

# Prise en charge des neutropénies fébriles

DIU Hématologie Oncologie du Sujet âgé

Yosr HICHERI  
Service hématologie Clinique  
Hôpital Henri Mondor

# Plan

- Introduction
- Historique, modèles animaux
- Epidémiologie, Définitions
- Définition
- Que peut-on prévoir dans l'aplasie?
- Les grands principes de la prise en charge dans l'hypothèse bactérienne
- Spécificité des patients âgés
- Traitement empirique et « pré-emptif » antifongique chez les patients neutropéniques

# Introduction (1)

- Nombre croissant de patient âgés traités par chimiothérapie
  - Allongement de l'espérance de vie
  - Augmentation de la prévalence des cancers
  - Développement onco-gériatrie
- Nombre croissant de complications liées au traitement du cancer
  - Aplasie fébrile : **URGENCE MEDICALE**

## Introduction (2)

- Patients âgés recevant de la chimiothérapie sont les « moins » fragiles car déjà évalués avant chimiothérapie
  - Espérance de vie attendue en fonction de l'âge
  - Espérance de vie attendue en fonction du cancer et stade
    - Bénéfice si espérance de vie attendue > 5 ans
  - Co-morbidités
    - cœur, rein, état pulmonaire
    - compris les syndrome gériatriques
      - Malnutrition
      - Poly-médication
      - Social
      - Démence /dépression
      - Risque de chute
- Néanmoins le sujet âgé reste fragile

## Introduction (3)

- Chimiothérapie du sujet âgé
  - Complications plus fréquentes
    - Augmentation de la toxicité hématologique
      - Anémie, neutropénie
      - Risque de NF ++
    - Mucite
    - Toxicité rénale, cardiaque et neurologique

# Neutropénie fébrile

Risque important de choc septique en l'absence de traitement

*Bodey 1966*

→ Notion d'urgence thérapeutique et de traitement empirique

*Schimpff 1972*

Définition de la NF:

**neutropénie**  $< 500$  PNN/mm<sup>3</sup>, ou attendue comme telle dans les 48h )  
+ **fièvre** ( $\geq 38^{\circ}3$  une fois ou  $\geq 38^{\circ}$  x 2 à 8H d'intervalle)

# 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....

# Risque d'infection chez le neutropénique

## Quelles stratégies pour l'éviter?

- ✓ Éviter 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, bactéricidie
- ✓ Prévenir l'infection: ATB, éviter la colonisation ...



# Mortalité liée à la neutropénie fébriles (NF)

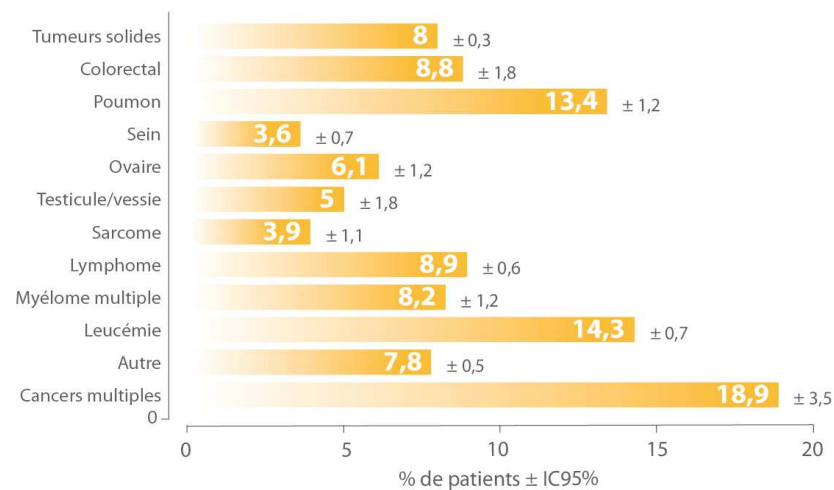
Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, *et al.* Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.

41 779 patients adultes atteints de cancer

55 276 hospitalisations avec NF

- Taux de mortalité pendant l'hospitalisation : 9,5 %

Taux de mortalité survenant au cours d'une hospitalisation pour NF selon le type de cancer <sup>(1)</sup>

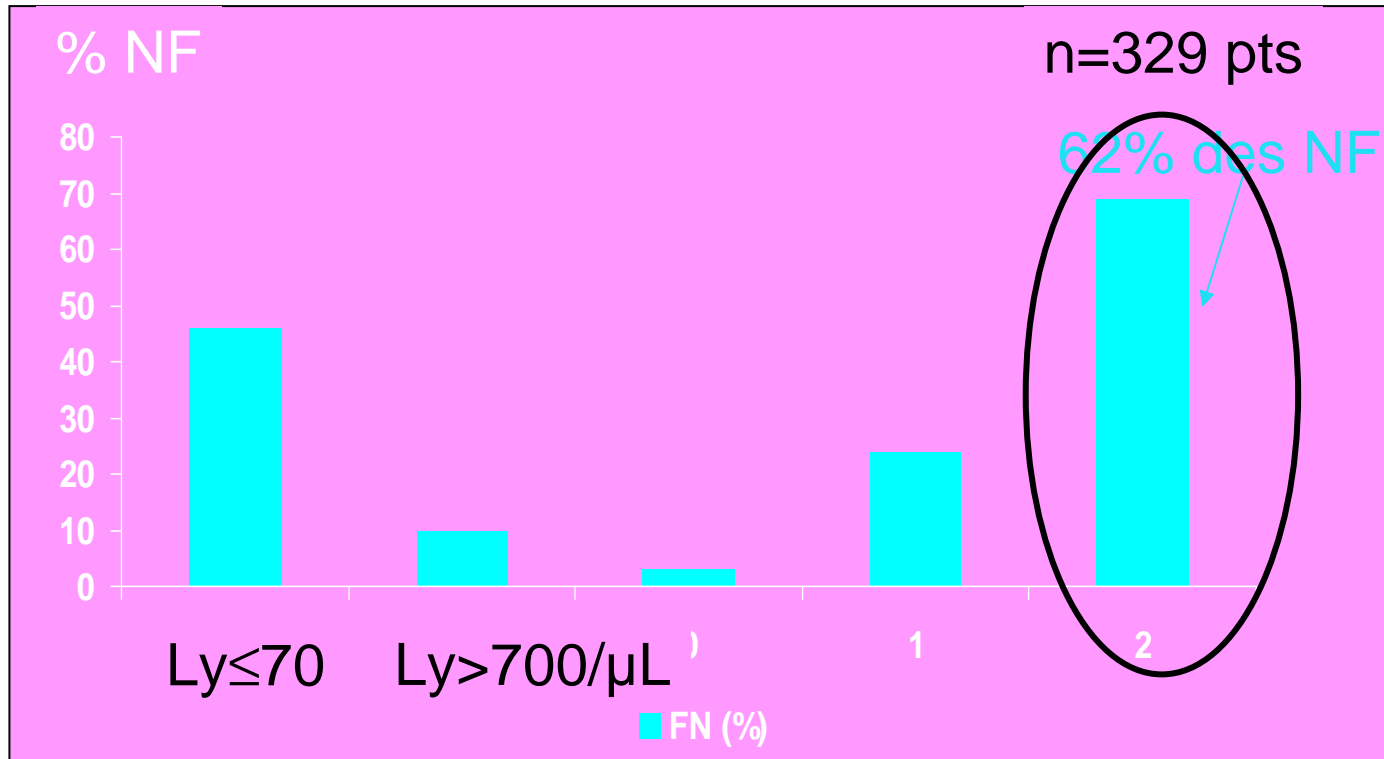


- Lyman GH, *Cancer* 2010 : **Risque de mortalité x 15** pour les pts présentant une NF par rapport aux pts sans NF

