

NEUTROPENIE FEBRILE au cours des cancers pulmonaires

GOLF 2017

JB AULIAC

Service de pneumologie et oncologie thoracique

Mantes la jolie

Déclaration de liens d'intérêt :

- Astra-Zeneca
- Boehringer Ingelheim
- Bristol-Myers Squibb
- Lilly
- Merck
- MSD
- Pfizer
- Roche

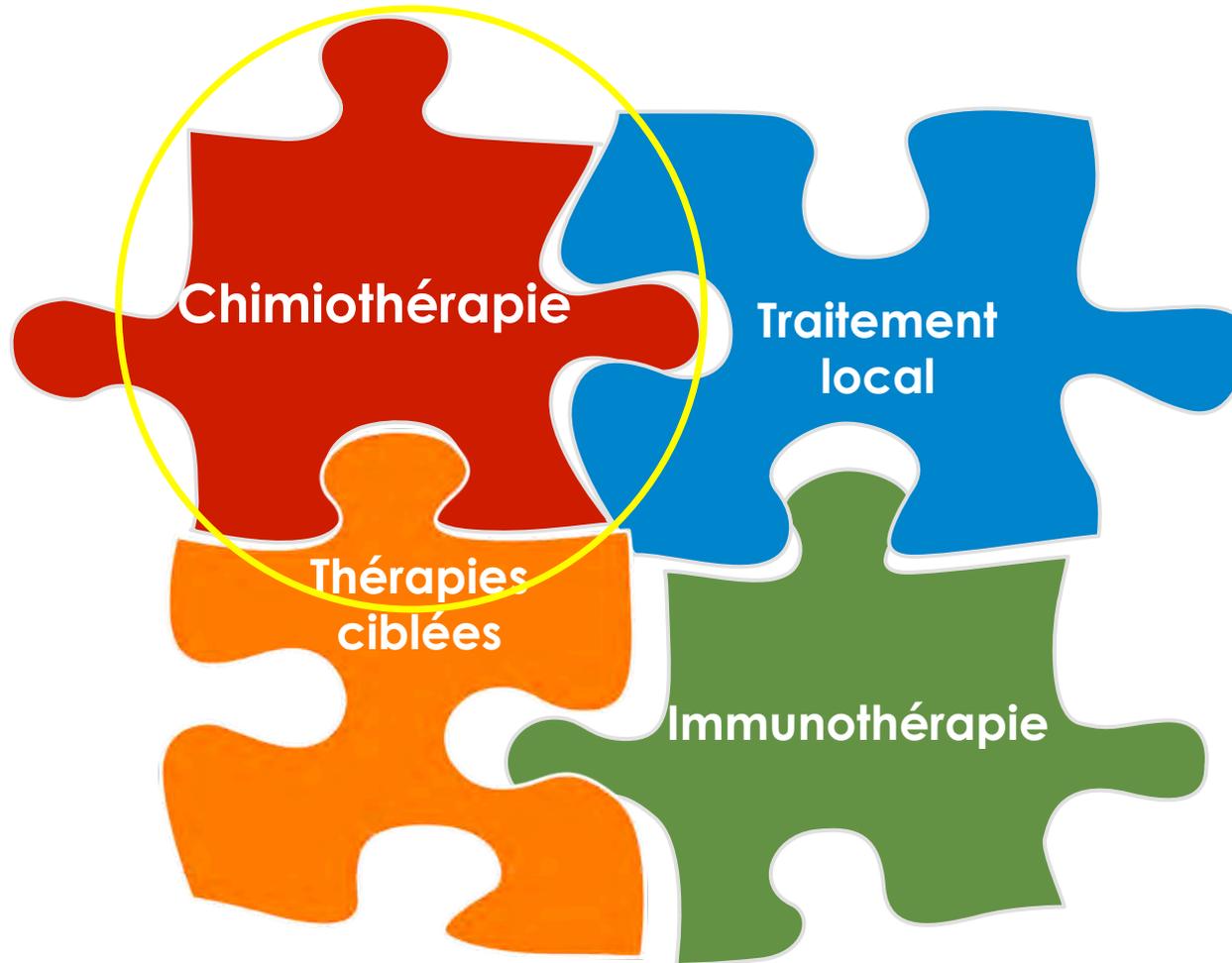
DISCO
80' - 90'



SOIREE KITCH

LE BEST OF FLASHBACK DU SIECLE DERNIER

Chimiothérapie !



