

# Prise en charge des neutropénies febriles du sujet âgé

*DIU Gériatrie Oncologie-Hématologie 2010*

*Pr Catherine Cordonnier  
Hématologie  
CHU Henri Mondor*

CC 7 Mai 2010

## Neutropénie febrile

### Définition de la NF:

**neutropénie** < 500 PNN/mm<sup>3</sup>, ou attendue comme telle dans les 48h )

+ **fièvre** (>38°3 une fois ou ≥ 38° x 2 à 8 h d'intervalle)

**Risque important de choc septique** en l'absence de traitement *Bodey 1966*

> Notion d'urgence thérapeutique et de traitement empirique *Schimpff 1972*

CC 7 Mai 2010

## Qu'ont apporté les modèles animaux?

L'animal rendu neutropénique....

- ✓ s'infecte plus vite et plus souvent
- ✓ avec des inoculum plus faibles
- ✓ a des foyers moins inflammatoires
- ✓ meurt plus souvent, même traité
- ✓ souvent à partir du tube digestif.....

CC 7 Mai 2010

## La translocation bactérienne est cause de bactériémie

Cause de BACTERIEMIE

**Bacilles à Gram –**

**Cocci à G+**

**Anaérobies**

EFFET BARRIERE de la flore anaérobie

CC 7 Mai 2010

## Risque d'infection chez le neutropénique Quelles stratégies pour l'éviter?

- ✓ Eviter la neutropénie: facteurs de croissance, greffes non myélo-ablatives...
- ✓ Traiter tôt et vite: Traitement « empirique »
- ✓ Faire les hypothèses les plus larges et les plus graves: large spectre, bactéricide
- ✓ Prévenir l'infection: ATB, éviter la colonisation ...

CC 7 Mai 2010

## Différentes populations

### ✓ Neutropénies courtes

Agranulocytoses médicamenteuses  
Tumeurs solides/chimio  
Lymphomes non agressifs, myélomes...

### ✓ Neutropénies longues

Leucémies aiguës: induction, consolidation  
Lymphomes agressifs  
Greffes de cellules souches hématopoïétiques

*Mais d'autres risques peuvent s'ajouter....*

CC 7 Mai 2010

## Neutropénie fébrile

### *Classification internationale*

*(Répartition dans les 1° épisodes de NF)*

Fièvre d'origine inconnue (60%)  
pas de foyer, pas de germe

Fièvre cliniquement documentée (10%)  
foyer(s) sans germe

Fièvre microbiologiquement documentée (30%)  
Germe pathogène, avec ou sans foyer

CC 7 Mai 2010

## Quels germes?

- ✓ Sur 100 épisodes, 30 sont documentés (presque toujours par Hc) :
  - 1/3 (10) BGN (E. coli, Klebsielle, Eb, Pyo)
  - 2/3 (20) CG+:
    - Staph coag neg +++
    - Streptocoques et « Nouveaux » G+
- ✓ Evolution des sensibilités:
  - Stable pour les aminosides
  - Evolutive et hétérogène pour les quinolones
  - Disparate pour les bétalactamines en fonction des centres. *Emergence de BLSE??*

CC 7 Mai 2010

## Facteurs de mauvais pronostic dans les neutropénies fébriles

- Foyer « majeur »: poumon, périnée, thrombophlébite septique, infection cutanée > 5 cm...) (*Eltling 1997*)
- Choc
- Nature du germe: Pyocyanique, Clostridium, et profil de sensibilité
- Statut de la maladie: poussée, rechute
- Retard ou inadéquation des ATB initiaux
- Sortie tardive d'aplasie

CC 7 Mai 2010

## Facteurs prédictifs des infections à streptocoques

3 études rétrospectives cas-témoins qui montrent que le risque « streptocoque » est associé à:

- PNN < 100/mm<sup>3</sup>
- Mucite
- Ara-C fortes doses (3g/m<sup>2</sup> x 2/j)
- Anti-H<sub>2</sub> ou anti-acides
- Prophylaxie par quinolone

*Kern 1990, Elting 1991, Bochud 1994*

CC 7 Mai 2010

## Comment sélectionner les patients pour une prise en charge en externe?

**Les critères du « MASCC » (1) *Klasterski et al., JCO 2000***

*MASCC: Multinational association for supportive care in cancer risk index*

Objectif: identifier les patients à faible risque de complications secondaires

Cohorte prospective de 756 pts

21 covariables (anamnestiques, prophylactiques, cliniques, biologiques, groupes Talcott I, II, III vs

IV...)