# Problème actuel : identifier les patients à risque de neutropénie fébrile ?

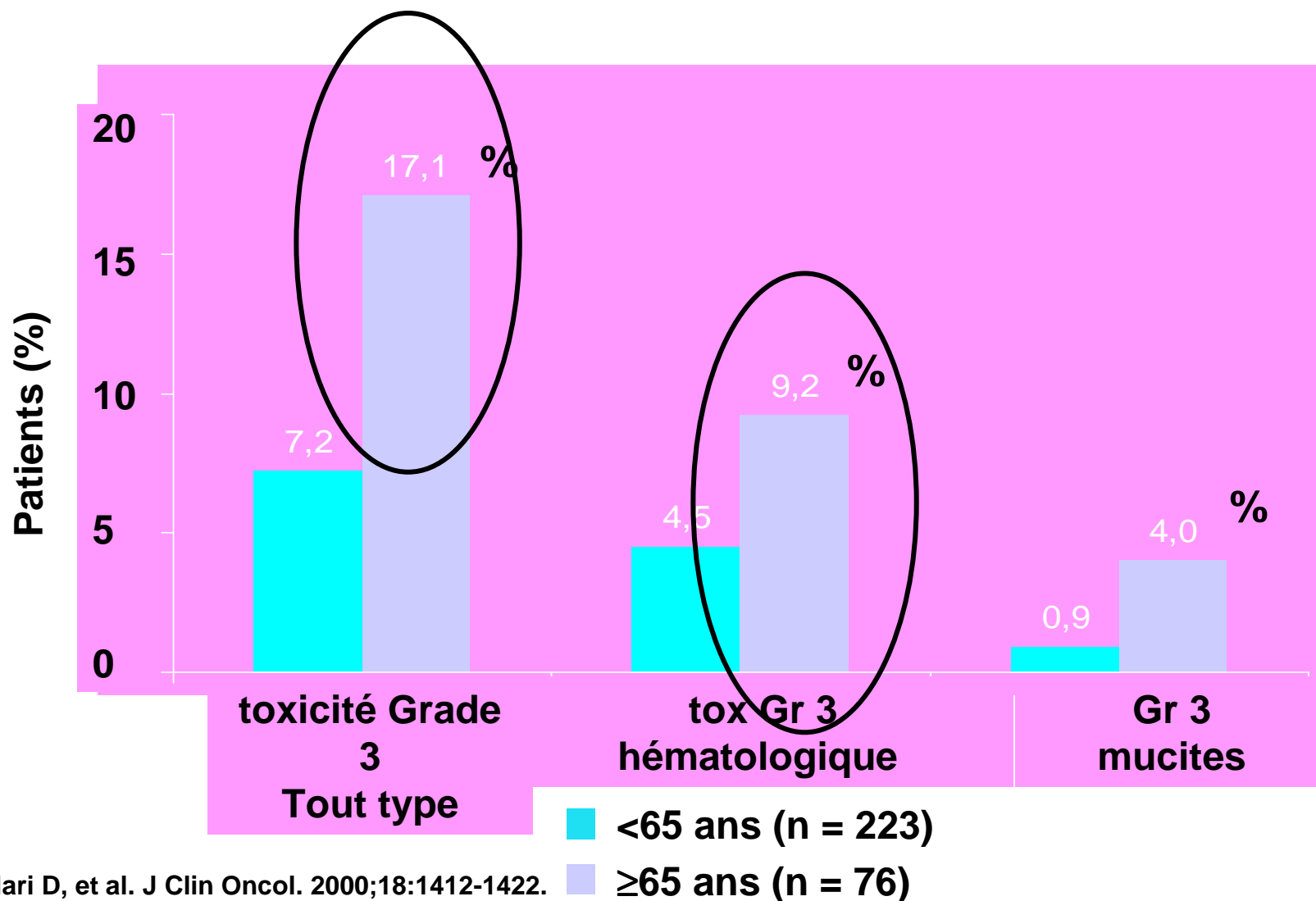
- Haut risque si: NF > 20%
  - nccn 2011 , EORTC 2011 liste des chimiothérapies à haut risque et risque intermédiaire
  - Risque intermédiaire : si NF entre 10 et 20%: **rôle des FdR individuels**
- **Quels sont les facteurs de risque individuels?**
  - Profondeur et durée de la neutropénie
  - Infection en cours
  - NF antérieure avec le même protocole
  - Myélosuppression sous jacente/associée
  - **Age ( > 65 ans) , PS, néoplasie sous jacente, nombre de lignes de chimiothérapie antérieures...**
  - Autres

# Lymphopénie et neutropénie fébrile

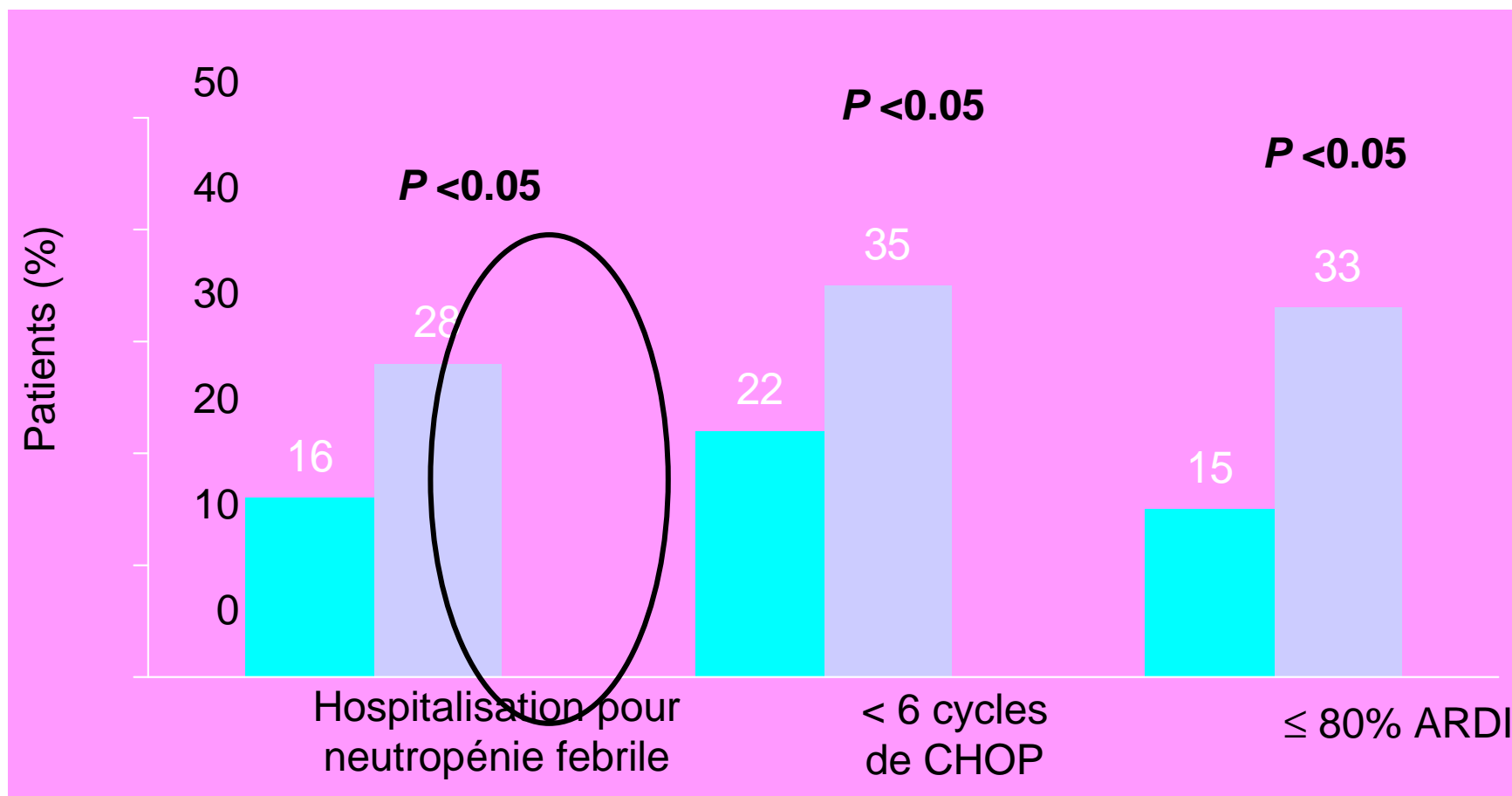


Ly ≤ 700/μL et/ou CT haut risque  
0: aucun des 2  
1: lymphopénie ou neutropénie  
2: lymphopénie et neutropénie

# La toxicité de la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein augmente avec l'âge



# Influence de l'âge sur le risque d'hospitalisation et la dose de CHOP délivrée dans les LNH



■ 18-64 ans (n = 287)

■ ≥65 ans (n = 290)

ARDI = average relative dose intensity

Morrison V, et al. Clin Lymphoma. 2001;2:47-56.