CBNPC LOCALISES

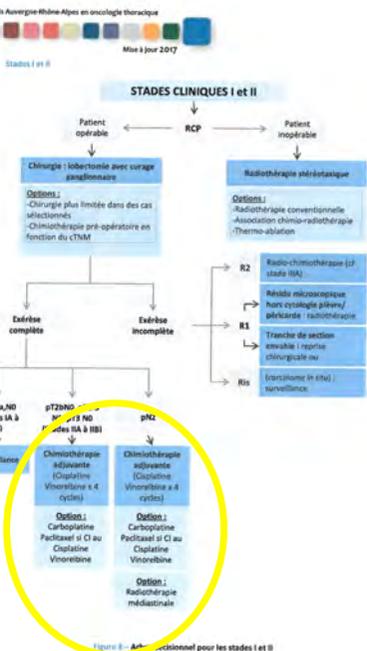


Figure 8 - Arbre décisionnel pour les stades I et II

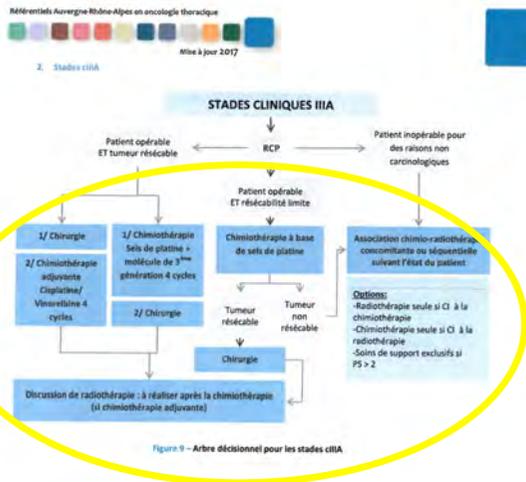


Figure 9 - Arbre décisionnel pour les stades IIIA

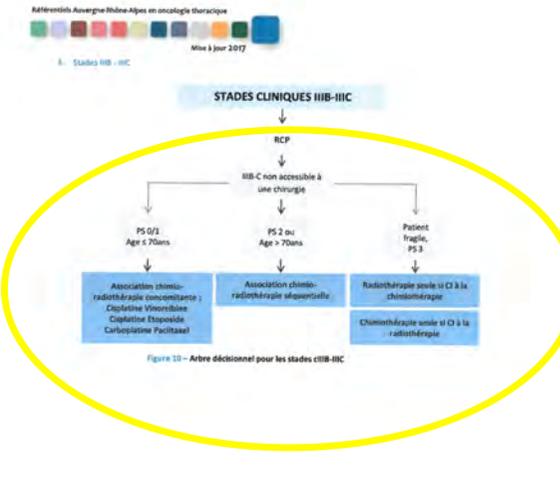


Figure 10 - Arbre décisionnel pour les stades IIIB-IIIIC

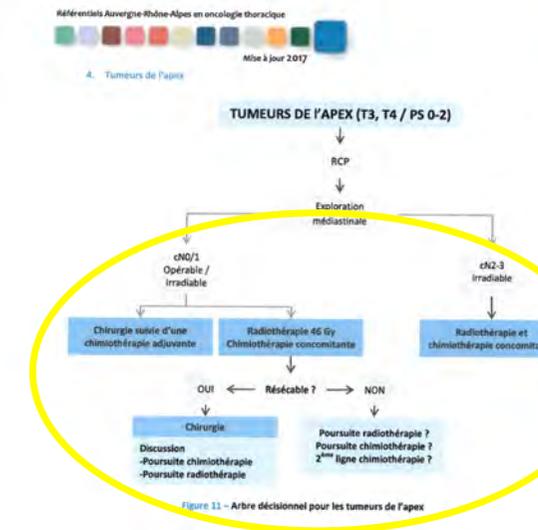


Figure 11 - Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex

CBNPC STADE IV

5. Stade IV / Carcinome épidermoïde

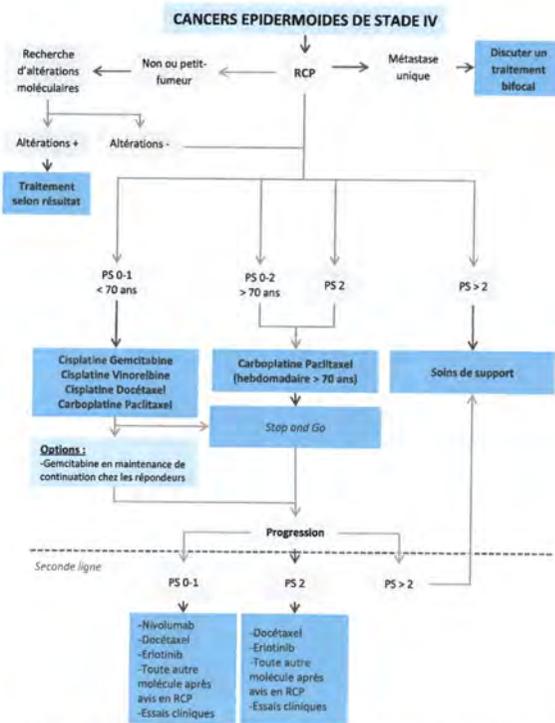


Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (première ligne, maintenance, seconde

6. Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne et maintenance

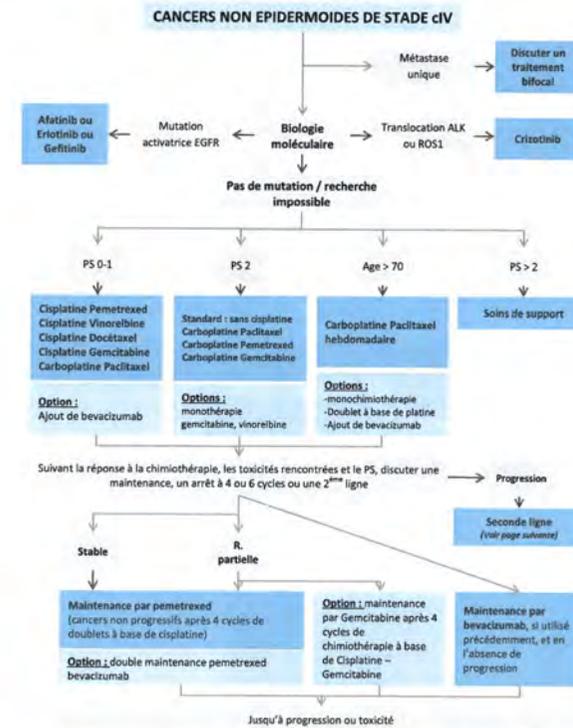


Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance)