CC 7 Mai 2010

## Les critères du MASCC (2)

*Klasterski et al., JCO 2000*

### SCORE

Parametre	Valeur
Charge tumorale #0	5
Pas d'hypotension	5
Pas de BCO	4
Tumeur solide ou pas d'IF antérieure	4
Pas de déshydratation	3
Charge tumorale +/-	3
Inf communautaire	3
Age < 60 ans	2
<u>Total maximal</u>	<u>26</u>

CC 7 Mai 2010

## Les critères du MASCC (3)

*Klasterski et al., JCO 2000*

Un score de MASCC  $\geq 21$  prédit un faible risque

= absence de complication grave

Valeur prédictive positive : 91%

Spécificité: 68%

Sensibilité: 71%

**Mais!! Les critères du MASCC sont trop compliqués en pratique**

*L'age  $\geq 60$  ans reste de toute façon un facteur de risque pour les complications secondaires ++++*

CC 7 Mai 2010

## Neutropénie Fébrile: Comment construire la stratégie thérapeutique à partir de l'évaluation du risque ?

« Haut risque » et « Risque intermédiaire »: neutropénie  $> 7j$ , LA, lymphomes graves, greffe

-> **Prise en charge hospitalière complète**

« Bas risque »: neutropénie  $< 7j$ , tumeur solide, chimio non ou peu aplasiantes

-> **Prise en charge en externe IV: Cefotaxime, Ceftriaxone, pas d'aminoside, ou PO: Cipro-Augmentin, (Freifeld, Kern, NEJM 1999)**



Indications très limitées chez  $> 60$  ans !!

CC 7 Mai 2010

## Gestion des NF à bas risque en externe (1)

**Une certaine prudence tout de même !!**

Les 2 études Cipro-Augmentin (NEJM juillet 1999)  
valident la stratégie « ATB oraux » mais  
pas la stratégie de prise en charge en externe

**Les patients > 70 ans ne sont en principe pas  
concernés par les prises en charge en externe +++  
(sauf situation palliative)**

CC 7 Mai 2010

## Gestion des NF à bas risque en externe (2)

Les difficultés rencontrées:

Nécessité d'un tiers à domicile

Tolérance médiocre de l'ATB orale

Inégalité d'accès à des soins rapides

Implication difficile du médecin traitant

Risque d'hospitalisation en catastrophe

A éviter:

Prescription anticipée d'ATB

Absence d'examen clinique

CC 7 Mai 2010



## Neutropénies à haut risque Recommandations internationales

Adaptation de la stratégie choisie à:

l'épidémiologie locale +++

l'éventuel usage d'une prophylaxie  
(*décontamination, quinolones*)

CC 7 Mai 2010

## Neutropénies fébriles à haut risque Stratégie antibactérienne

MONOTHERAPIE par bétalactamine à fortes doses  
+++ (Reco Int.)

+ Aminosides: seulement si choc septique ou sepsis sévère

+ Glycopeptides dans certaines indications restreintes

Quelles molécules:

C3G: Cefotaxime (Ceftriaxone), Cefepime,  
Ceftazidime

Tazocilline, Imipenem

CC 7 Mai 2010

## Comment utiliser les principales classes d'antibiotiques dans les neutropénies fébriles

### β-lactamines

Amoxicilline (Clamoxyl ®)  
Amoxi/Ac. Clavulanique (Augmentin ®)  
Oxacilline (Bristopen ®)  
Cefotaxime (Claforan®)  
Ceftriaxone (Rocefine ®)  
Cefepime (Axepim ®)  
Ceftazidime (Fortum ®)  
Aztreonam (Azactam ®)  
Ticarilline (Ticarpen ®)  
Piperacilline (Piperilline ®)  
Pipera-Tazo (Tazocilline ®)  
Imipenem (Tienam ®)  
Meropeneme  
Ertapenem

CC 7 Mai 2010

### Aminosides

Gentamycine  
Nétramycine  
Amikacine

### Glycopeptides

Vancomycine  
Teicoplanine

### Quinolones

Ofloxacine (Oflocet ®)  
Pefloxacine (Peflacine ®)  
Norfloxacine (Noroxine ®)  
Ciprofloxacine (Ciflox ®)  
Levofloxacine (Tavanic ®)