# Neutropénie fébrile

De la clinique à l'évaluation des risques ...

**Différentes populations**

**Différentes durées de neutropénie**

**Différentes profondeurs de neutropénie**

**= DIFFERENTS RISQUES**

# Différentes populations

*Schématiquement:*

## ✓ 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...*

# Qui sont les patients à risque de neutropénie fébrile (NF) ?

- **Facteurs de risque cliniques : variable selon la néoplasie ++**
  - (>60, >70): Evaluation gériatrique
  - PS
  - Stade clinique
  - Site des métastases
  - Maladie réfractaire
  - Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures
  - Type de chimiothérapie (myélosuppressive ou non)
  - ...

Facteurs de risque biologiques: variable selon la néoplasie ?

Neutropénie à la première cure  
Hb (J1 et nadir)  
Plaquette J1  
Lymphopénie J1, J5  
Monocytopénie J1  
Albuminémie (<35g/L)  
LDH (>N)  
béta 2 microglobuline  
Cytokines sériques (IL-6,IL-8,TNF)  
....



# Neutropénie fébrile

## *Classification internationale*

*(Répartition dans les 1<sup>o</sup> 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

# Facteurs de mauvais pronostic dans les neutropénies fébriles

- Foyer « majeur »: poumon, périnée, thrombophlébite septique, infectée > 5 cm...) (*Elting 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

# NF : prise en charge initiale(1)

- **Définition** : Fièvre  $\geq 38.3$  x 1 fois Ou  $\geq 38.0$  x 2 à 8h intervalle
- Et Neutropénie  $< 500$  PNN/mm<sup>3</sup> ou attendu  $< 500$ /mm<sup>3</sup> dans les 48h
  
- **Examen clinique initial avec notamment**
  - Peau
  - Poumon et sinus
  - Voie centrale
  - Digestif de la bouche à l'anus
  - Saturation , TA
  
- **Informations supplémentaires**
  - Co-morbidités
  - Date de la dernière cure de chimio
  - ATCD infectieux
  - Traitements en cours
  - Expositions (contage familiale , transfusions récentes, voyage, ..)
  
- **Examens biologiques ou radiologiques**
  - NFS, plaquettes, iono, urée, créat , BHC, hémostase, +/- lactates
  - RP

# NF : prise en charge initiale (2)

- Evaluation microbiologique
  - 2 sets d'hémoculture minimum ( 1 set = 2 flacons)
    - KTC, P ou KTC + P
  - ECBU
  - Sites spécifiques
    - Peau : aspirations , écouvillon, biopsies
    - Coproculture si diarrhée (clostridium)
    - Prélèvements virologiques
      - Bouche: si lésions ou vésicule
      - nasopharyngée si symptômes
    - Ag légionnelle et pneumocoques si infiltrat pulmonaire
    - Ag aspergillaire si neutropénie prolongée et haut risque
    - Discuter Fibroscopie + LBA en l'absence de réponse rapidement favorable aux AB

# NF : prise en charge initiale (3)

- L'antibiothérapie initiale dépend :
  - Du type de risque de NF
  - ATCD infectieux particuliers ou colonisations connues
    - Enterococcus vanco R
    - BLSE
    - SDMR
  - Site de l'infection
  - Epidémiologie du site
  - Dysfonction d'organe ( rein , foie)
  - ATCD allergiques
  - L'existence d'un traitement AB en cours

# La translocation bactérienne est cause de bactériémie

Cause de BACTERIEMIE

**Bacilles à Gram –**

**Cocci à G+**

**Anaérobies**

EFFET BARRIERE de la flore anaérobie

# 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+

- ✓ Évolution des sensibilités:

Stable pour les aminosides

Évolutive et centre-dépendant pour les quinolones

Centre-dépendant pour les bétalactamines

# 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-H2 ou anti-acides
- Prophylaxie par quinolone ou bactrim

*Kern 1990, Elting 1991, Bochud 1994*



**Facteurs pronostics de faible risque  
de complications**

*ou*

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

**Ex: Les critères du MASCC**

# 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...)

# Les critères du MASCC (2)

*Klasterski et al., JCO 2000*

Score MASCC (Multinational Association  
for Supportive Care in Cancer)

Statut de la maladie	Items	Points
Pas de signes	<b>Etat clinique</b>	
	Peu ou pas de symptômes	5
Peu de signes	Syptomes modérés	3
Signes modérés	<b>Pas d'hypotension</b> (TA > 90 mmHg)	5
Signe important	<b>Pas d'ATCD d'infection</b>	
Patient moribond	Fongique	4
	Pas de BPCO	4
	Pas de déshydratation	3
	Patient externe	3
	Age < 60 ans	2

**Patient faible risque : score MASCC  $\geq$  21**

# Les critères du MASCC (3)

*Klasterski et al., JCO 2000*

Un score de MASCC  $\geq 21$  prédit le faible risque  
= absence de complication grave

Valeur prédictive positive : 91%

Spécificité: 68%

Sensibilité: 71%

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

*A retenir:* *l'âge  $\geq 60$  ans reste de toute façon un facteur de risque pour les complications secondaires +++++*

# 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

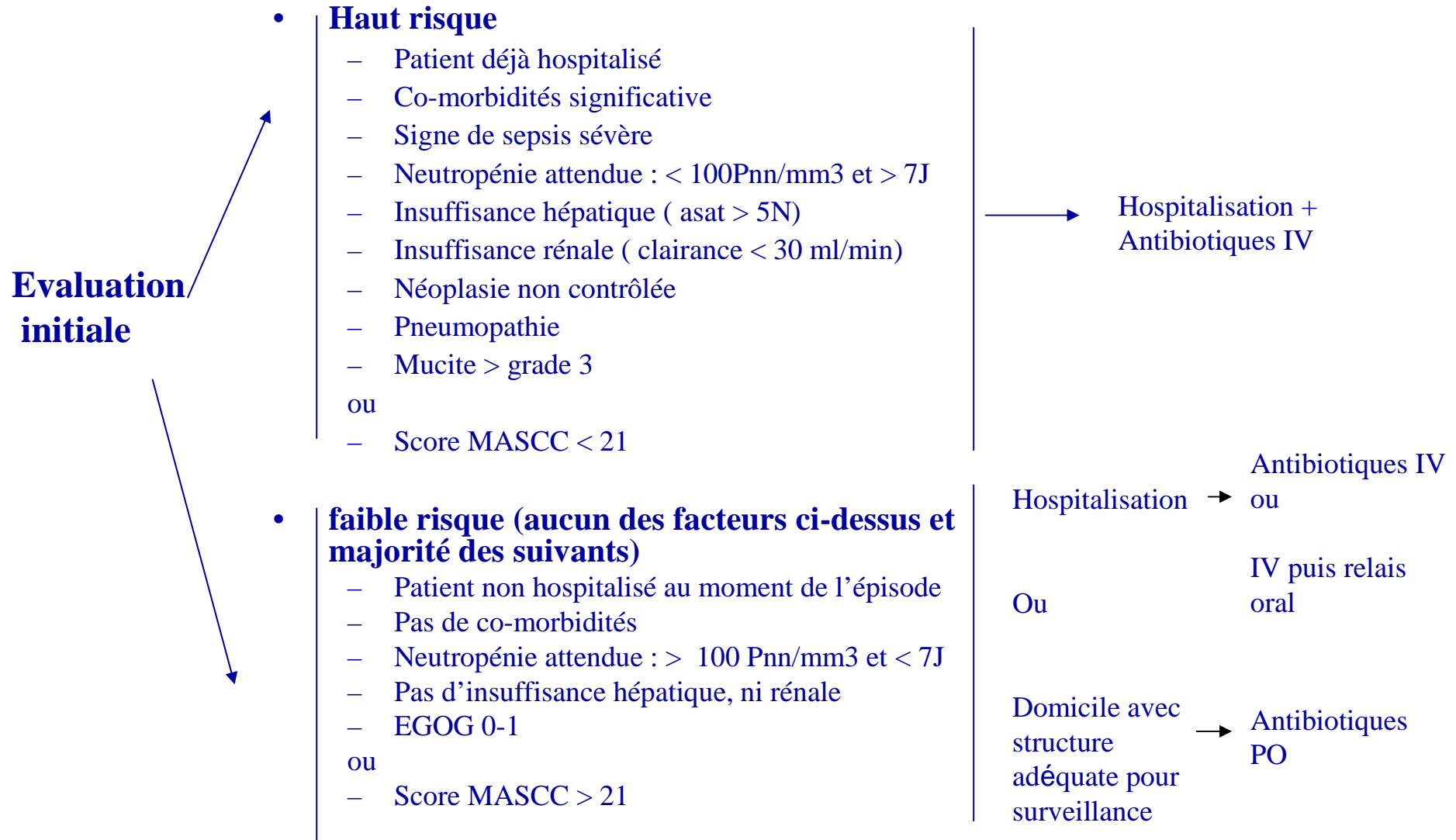
« Bas risque »:

neutropénie <7J: tumeur solide, chimio non ou peu aplasiantes

-> Prise en charge en externe IV: Cefotaxime, Ceftriaxone, pas d'aminoside, mais surtout PO: Cipro-Augmentin,