7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne

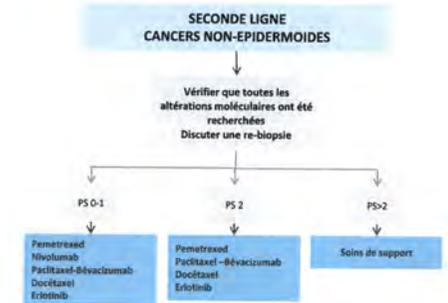


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV en seconde ligne

ADDITION ONCOGENIQUE

8. Mutation EGFR

MUTATION ACTIVATRICE DE L'EGFR

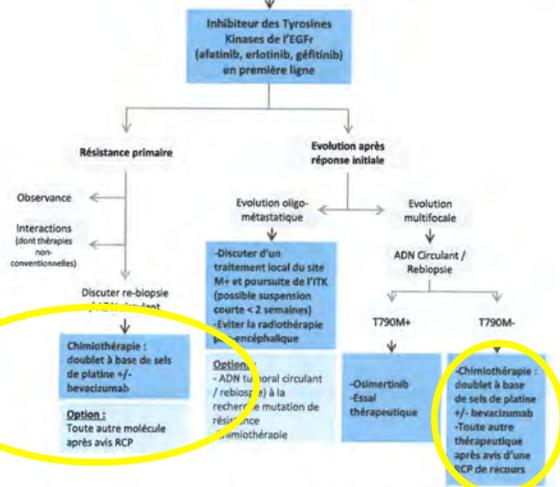


Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR

9. Réarrangement ALK

Réarrangement ALK

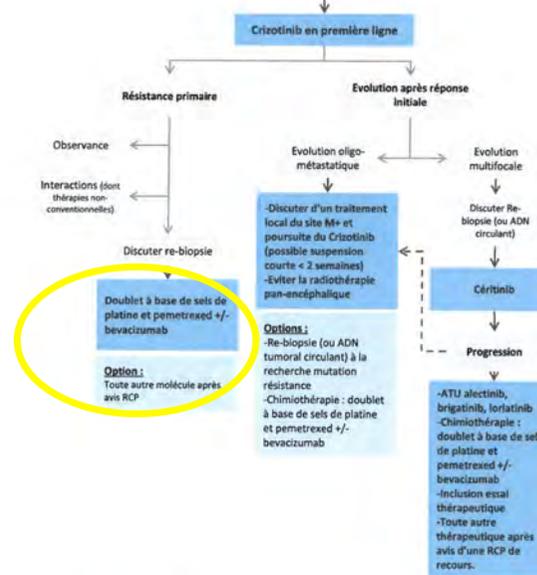


Figure 16 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK

CBPC

ARBRE D'AIDE A LA DECISION

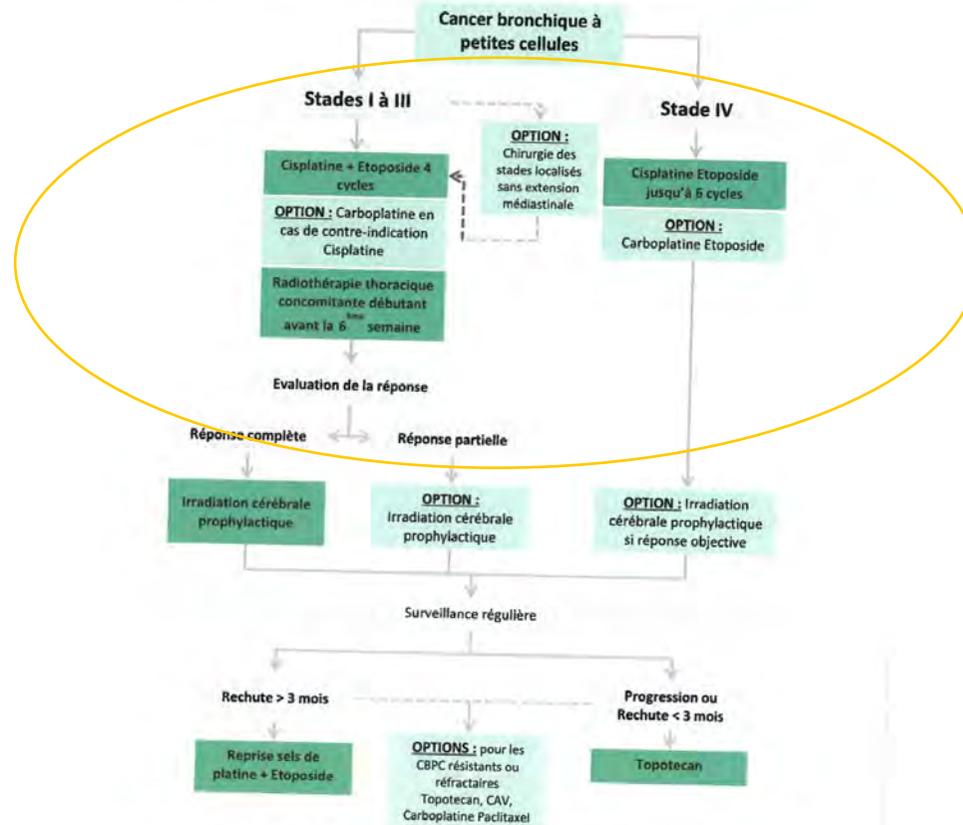


Figure 6A : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.

Neutropénie Fébrile

- Fréquent (8/1000 pts)
- Potentiellement grave
 - (20-30% hospitalisation, mortalité 10%)
- Coûteux
- Impactant l'efficacité de la chimiothérapie

Définition

- ✓ Température orale strictement supérieure à $38,3^{\circ}$ ou deux prises de température consécutives, deux heures d'intervalle supérieure à 38°
- +
- ✓ Nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à $0,05 \times 10^9/L$ ou, inférieur ou égal à $1000/mm^3$ PNN avec une chute prévisible à moins de 500 au cours des 48 heures suivantes