## Pourquoi il ne faut plus donner d'aminosides dans les NF (1)

Pour: Large spectre  
Pouvoir bactéricide ELEVE et RAPIDE  
Effet bactéricide dose-dépendant  
Effet post-ATB prolongé  
Synergie avec β-lactamines et GP

Mais: Diffusion tissulaire  
Diffusion intracellulaire  
Toxicité rénale et auditive  
Mauvaise activité sur les anaérobies

**SURTOUT ...Aucun essai thérapeutique randomisé comparant β-lactamine A + aminoside vs β-lactamine A seule n'a montré d'avantage des aminosides sur la survie à l'aplasie**

CC 7 Mai 2010



**1st European Conference on Infection in Leukemia**

**Empirical antibacterial treatment - Aminoglycosides**

**For the working group: Lubos Drgona**

**Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France**



## Aminoglycosides (AG) Recommandations de l'ECIL

Une monothérapie est aussi efficace qu'une association AG +  
Betalactamine sur :

- La réponse globale (résolution de la fièvre sans modification de traitement)
- La réponse des infections à BGN
- La survie globale à l'aplasie
- La mortalité liée à l'infection

La bithérapie est plus toxique (rein et oreille) que la monothérapie

**Seule indication:** choc septique ou sepsis sévère

## Neutropénies fébriles à haut risque Glycopeptides (GP)

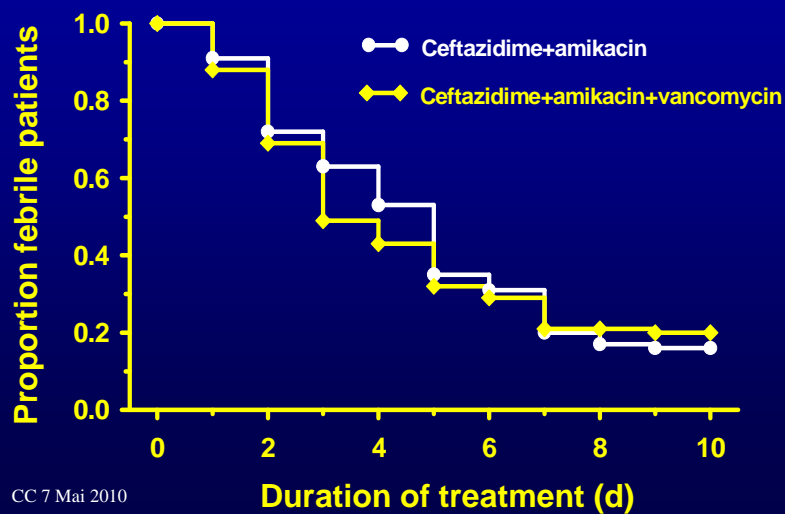
Les recos US de 1997 tentaient déjà de restreindre les indications de GP à des facteurs de risque précis

En pratique: 2 questions pour les NF:

- Indications en 1<sup>o</sup> intention (en association avec la betalactamine)
- Indications en 2<sup>o</sup> intention = persistante de la fièvre à 48-72h de la 1<sup>o</sup> ligne d'ATB

CC 7 Mai 2010

### Vanco or not Vanco en 1<sup>o</sup> intention pour le traitement des neutropénies fébriles



CC 7 Mai 2010

EORTC-IATCG, J Infect Dis, 1991; 163: 951-958

## Vanco or not Vanco pour fièvre persistante isolée sous ATB?

Cometta et al. CID Août 2003

763 patients traités par Tazocilline en 1<sup>o</sup> ligne

→ 165 avec fièvre persistante non documentée à 48-60h d'ATB (72% resteront des FOI)

