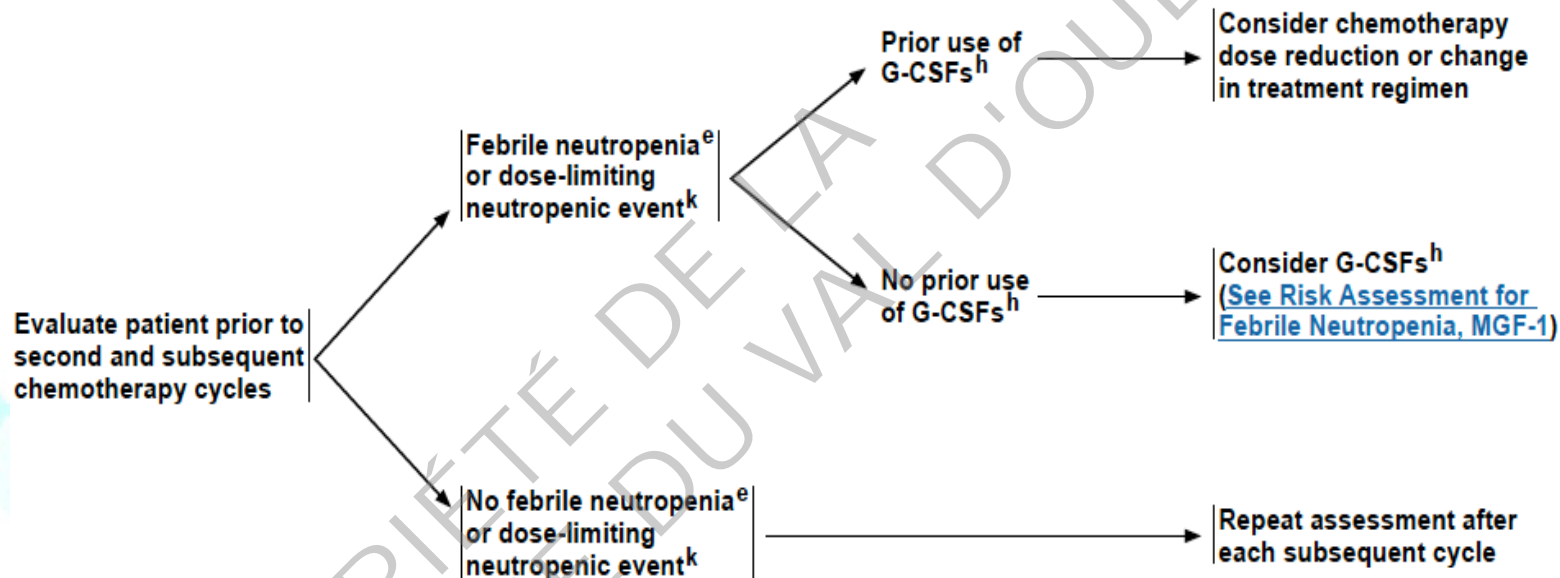
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Hematopoietic Growth Factors – Version 2.2020 – January 27, 2020

- consulté le 27 février 2020.



# Guidelines NCCN 2020

## Prophylaxie secondaire par G-CSF



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Hematopoietic Growth Factors – Version 2.2020 – January 27, 2020

- consulté le 27 février 2020.

# Gaps cliniques et questions ouvertes





# Référentiels AFSOS 2014

## Quel G-CSF pour quelle chimiothérapie ?

- Cures de chimiothérapie toutes les 2 à 4 semaines :
  - > **Filgrastim, lénograstim ou pegfilgrastim**
- Cures de chimiothérapie hebdomadaire :
  - > **En l'absence de littérature, pas de préconisation**

AFSOS : Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support – Prophylaxie de la neutropénie fébrile. 14/07/2014. [www.afsos.org](http://www.afsos.org). Consulté le 26 mars 2020