*(Freifeld, Kern, NEJM 1999)*

# Evaluation du risque pour les patients présentant une neutropénie fébrile



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

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

Un récent travail (Abstract ECCMID 2008, W Kern) montre que dans le NF à bas risque, Cipro+ Augmentin # Moxifloxacine

**Les patients > 60 ans ne sont pas concernés par les prises en charge en externe dans la neutropénie fébrile +++**

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

## Les difficultés rencontrées:

- Présence d'un tiers à domicile
- Tolérance médiocre de l'ATB orale
- Inégalité d'accès à des soins rapides
- Implication difficile du médecin traitant
- L'hospitalisation en catastrophe

## A éviter:

- Prescription anticipée d'ATB
- Absence d'examen clinique



# Neutropénies à haut risque

## Recommandations internationales

Adaptation de la stratégie choisie à:

l'épidémiologie locale +++

l'éventuel usage d'une prophylaxie

*(décontamination, quinolones)*

# Neutropénies fébriles à haut risque Stratégie antibactérienne

MONOTHERAPIE par bétalactamine à fortes doses +++  
(Reco IDSA, ECIL)

+ Aminosides: seulement si choc septique ou sepsis sévère

Quelles molécules:

C3G: Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefepime, Ceftazidime,  
Cefpirome

Tazocilline, Imipenem

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

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

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

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

# Recommandations de l'ECIL

- Pas d'aminosides dans les situations standard de NF (même neutropénies prolongées)
- Indications limitées aux chocs septiques et sepsis sévères, uniquement sur les 48 premières heures



# Neutropénies fébriles à haut risque

## Indications des glycopeptides

*Recommandations de l'IDSA 1997*

### 1) 1° intention

- **Centres ayant des bactériémies fulminantes à G+ (streptocoques)**
- **Colonisation pneumocoque péni R et staphylocoque méti R**
- **Infection patente du cathéter**
- **Mucite sévère**
- **Prophylaxie par quinolones**
- **Hypotension, choc**

### 2) 2° intention: Fièvre persistante après 72h d'ATB

# Est-il utile d'administrer de la vancomycine pour fièvre persistante seule 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