→ Randomisés pour addition Placebo ou Vanco

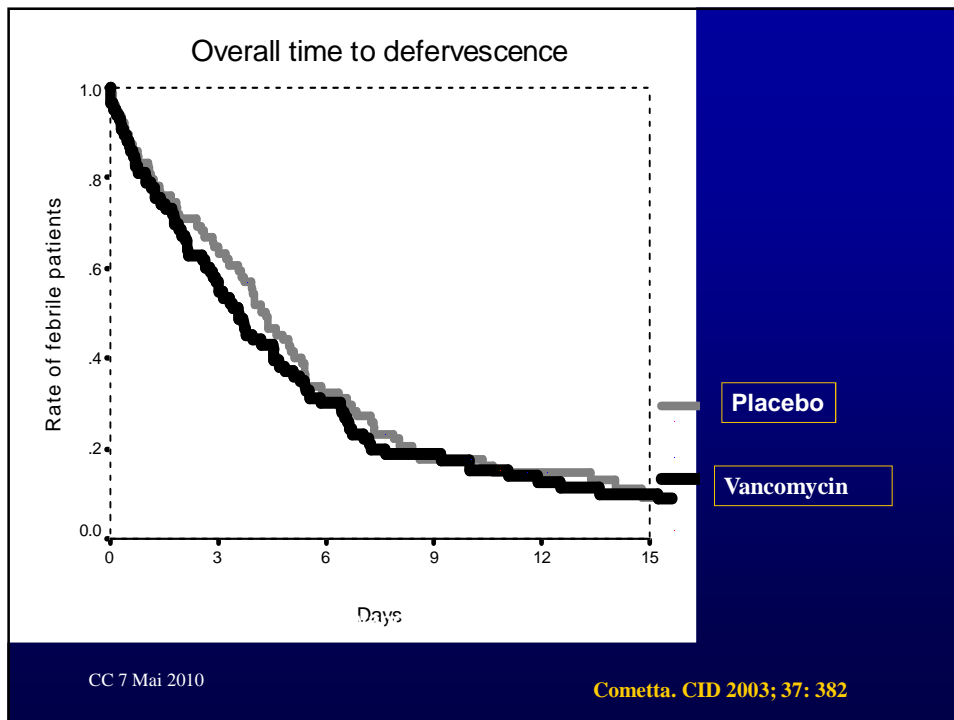
Même survie

Même taux de réponse

Même Nb de pts ayant nécessité de l'Ampho B

***Pas de bénéfice à l'administration de Vanco dans les fièvres isolées persistantes au 3<sup>e</sup> jour***

CC 7 Mai 2010



## CONCLUSION ECIL1



	Glycopeptide	CDC grading system
At onset of fever	Not recommended	I D
Persistent fever	Not recommended	I D
Known colonisation with MRSA	Recommended	III C
Hypotension or shock	Recommended	III C
Skin and soft tissue infections including cath-related infections	Recommended	III C

## Indications d'ablation du cathéter chez les patients neutropéniques *(Hughes et al CID 1997)*

### Sur critères cliniques

- réponse lente aux ATB
- tunnelite
- embolie septique +++
- épisodes d'hypo TA à la mobilisation du KT

### Sur critères microbiologiques

- Bacillus sp., C. jeikeium
- Mycobactéries
- P. aeruginosa et autres BGN « hospitaliers »
- Septicémie à Candida

*Y ajouter sans doute les staphylocoques dorés*

CC 7 Mai 2010

## Quelles particularités chez le patient âgé?

- Pas de littérature spécifique
- Haut risque de complications et mortalité
- Diminution de l'élimination des ATB (variabilité individuelle / Cl Créat)
- Plus grand risque de néphrotoxicité des aminoglycosides et des glycopeptides

→ Jamais d'aminosides

-> Si justification clinique d'une association:  
Bétalactamines + Quinolones adaptées à la fonction rénale

→ Restreindre les indications des glycopeptides

CC 7 Mai 2010

## Jusqu'à quand poursuivre l'antibiothérapie dans les neutropénies fébriles ?

Pas de foyer clinique (Hc + ou Hc neg)

- jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN > 500 ou PNN + Monos > 500/mm<sup>3</sup>) pour la bétalactamine

- le moins longtemps possible pour les aminosides et glycopeptides (arrêt à 48h en l'absence de documentation microbiologique pour les aminosides, éventuellement plus prolongée pour les glycopeptides)

Septicémie à *P aeruginosa* ou Gram neg multi R ou Foyer clinique  
« majeur »: poumon, cellulite cutanée, abcès profonds

15 j de traitement en tout

CC 7 Mai 2010

# INFECTION FONGIQUE ET NEUTROPENIE

CC 7 Mai 2010

## Risque d'IFI en onco-hématologie

Proportionnel surtout à:

1 – La durée de la neutropénie

2 – D'autres facteurs d'immunodépression (stéroïdes)

Allogreffes de CSH 5-20%

LAM (inductions ++) 2-15%

Autogreffes <2%

LAL <8%

Syndrômes lymphoprolifératifs < 5%

**Variable en fonction des critères Dg, du site, de la durée de suivi, des thérapeutiques**



## Le diagnostic d'infection fongique invasive est ...

- Difficile
- Souvent tardif
- Ce retard est préjudiciable au pronostic
- D'où le développement:
  - De mesures de prophylaxie dans des situations où le risques est élevé
  - De stratégies de traitement précoce
    - Ex: le traitement antifongique empirique