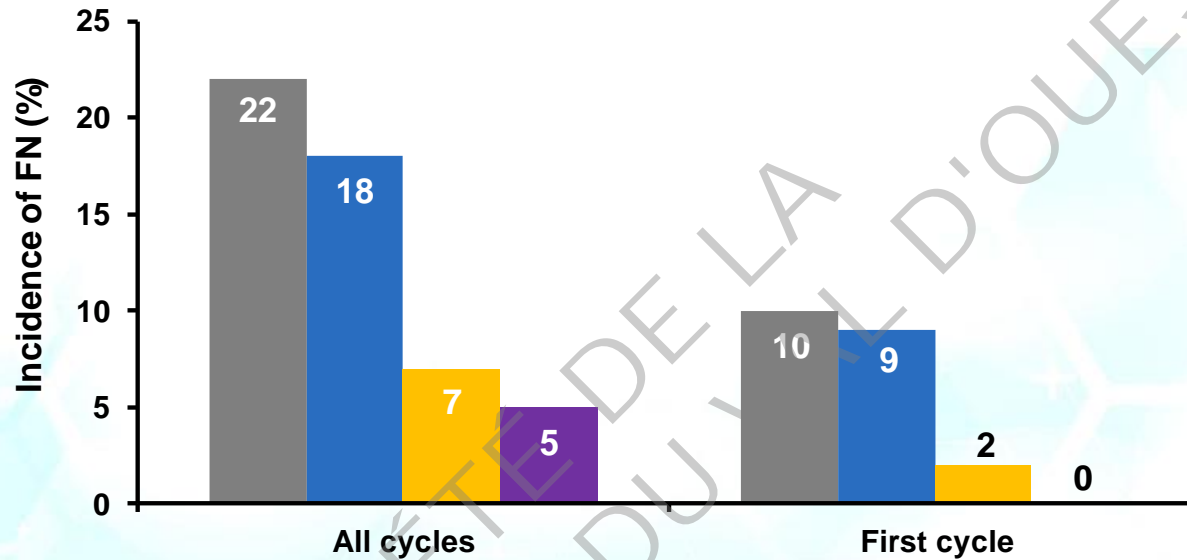


# Quelle est la meilleure stratégie prophylactique

- **Étude prospective, multicentrique incluant 1 256 patientes atteintes d'un cancer du sein traitées en situation néo-adjuvante par le protocole TAC**
  - Ciprofloxacine seule : n = 253
  - 6 jours de G-CSF : n = 377
  - Neulasta® seul : n = 305
  - Neulasta® + ciprofloxacine : n = 321
- **Critère principal : incidence de la NF**
- **Critères secondaires :**
  - Incidence de la neutropénie et autres toxicités hématologiques,
  - Infections,
  - Toxicités non-hématologiques,
  - Taux d'hospitalisation

Von Minckwitz G *et al.* Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19(2):292-8.

# Pegfilgrastim ( $\pm$ ciprofloxacine) est plus efficace que la ciprofloxacine seule ou un G-CSF de demi-vie courte quotidien pour prévenir la NF



Von Minckwitz G, *et al.* Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19(2):292-8.



## Quand débiter un traitement antimicrobien empirique chez les patients atteints de cancer ?

- Taux de PNN < **500/μl**
  - Ou < 1000/μl avec diminution prévue  $\leq$  **500/μl**
- Une seule prise de température orale > **38,3°C**
  - Ou **2 prises**  $\geq$  **38,0°C** dans les 12h
  - Ou une température  $\geq$  **38,0°C** pendant  $\geq$  **1 h**
- Absence de cause non infectieuse évidente
  - Réaction secondaire aux dérivés du sang, aux cytokines, à d'autres médicaments



# Pourquoi le traitement oral échoue-t-il parfois chez les patients avec une NF et à faible risque ?

Condition clinique/raison	Nombre de patients
Infection à bactérie multi-résistante, confirmée sur le plan microbiologique	11
Infection fongique invasive, cliniquement suspectée ou confirmée	8
Complications digestives et difficultés pour avaler	4
Altération de l'état général	4
Infection sur cathéter veineux central	3
Abcès profond des tissus mous	2
Endocardite	1
Inclus 2 fois dans l'étude	1
Maladie psychiatrique	1
Refus de prendre des antibiotiques par voie orale	1
Cause non spécifiée	2

Cherif H *et al.* The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91(2):215-22.

**Merci**  
**pour votre attention**