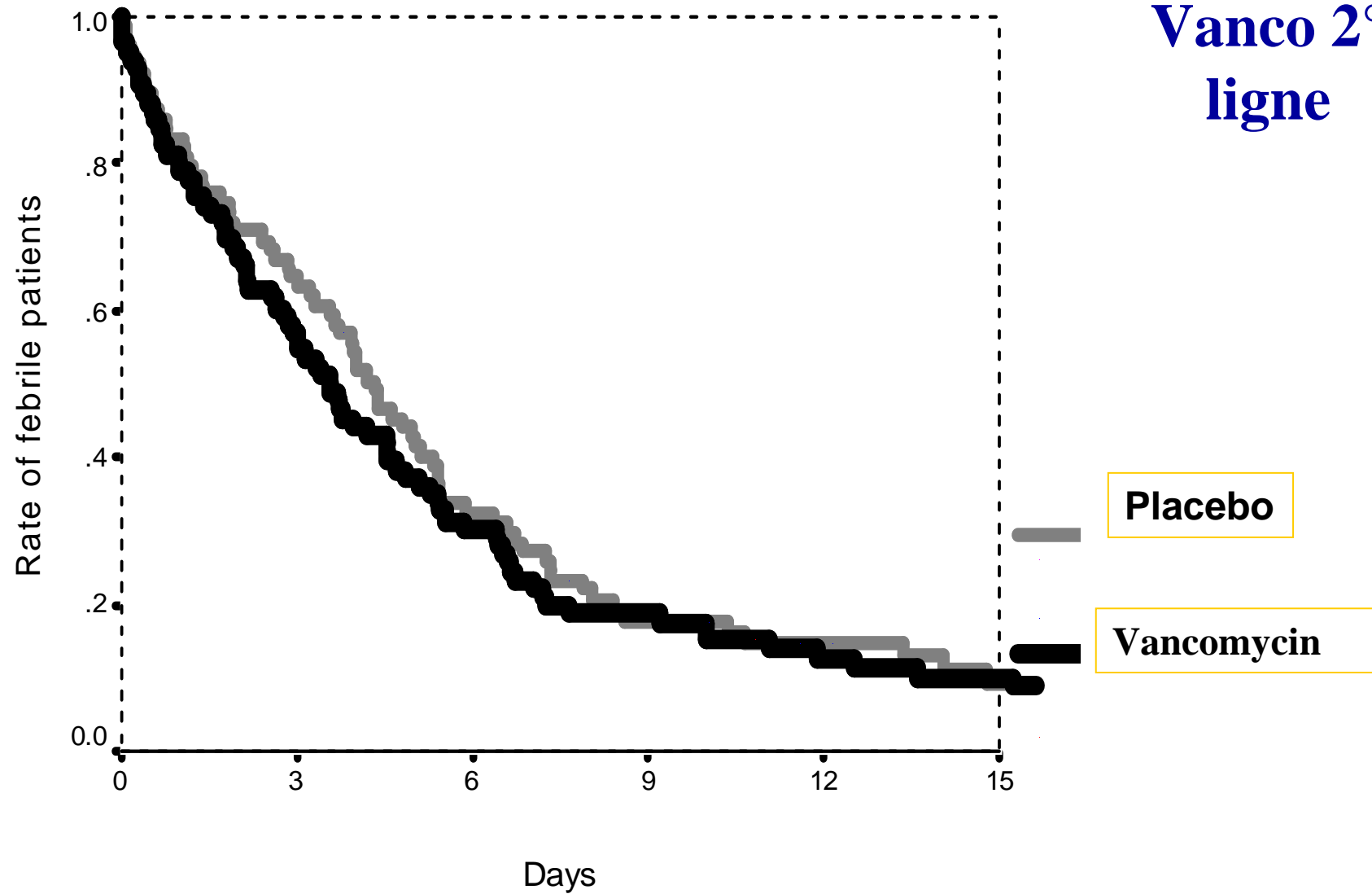
Même taux de réponse

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>o</sup> jour*

## Overall time to defervescence

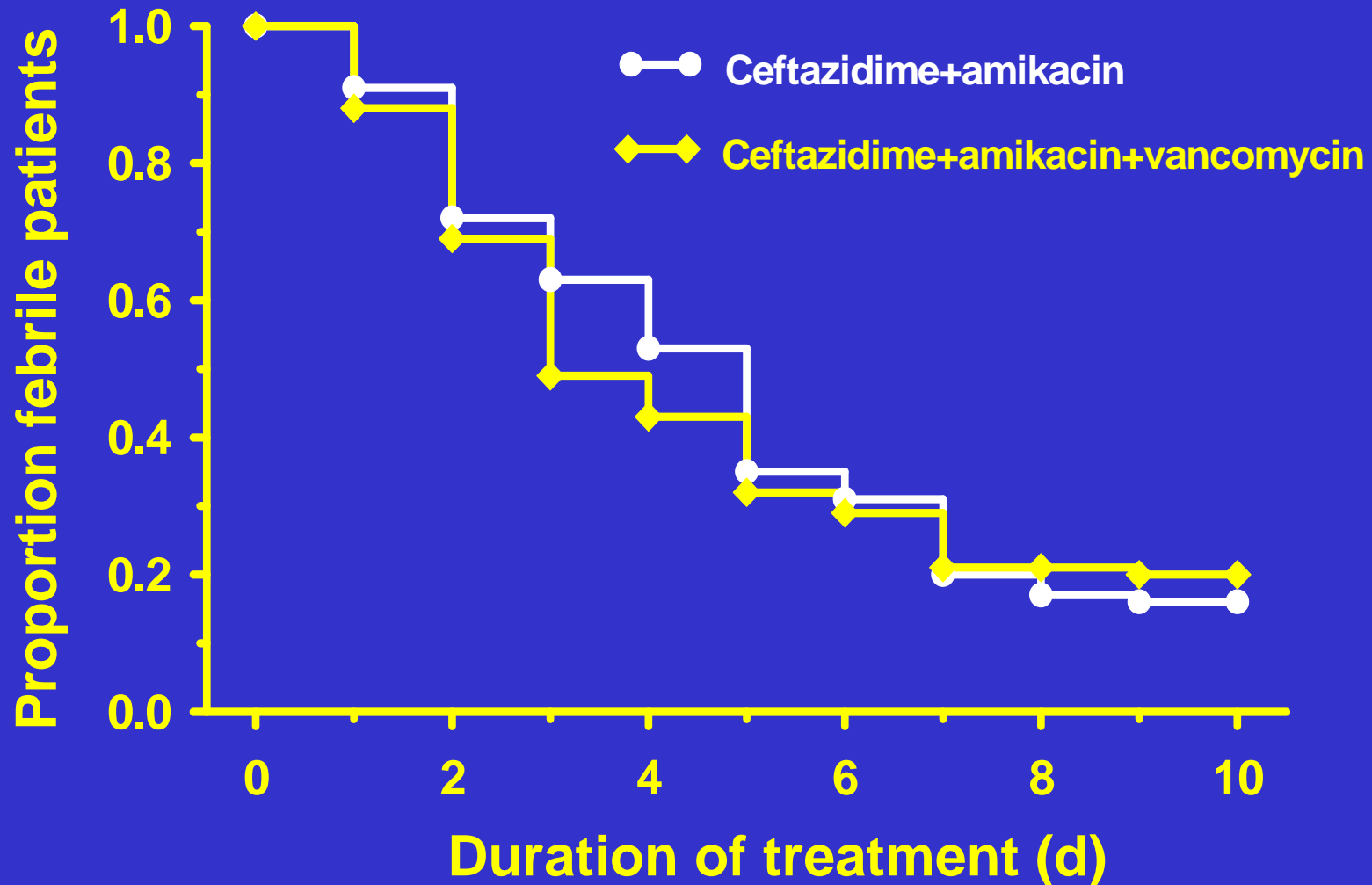
**Indication**  
**Vanco 2°**  
**ligne**



Time zero : administration of vancomycin or placebo

*Cometta. CID 2003; 37: 382*

# Initial addition of vancomycin for the empirical treatment of Gram-positive bacteremia in neutropenic patients





# Recommandations glycopeptides ECIL



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

# CDC Grading system

<b>Quality of evidence</b>	<b>Strength of recommendations</b>
<p><b>I Evidence from at least one well-executed randomized trial</b></p> <p><b>II Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments</b></p> <p><b>III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees</b></p>	<p><b>A Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit</b> <b>Strongly recommended</b></p> <p><b>B Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit</b> <b>Generally recommended</b></p> <p><b>C Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches</b> <b>Optional</b></p> <p><b>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome</b> <b>Generally not recommended</b></p> <p><b>E Strong evidence against efficacy or of adverse outcome</b> <b>Never recommended</b></p>

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

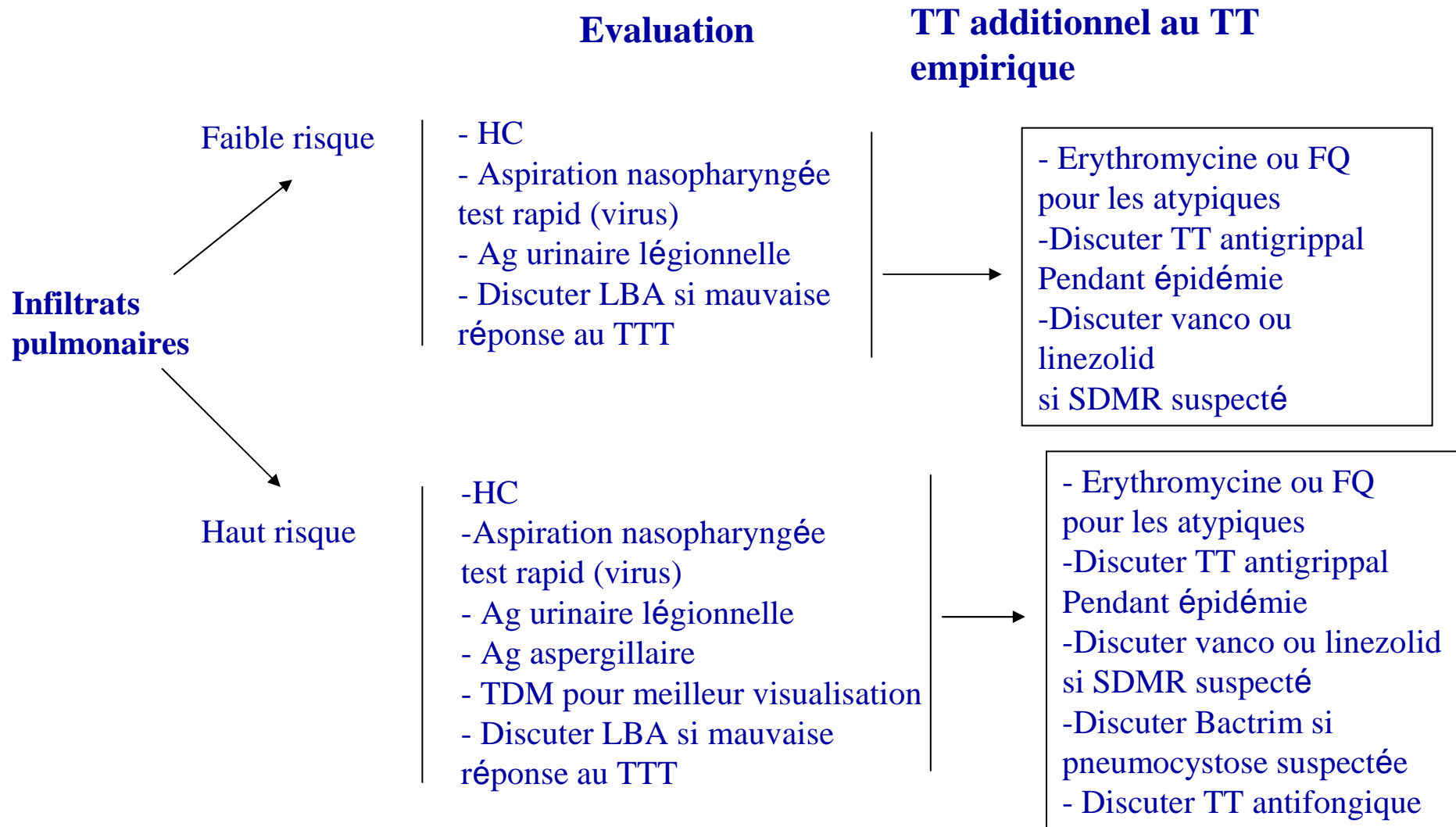
## Sur critères cliniques

- 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

# Situation clinique particulière





# Prophylaxie antibactérienne chez le neutropénique (1)

## 1 - Décontamination digestive

Objectif: Réduire la charge bactérienne du tube digestif pour réduire les bactériémies à point de départ digestif

*2 types:*

DD totale (aéro+anaérobie) + nourriture et environnement stérile

DD partielle: aérobie seulement (pour laisser persister l'effet barrière des anaérobies). Pas de nécessité de nourriture stérile

# Prophylaxie antibactérienne chez le neutropénique (2)

Décontamination digestive antibactérienne

⇒ Le plus souvent: Coli, Genta (+/- anti ana)

⇒ Vanco orale TRES déconseillée +++

(sélection entérocoques R)

⇒ Nécessité d'une prophylaxie digestive des levures:

par Polyène oral (Ampho B, Nystatine)

par Fluconazole ou autre azole

⇒ Surveillance bactériologique des coprocultures

# Prophylaxie antibactérienne chez le neutropénique (3)

2 – Prophylaxie par antibiothérapie  
systémique en aplasie: déconseillée+++

Aucune évidence d'efficacité

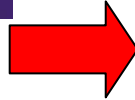
Risque de sélection de mutants R



# Prophylaxie antibactérienne chez le neutropénique (4)

- 3) Les quinolones en prophylaxie:
  - Non indiquées dans les neutropénies courtes (oncologie) en raison du faible risque et donc du faible bénéfice
  - Indiquées dans certaines neutropénies prolongées, sous réserve d'une épidémiologie de base « favorable » et d'une surveillance épidémiologique

# Quinolone prophylaxis : Publications identified



## META-ANALYSES

Anat Gafter-Gvili et al.