CC 7 Mai 2010

## Les bases historiques du traitement empirique antifongique chez les patients neutropéniques

Pizzo et al. 1982

- 50 pts, fébriles à 7 j d'ATB, 3 groupes
- Un peu plus d'IFI chez les patients ne recevant pas d'Ampho B

EORTC 1989

- 132 pts, fébriles à 4j d'ATB. Ampho B at random
- Moins de décès fongiques (6 vs 1;  $p = .056$ ) sous Ampho B
- Pas de différence de survie globale

Puis, beaucoup d'études comparatives comparant une drogue A à l'Ampho B, puis à l'AmBisome dans cette indication

CC 7 Mai 2010

## Le spectre des antifongiques

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posa	Candines
Candida	+	++/- *	+	+	+	+
Trichosporon	+/-	+	+/-	+/-	+/-	-
Cryptococcus	+	++/-	+	+	+	-
Aspergillus	+	-	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	-
Fusarium	+/-	-	-	+/-	+/-	-

CC 7 Mai 2010

\* *C. krusei*: R. *C. glabrata et tropicalis*: sensibilité dose-dépendante

## Comparaison d'une stratégie empirique et d'une stratégie pré-emptive antifongique chez des patients neutropéniques à haut-risque

L'étude *PREVERT* pour  
« **PRE**-emptif **V**ersus **EmpiR**ical **T**reatment »

**Objectif primaire:** Survie à l'épisode de neutropénie

**Objectifs secondaires:**

- incidence d'infection fongique prouvée et probable
- mortalité fongique
- coûts
- toxicité

CC 7 Mai 2010  
Cordonnier et al. *CID* 2009

## “Empiric vs. Pre-emptive Antifungal Therapy for High-Risk Febrile Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial” ou L'étude PREVERT

- Etude prospective multicentrique, ouverte, randomisée(1:1)
- Etude de non-inferiorité (< 8% difference en ITT et PP)
- Randomisation stratifiée par centre, induction vs consolidation, et prophylaxie antifongique
- IFI prouvées et probables définies selon critères EORTC-MSG
- Ag Galactomannan 2 fois/semaine (cut-off  $\geq 1.5\text{ng/mL}$ )
- Inclusion: Age  $\geq 18$  ans, neutropénie attendue  $\geq 10$  j
- Non inclusion: Allogreffe, ATCD d'infection fongique, intolérance aux polyènes

CC 7 Mai 2010

Cordonnier et al. CID 2009

## Empiric vs. Pre-emptive Antifungal Therapy for High-Risk Febrile Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

Randomisation au début de la chimio ( au + tard à J2 de fièvre sous ATB)

Stratégie appliquée de j4 à j14 de la fièvre

### **EMPIRIQUE**

ATF si fièvre persistante  
ou récurrente

### **PRE-EMPTIF**

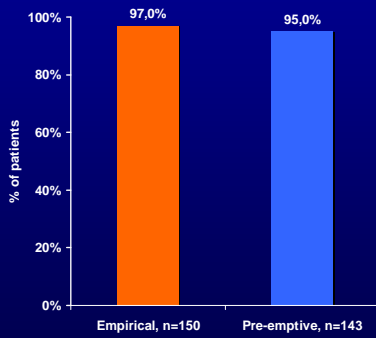
ATF seulement si: pneumopathie, choc,  
lésions cutanées, sinusite, abcès HS,  
mucite grade 4, colonisation Asp, OU 1  
Ag GM +

Dans les 2 groupes: Ampho B (1mg/kg/d) ou Ambisome (3mg/kg/d) en fonction de la clearance de la créatinine