Facteurs de risques de N F

- Type de chimiothérapie
- Patient

Facteurs de risques de NF: chimiothérapie

Risque de neutropénie fébrile en fonction de la chimiothérapie utilisée adapté de Aap			
Type de cancer	Risque de NF (Risque)	Type de chimiothérapie	% NF en de la chimiothérapie utilisée
CPNBC ¹	≥ 20 % (Elevé)	Docetaxel-carboplatine	26 %
		Cisplatine-avelbine-cetuximab	22 %
	10-20 % (intermédiaire)	Paclitaxel-cisplatine	16 %
		Docetaxel-cisplatine	5-11 %
		Vinorelbine-cisplatine	1-10 %
		Docetaxel	13 %
	< 10 % (Faible risque)	Paclitaxel-Carboplatine	0-9 %
		Permetrexed-Carboplatine	8 %
		Gemcitabine-Cisplatine	1-7 %
		Bevacizumab-paclitaxel-carboplatine	5 %
Permetrexed		2 %	
Pemetrexed-Cisplatine		1 %	
CBPC ²	≥ 20 % (Elevé)	Doxorubicine-cyclophosphamide-etoposide	24-57 %
		Topotecan	28 %
		Iphosphamide-carboplatine-etoposide	24 %
		Vincristine, iphasphamide, carboplatine, etoposide	70 %
	10-20 % (Intermédiaire)	Etoposide-Cisplatine-Cyclophosphamide-Epirubicine	
		Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine	14 %
		Cisplatine, etoposide	10-20 %
	< 10 % (faible)	Topotecan, cisplatine	19 %
		CAV en alternance avec PE	3-9 %
		Paclitaxel-carboplatine	9 %
GCSF + CAV-PE		4 %	
	Topotecan oral	3 %	

Facteurs de risques de N F : Patient

Age >65 ans

Maladie avancée

Antécédent de chimiothérapie ou radiothérapie

Presence d'une neutropenie ou infection

Plaie non cicatricée ou chirurgie récente

Mauvais PS ou état nutritionnel

Altération de la fonction rénale

**Altération de la fonction hépatique (en particulier élévation
bilirubine)**

Maladie cardiovasculaire

Multiples co-morbidites

Infection HIV

Pathogènes les plus fréquents

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

- Variation géographique
- Augmentation infection à BG –
- Possibilité d'infection poly-microbiennes

Prise en charge



- La neutropénie fébrile est responsable d'infections sévères rapidement progressives
- Urgence thérapeutique :
 - prise en charge rapide et adaptée.

Evaluation initiale

- Patient
- Examen clinique
- Examens complémentaires

Evaluation initiale : Historique du patient

- Type de chimiothérapie ?
- Antibiothérapie récente ?
- Corticothérapie récente ?
- Allergies médicamenteuses ?
- Passé microbiologique ?



Evaluation initiale : Clinique

- Examen clinique
- Signes de sévérité habituels (choc hémodynamique, insuffisance respiratoire aigüe, déshydratation)
- Points d'appel infectieux :
 - ✓ Respiratoire ?
 - ✓ Digestif ?
 - ✓ ORL ?
 - ✓ Cutané ?
 - ✓ Génito-urinaire ?
 - ✓ Neurologique ?
- Sites vasculaires à type de chambre implantable ou cathéter veineux

évaluation initiale : Examens complémentaires

- **Numération de formule sanguine** avec décompte des polynucléaires, l'hémostase, ionogramme sanguin, l'urée, la créatinine, bilan hépatique
- **Hémocultures** à visée systématique bactériologique, fongique (**VVP + SVI**)
- **Radiographie pulmonaire** sera systématique
- L'ECBU ne sera pratiqué qu'en cas de signe fonctionnel, présence de sondage ou bandelette urinaire positive ou chez les patients même asymptomatiques mais présentant des antécédents d'infection urinaire.
- Coprocultures à la recherche de toxine du Clostridium Difficile chez les patients présentant des diarrhées.
- Les autres examens biologiques ou radiologiques seront effectués selon les points d'appel **mais ne devront pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique.**

Prise en charge



- Evaluation initiale
- Risque de complications

Risque de complications

$T^{\circ} > 38,3$ C°+ PNN $< 0,5 \cdot 10^9/l$

Risk group	No. patients	% with complications	95% Confidence interval
In-patients (Group I)	101	34	(25–44)
Acute comorbidity (Group II)	22	55	(32–75)
Uncontrolled cancer (Group III)	26	31	(15–52)
No risk factors (Group IV)	112	2	(0–7)
All patients	261	21	(17–27)

Règles de Talcott

Talcott et al, Arch Intern Med 1988 & J Clin Oncol

Risque de complications: Score MACSS*

Leucopénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Absence d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg)	5
Absence de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Absence de tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Leucopénie fébrile avec symptômes modérés	3
Patient ambulatoire	3
Âge < 60 ans	2

Total compris entre 0 et 26

Le score est obtenu par l'addition de la valeur attribuée à chaque facteur de risque lors de l'évaluation initiale. Un score supérieur ou égal à 21 est associé à un faible risque de complications sévères.