Annals of Internal Medicine, 2005: 17 trials (1409 patients)

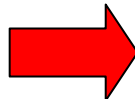
Van de Wetering et al.

European Journal of Cancer, 2005: : 8 trials (746 patients)

Engels et al.

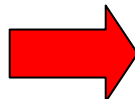
Journal of Clinical Oncology, 1998 : 9 trials (731 patients)

## CLINICAL TRIALS



Bucaneve and GIMEMA

New England Journal of Medicine, 2005 (760 patients)



Cullen et al.

New England Journal of Medicine, 2005 (1565 patients)

**Fluoroquinolone Prophylaxis**

Levofloxacin prophylactique dans les neutropénies: Nb de patients à traiter pour éviter un épisode fébrile

**LA et autogreffes: 5**

Bucaneve and GIMEMA . New Engl J Med, 2005

**Tumeurs solides et lymphomes**

**Au 1<sup>o</sup> cycle : 25**

**A n'importe quel cycle sur 6 mois = 70**

Cullen et al. New Engl J Med, 2005

# Recommandations de l'ECIL

**High risk patients** only  
(expected duration of neutropenia > 7 days)

---



## Acute Leukemia and Auto-HSCT

Antibacterial prophylaxis with fluoroquinolones showed to be effective in reducing (quality of evidence I) :

- Mortality
- Febrile episodes
- Bacterial infections and bacteremias
- Gram-negative infections and bacteremias
- Gram-positive infections but not bacteremias
- The use of empirical antibiotics

Data on efficacy of quinolone prophylaxis are available only for Auto but not for allo HSCT patients.

## ECIL Recommendations

### WHO to treat with prophylactic Quinolones ?

- Adult patient receiving intensive chemotherapy for an Acute leukemia
- Adult recipients of stem cell transplant after myeloablative therapy
- In Unit with a low background level resistant gram-negatives
- Ciprofloxacin (500 mg/twice daily) orally (AI)

*or*

Levofloxacin (500 mg/once daily) orally (AI)

# Hazards of Quinolones +++

- If quinolone prophylaxis is adopted:
  - the empiric antibacterial regimen for a febrile episode must cover (AIII) as possible causative pathogen : Pseudomonas spp. or quinolone-resistant strains.
  - in case of a failure of the “first line” therapy also a MR gram-positive organism must be considered
  - Need for periodic monitoring of the local epidemiology

# Faut-il mettre des facteurs de croissance ?

- **Patients non fébriles : aucune data sur bénéfice potentiel**
- **Patients fébriles : Pas de bénéfices clairs des FCH**
  - *Clark OA. JCO 2005; 23:4198-4214 : Méta-analyse (1518 pts, 13 essais)*
    - Réduction durée de neutropénie : 25 vs 45%  $p < 0,00001$
    - Réduction durée hospitalisation : 23 vs 32%  $p = 0,0006$
    - Réduction modeste de la mortalité liée à l'infection : 3,1 vs 5,2% ,  $p = 0,05$
    - Pas d'incidence sou mortalité globale : 5,1 vs 7,1%  $p = 0,1$
    - Augmentation douleur osseuse et articulaire
  - *Berghmans T. Support Care Cancer 2002; 10:181-188*
    - Pas de réduction de la mortalité liée à l'infection

# Facteurs de croissance et traitement curatif

## Identification de sous-groupe à risque: modèle de risque

- *Malik I J Infect 2001;42:120-125*
  - *Darmon M Intensive care medicine 2002;28: 1775-1780*
  - *Kuderer NM JCO 2004 (Abstr 6049)*
- 
- - syndrome septique (hypotension, choc)
  - - infection fongique
  - - cellulite
  - - mauvaises réponses à une AB bien conduite
  - - Bactériémie
  - - Age > 65 ans
  - - leucémie, cancer du poumon
  - - Pneumopathies
  - - Co-morbidités



# Principes du suivi

- Surveillance pluri-quotidienne
- Révision /J
  - Examens de laboratoires
  - Résultats des HC et négativation
  - Réponse au traitement
    - Diminution de la fièvre et symptômes
- Patients répondeurs au traitement
  - Si pas de documentation poursuite TT empirique jusqu'à la sortie d'aplasie ( PNN > 500/mm<sup>3</sup>)
  - Si documentation , adaptation des AB et poursuite TT jusqu'à la sortie d'aplasie ( PNN > 500/mm<sup>3</sup>) *durée fonction du germe et site*

# Principes du suivi

- Patients non répondeurs au traitement
  - Si pas de documentation
    - Discuter traitement antifongique
    - Si patient instable
      - Elargir le spectre
      - Adjonction antifongique
      - Adjonction facteurs de croissance
  - Si documentation
    - Regarder sensibilité aux AB, dosage
    - Adjonction facteurs de croissance
    - Discuter transfusions de granuleux si cellulite ou infections fongiques non contrôlée

# Spécificités du sujet âgés

- Attention à :
  - Fonction rénale : clairance
    - Adaptation des AB
    - Prudence avec les aminosides
  - Fonction hépatique
  - Albumine : transports médicaments
  - Interactions médicamenteuses ( poly-médicamentés)
  - Déséquilibre diabète
  - Hydratation

# Febrile neutropenia in french emergency departments: result of prospective multicentric survey

*andré S . Crit Care 2010; 14(2):R68*

- Etude prospective , 47 centres, sur 6 mois
- Objectifs :
  - Stratifications des patients :
    - avec sepsis sévère et ou choc ( A)
    - Sans sepsis sévère et ou choc : Haut risque (B1) et faible risque (B2) (selon MASCC)
  - Respect des guidelines en fonction des situations
  - **A** : AB IV adéquate (  $\beta$ -lactamines large spectre) débutée avant 90 min, remplissage, mesure des lactates, au moins 1 HC, hospitalisation
  - **B1** : pas d'initiation de G-CSF, AB IV adéquate (  $\beta$ -lactamines large spectre), hospitalisation si MASCC <21
  - **B2** : AB orale adéquate ( Q, Augmentin ou céphalosporine), sortie si patients faible risque

# Febrile neutropenia in french emergency departments: result of prospective multicentric survey

*andré S . Crit Care 2010; 14(2):R68*

Management aux urgences	Pts avec sepsis sévère/ ou choc	Pts sans sepsis sévère/ ou choc	
		Haut risque N = 38	Faible risque N=70
	N=89		
TT AB adéquate	28 ( 32%)	30 ( 81%)	31 (44%)
TT support			
remplissage	43 (49%)	5(14%)	6(9%)
amines	6(7%)	0	0
Bilan biologique			
Dosage lactate	29(33%)	1(3%)	11(16%)
Hémoculture	87(99%)	36(100%)	63(93%)
Orientation adéquate	88 (99%)	35(95%)	6(9%)
<b>Management adéquate</b>	<b>6 (7%)</b>	<b>26( 68%)</b>	<b>1(1%)</b>

# Conclusions

- Urgence médicale
- Morbidité et mortalité augmentée
- Savoir identifier et reconnaître des signes de gravité
- Patient > 60 ans est fragile
  - Prise en charge en hospitalisation++
- Béta-lactamanines ou céphalosporine à large spectre en monothérapie en l'absence de signes de gravité et de signe clinique spécifique