CC 7 Mai 2010

## Empiric vs. Pre-emptive Antifungal Therapy for High-Risk Febrile Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

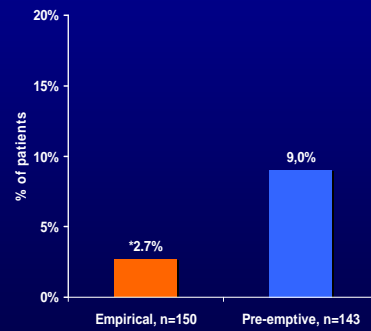
### Overall survival



p=ns

CC 7 Mai 2010

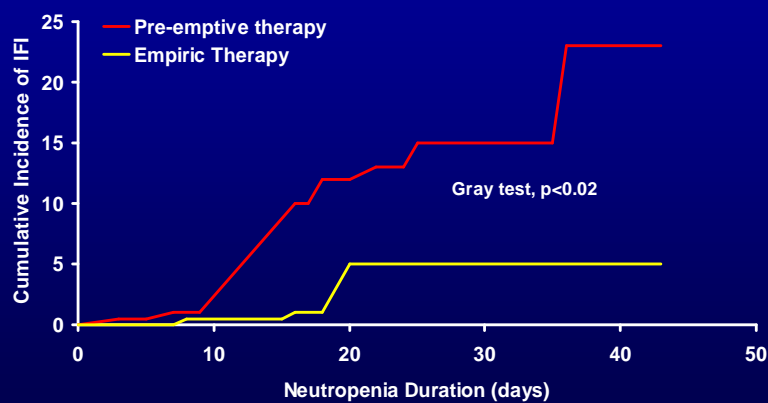
### Invasive fungal infections



\*p<0.02

Cordonnier et al. CID 2009

## Cumulative Incidence of Invasive Fungal Infection According to the Duration of Neutropenia (N=287)



CC 7 Mai 2010

Cordonnier et al. CID 2009

## PREVERT - Conclusions

- La stratégie pré-emptive n'a pas d'impact sur la survie à l'épisode fébrile par rapport à la stratégie empirique. Elle s'accompagne cependant d'une incidence significativement supérieure d'infection fongique
  - La plupart des infections fongiques surviennent au cours des inductions
- => Conserver la stratégie empirique pour les inductions (et consos prolongées), jusqu'à trouver la bonne approche pré-emptive  
=> Réserver la stratégie pré-emptive aux neutropénies < 14j

CC 7 Mai 2010

## Aspergillose invasive

Différents niveaux de preuve en fonction de critères cliniques, microbiologiques et radiologiques

Prouvée / Probable / Possible

*Critères internationaux EORTC-MSG, V2 2008*

Attention aux diagnostics radiologiques hatifs!!

Intérêt du suivi par Ag Galactomannane dans les neutropénies > 10 j

Intérêt non reconnu de la PCR pour le diagnostic

Tenter chaque fois que possible d'avoir l'isolement de la souche (LBA, crachats, prélèvement sinusien)

***Une infection filamenteuse peut en mimer une autre +++***

CC 7 Mai 2010

## Traitement de 1° ligne de l'aspergillose invasive Grading de l'ECIL 2007

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2 x 6 mg/kg D1 then 2 x 4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Amphotericin B	D I	
Ambisome	B I	dose 3 – 5 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
ABCD	D I	
Caspofungin	C III	
Itraconazole	C III	start with iv
Combination	D III	



CC 7 Mai 2010 *In the absence of data in 1st line, Posaconazole has not been graded*

## Traitement de 2° ligne (échec ou intolérance) de l'aspergillose invasive Grading de l'ECIL 2007

Agent	Grade	Comments
Ambisome	B III	no data in voriconazole failure
ABLC	B III	no data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	no data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole	B II	no data in voriconazole failure
Voriconazole	B II	if not used in 1st line
Combinations	CIII	caspo+ambisome or caspo+vorico



CC 7 Mai 2010

## Indication du G-CSF dans les neutropénies fébriles du sujet âgé

- Bénéfice sur l'obtention de la RC dans les LAM du sujet âgé en administration prophylactique (pas de bénéfice en survie)
- Pas d'essai spécifique chez le sujet âgé dans l'indication « traitement de la NF ou de l'infection documentée »
- Logique dans les infections graves cliniquement documentées (poumon, périnée, foyers cutanés extensifs)
- Logique dans les agranulocytoses médicamenteuses

CC 7 Mai 2010

## Les diapositives de l'ECIL 2009 sont disponibles sur les sites de.....

- ICHS +++
- European Leukemia Net (Group 15)
- EORTC
- EBMT

CC 7 Mai 2010



Plus de formation sur le thème  
« Infections ne onco-hématologie »

DIU GISCOH: « Soins complémentaires  
en Onco-Hématologie ».

Paris 11-Paris 12

Coordonnateurs: C Cordonnier et B Raynard

8 sessions d'Octobre à Juin

CC 7 Mai 2010