

Prise en charge des neutropénies febriles du sujet âgé

DIU Gériatrie Oncologie-Hématologie 2010

*Pr Catherine Cordonnier
Hématologie
CHU Henri Mondor*

CC 11 Mai 2012

Neutropénie febrile

Définition de la NF:

neutropénie < 500 PNN/mm³, 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 11 Mai 2012

Qu'ont apporté les modèles animaux?

L'animal rendu neutropénique....

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

CC 11 Mai 2012

La translocation bactérienne est
cause de bactériémie

Cause de BACTERIEMIE

Bacilles à Gram –

Cocci à G+

Anaérobies

EFFET BARRIERE de la flore anaérobie

CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

Neutropénie fébrile

Classification internationale

(Répartition dans les 1^o 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 11 Mai 2012

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:

Aux aminosides: stables, Aux quinolones et aux
bétalactamines: hétérogène

Risque croissant d'infections à germes résistants
(BLSE surtout)

CC 11 Mai 2012

Facteurs de mauvais pronostic dans les neutropénies fébriles

- Foyer « majeur »: poumon, périnée, thrombophlébite septique, inf 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 11 Mai 2012

Facteurs prédictifs des infections à streptocoques

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

- PNN < 100/mm³
- Mucite
- Ara-C fortes doses (3g/m² x 2/j)
- Anti-H2 ou anti-acides
- Prophylaxie par quinolone

Kern 1990, Elting 1991, Bochud 1994

CC 11 Mai 2012

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...)

CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

Les critères du MASCC (3)

Klasterski et al., JCO 2000

Un score de MASCC ≥ 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 ≥ 60 ans reste de toute façon un facteur de risque pour les complications secondaires +++++

CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

Neutropénies à haut risque Recommandations internationales

Adaptation de la stratégie choisie à:

l'épidémiologie locale +++

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

CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 (Ticarpem ®)
Piperacilline (Piperilline ®)
Pipera-Tazo (Tazocilline ®)
Imipenem (Tienam ®)
Meropenem
Ertapenem

CC 11 Mai 2012

Aminosides

Gentamycine
Nétramycine
Amikacine

Glycopeptides

Vancomycine
Teicoplanine

Quinolones

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

Pourquoi il ne faut (presque) 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 β-lactamines et GP

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

SURTOUTAucun 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 11 Mai 2012

Aminoglycosides (AG) Recommandations de l'ECIL

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

- La réponse globale (apyrexie 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)

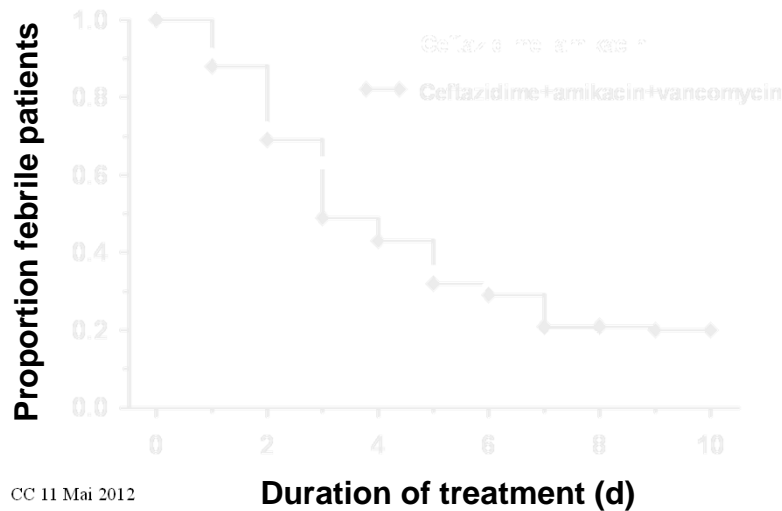
Les recos US de 1997 tentaient déjà de restreindre les indications de GP à des facteurs de risque précis

En pratique: 2 questions pour les NF:

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

CC 11 Mai 2012

Vanco or not Vanco en 1° intention pour le traitement des neutropénies fébriles



Vanco or not Vanco pour fièvre persistante isolée sous ATB?