**GESTION DU RISQUE FONGIQUE  
DANS LES NEUTROPENIES  
PROFONDES ET PROLONGEES  
AVANT LE DG D'UNE IFI**

**=**

**TRAITEMENT ANTIFONGIQUE  
EMPIRIQUE ET PRE-EMPTIF**



# **Antifongiques: Différentes stratégies**

**Prophylaxie....**

**Traitement empirique....**

**Traitement « pré-emptif »....**

**Traitement de l'infection  
avérée...**

# Les 4 stratégies possibles

- **Prophylaxie:** on traite 100% des pts pour éviter l'évènement « IFI »
- **Empirique:** on traite 60% des pts sur la base de la seule fièvre persistante sous ATB, considérée comme un signe précurseur d'IFI
- **Pré-emptif:** on traite 30-40% des pts sur la base de critères X évocateurs d'infection fongique précoce (cliniques, biologiques, imagerie?) sans s'occuper de la fièvre
- **Traitement de l'IFI prouvée ou probable:** on traite 4 à 5 % de pts qui ont une mortalité de l'IFI de 30 à 80%

# Le spectre des antifongiques

	<b>Polyens</b>	<b>Fluco</b>	<b>Itra</b>	<b>Vorico</b>	<b>Posa</b>	<b>Candines</b>
<b>Candida</b>	+	++/- *	+	+	+	+
<b>Trichosporon</b>	+/-	+	+/-	+/-	+/-	-
<b>Cryptococcus</b>	+	++/-	+	+	+	-
<b>Aspergillus</b>	+	-	+	+	+	+
<b>Zygomycetes</b>	+	-	-	-	+	-
<b>Fusarium</b>	+/-	-	-	+/-	+/-	-

\* *C. krusei*: R.      *C. glabrata* and *tropicalis*: Dose-dependent susceptibility

# Prophylaxie antifongique chez les patients neutropéniques

- N'intéresse QUE les neutropénies prolongées (> 10-14 J)
- N'intéresse QUE les populations à risque d'IFI: LA, allogreffes.
- Le risque est d'autant plus important que:
  - durée de la neutropénie +++
  - corticoïdes associés (+/- GVH dans l'allogreffe)
  - antibactériens (presque tous!)
  - colonisation antérieure
  - KT central (candida)
  - exposition accrue risque aspergillaire (travaux)
- Beaucoup d'études prospectives dans ces 2 populations chez l'adulte (peu chez l'enfant)
- Eternelle question:
  - risque *vs.* bénéfice et coût
  - bénéfice individuel *vs.* risque collectif

# Prophylaxie antifongique en hématologie

## Nécessité:

- de restreindre les essais à des populations à très haut risque:
  - allogreffes + aGVH ou fumeurs
  - LAM rechutes
  - prophylaxies secondaires
- d'étudier la bonne période à risque
  - ex:  $\geq 3$  mois dans les allogreffes

# Traitement antifongique empirique et pré-emptif

Traitement empirique: défini par une fièvre persistante (> 4-5 j)

ou récurrente sous ATB à large spectre, qu'il y ait ou non un autre

symptôme. Standard de soin, mentionné clairement dans les

recommandations internationales, mais contesté en raison de son

coût et du peu de spécificité de la fièvre

Traitement pré-emptif: On ne s'occupe plus de la fièvre isolée.

On réserve l'administration d'antifongiques à des patients mieux sélectionnés pour une IFI précoce:

Ag galactomannan, image pulmonaire au scanner, certains signes cliniques etc..

Le traitement pré-emptif n'est pas clairement défini dans la littérature à l'heure présente et est un sujet de recherche clinique pour trouver les bons critères et les bons marqueurs biologiques, en particulier dans les NF prolongées +++

# 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;  $p = 0.056$ ) 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



# 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 **E**mpirical **T**reatment »

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

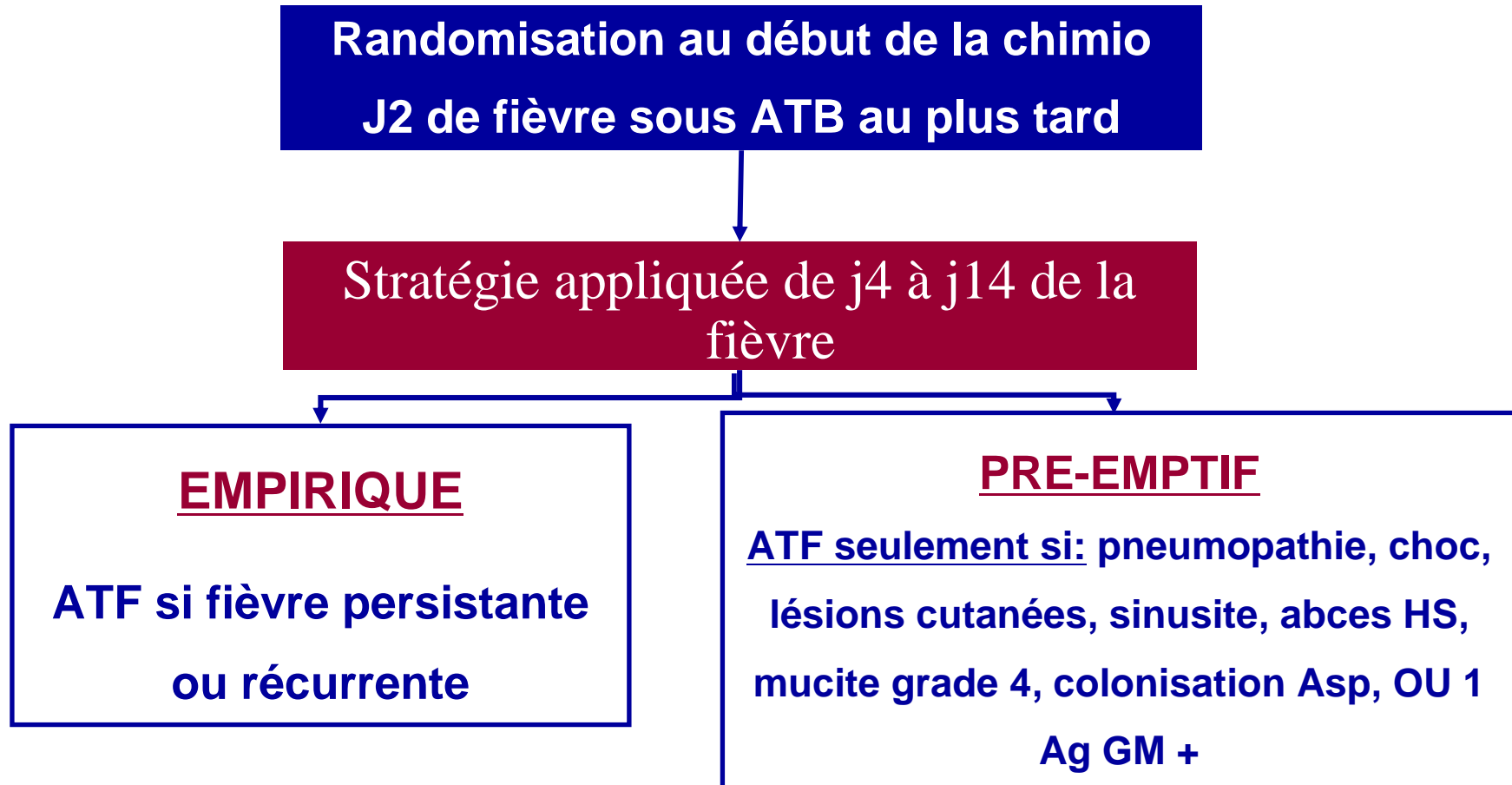
**Objectifs secondaires:**

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

# PREVERT - Méthodes

- Etude prospective multicentrique, ouverte, randomisée
- Etude de non-infériorité (< 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  $\geq 1.5$ ng/mL)
- Inclusion: Age  $\geq 18$  ans, neutropénie attendue  $\geq 10$  j
- Non inclusion: Allogreffe, ATCD d'infection fongique, intolérance aux polyènes