Cometta et al. CID Août 2003

763 patients traités par Tazocilline en 1° ligne

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

→ Randomisés pour addition Placebo ou Vanco

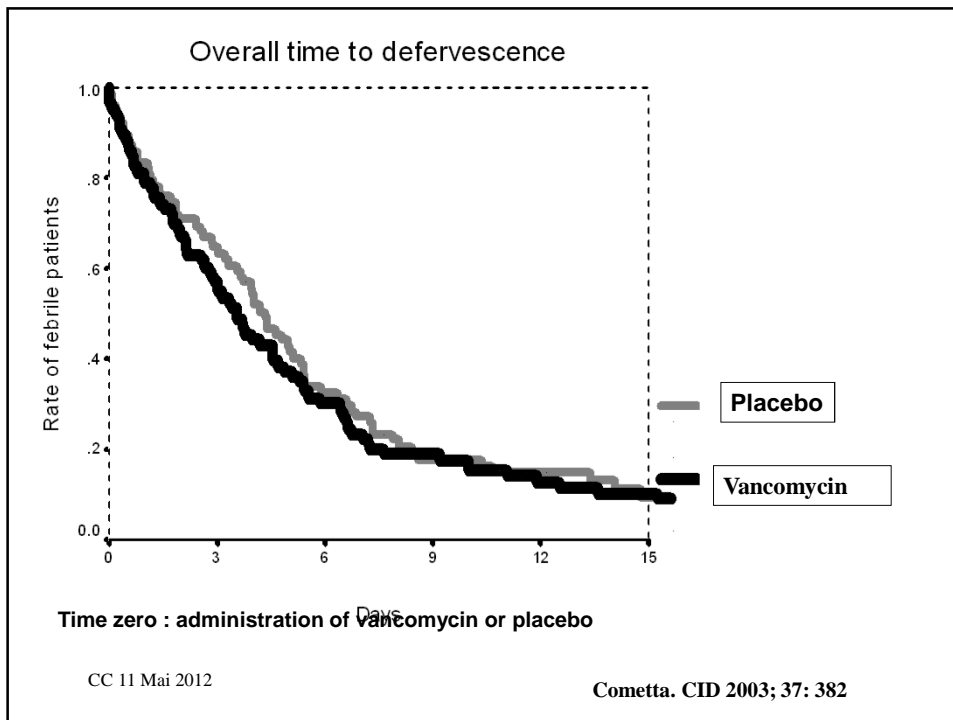
Même survie

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° jour

CC 11 Mai 2012



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 11 Mai 2012

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:
Bétilactamines + Quinolones adaptées à la fonction rénale
- Restreindre les indications des glycopeptides

CC 11 Mai 2012

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

Pas de foyer clinique (Hc + ou Hc neg)

- en règle générale: jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN > 500 ou PNN + Monos > 500/mm³) 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)
- arrêt possible limité à certaines conditions (apyrexie stricte, aucun foyer, poursuite surveillance en milieu hospitalier)

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 11 Mai 2012

INFECTION FONGIQUE ET NEUTROPENIE

CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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
l'Ampho B, puis à l'AmBisome dans cette indication

CC 11 Mai 2012

Le spectre des antifongiques

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

CC 11 Mai 2012
* *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 Versus EmpiRical Treatment »

Objectif primaire: Survie à l'épisode de neutropénie

Objectifs secondaires:

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

CC 11, Mai 2012
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 ≥ 18 ans, neutropénie attendue ≥ 10 j
- Non inclusion: Allogreffe, ATCD d'infection fongique, intolérance aux polyènes

CC 11 Mai 2012

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

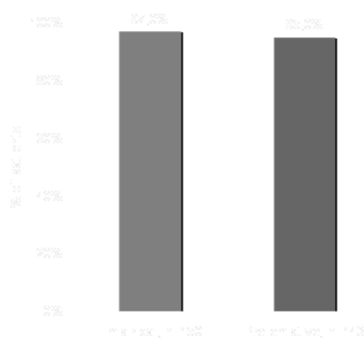
ATF seulement si: pneumopathie, choc,
lésions cutanées, sinusite, abcès HS,
mucite grade 4, colonisation Asp, OU 1
Ag GM +

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

CC 11 Mai 2012

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

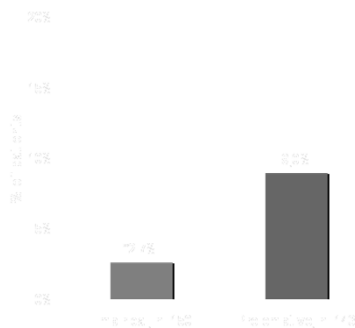
Overall survival



p=ns

CC 11 Mai 2012

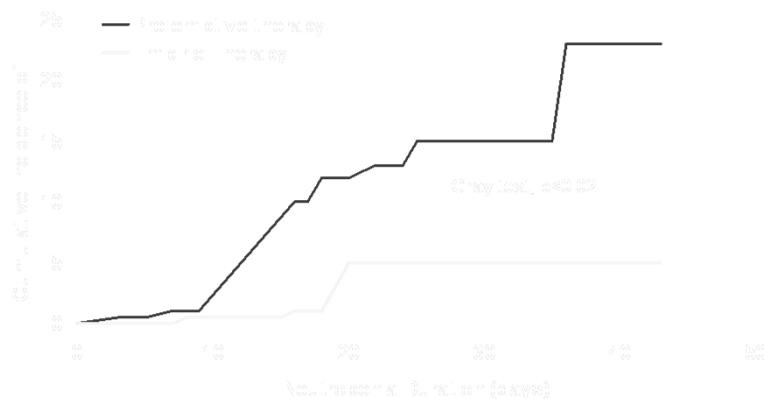
Invasive fungal infections



*p<0.02

Cordonnier et al. CID 2009

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



CC 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012

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 11 Mai 2012 *In the absence of data in 1st line, Posaconazole has not been graded*

Traitement de 2^o 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 11 Mai 2012



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 11 Mai 2012

Les diapositives de l'ECIL 2011 sont disponibles sur les sites de.....

- ICHS +++
- European Leukemia Net
- EORTC
- EBMT

CC 11 Mai 2012



Plus de formation sur le thème
« Infections en 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 11 Mai 2012