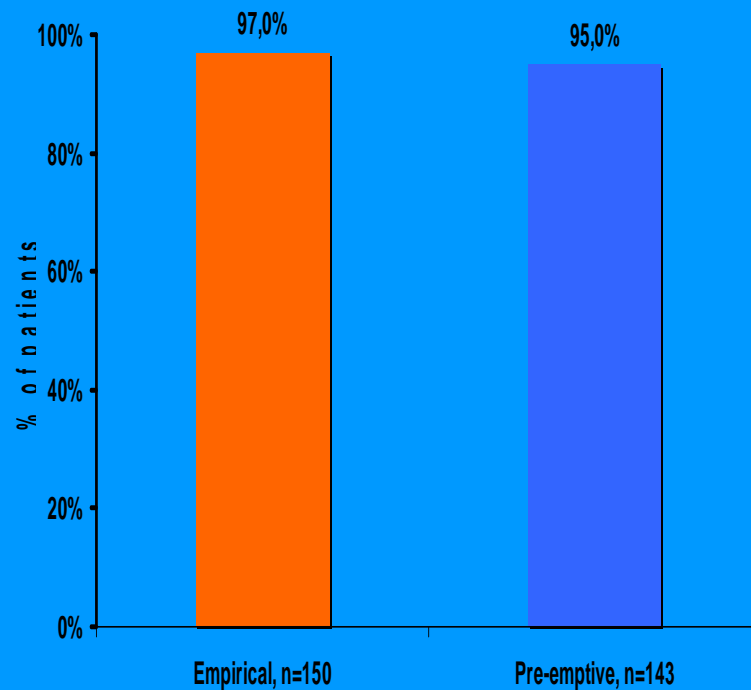
# PREVERT - Méthodes



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

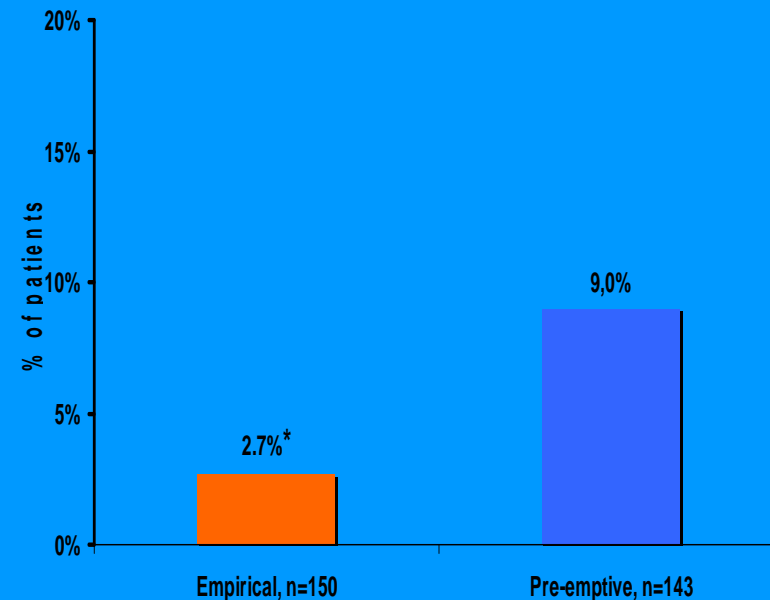
# Empirical v. Preemptive antifungal therapy in high risk neutropenic patients

## Overall survival



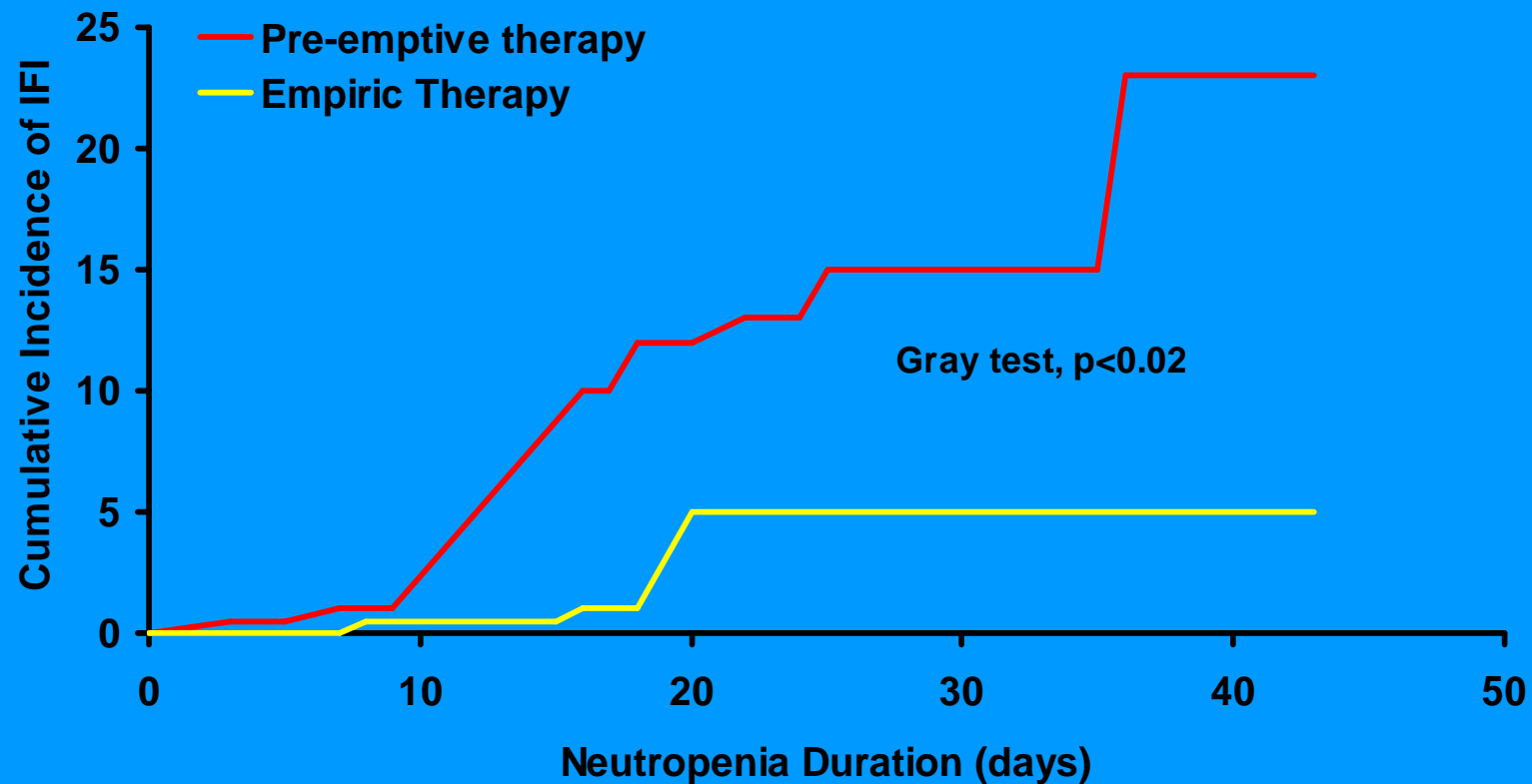
p=ns

## Invasive fungal infections



\*P<0.02

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



## 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 dans les neutropénies les plus prolongées et les inductions de LA
- La plupart des infections fongiques surviennent au cours des inductions

# Invasive pulmonary aspergillosis :1st line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 – 5 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	start with iv
ABCD	D I	
Amphotericin B deoxycholate	D I	
Combination	D III	

*In the absence of data in 1st line, posaconazole has not been graded*

# Aspergillosis: unsolved questions

- **Duration of therapy**
  - **No fixed duration**
- **Drug monitoring, especially for azoles, may be indicated in case of failure or of adverse events**
- **In vitro testing**
  - **Filamentous fungi are not routinely tested for susceptibility**
  - **No correlation between susceptibility testing and outcome**
  - *Identification to the species level is recommended : C III*



# Aspergillosis: unsolved questions

- **Duration of therapy**
  - **No fixed duration**
- **Drug monitoring, especially for azoles, may be indicated in case of failure or of adverse events**
- **In vitro testing**
  - **Filamentous fungi are not routinely tested for susceptibility**
  - **No correlation between susceptibility testing and outcome**
  - *Identification to the species level is recommended : C III*

# Conclusion

- Les stratégies sont en train de changer:
  - « Empirique » remis en question, MAIS !!!
  - Pré-emptif « intelligent », mieux focalisé sur les « vrais » patients fongiques, mais nécessité de méthodes diagnostiques non invasives en routine
  - place de la prophylaxie vs préemptif vs empirique

Choix de santé publique. Infection versus survie?? Coûts?

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

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



Plus de formation sur le thème

DIU GISCOH

*Soins complémentaires en Onco-Hématologie*

Paris 11-Paris 12

Coordonnateurs: C Cordonnier et B Raynard

8 sessions d'Octobre à Juin