Score ≥ 21 : Faible risque

- Morbidité # 6 %
- Mortalité < 1 %

*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

Klastersky et al, J Clin Oncol 20

Risque de complications

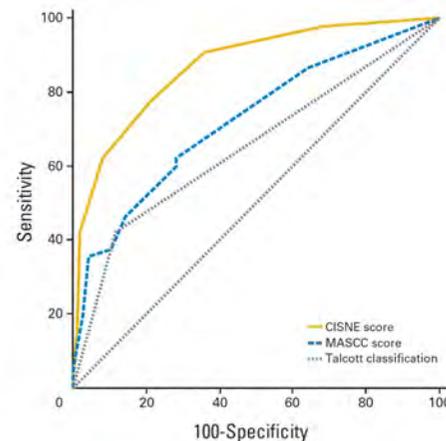
T° > 38,3 C°+ PNN < 0,5 10⁹/l

Score CISNE

Characteristic	Points
PS ≥ 2	2
SIH	2
ECOG PS ≥ 2	1
Cardiovascular disease	1
Infection NCI grade ≥ 2	1
Neutrophils < 200 per μL	1

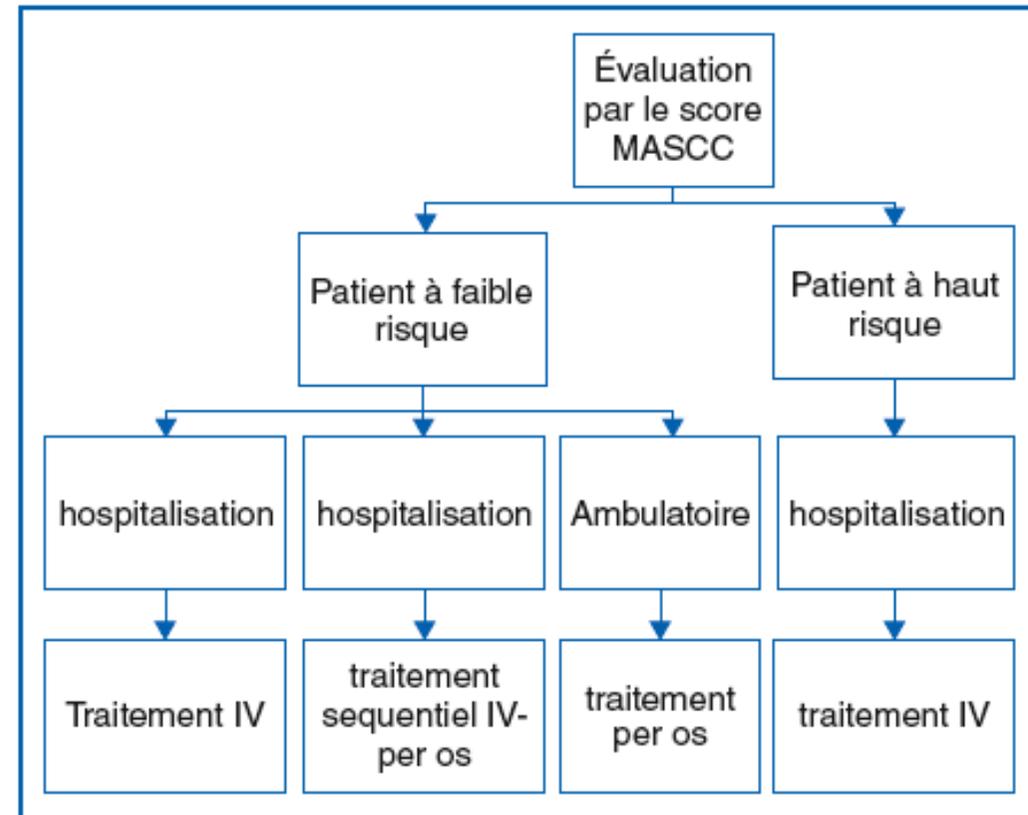
Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute; SIH, Symptomatic Induced hyperglycemia.

	Complications (%)	Mortalité (%)
Haut risque : ≥3	37,1	4,3
Risque intermediaire: 1-2	7,5	0,9
Faible risque : 0	1,5	0

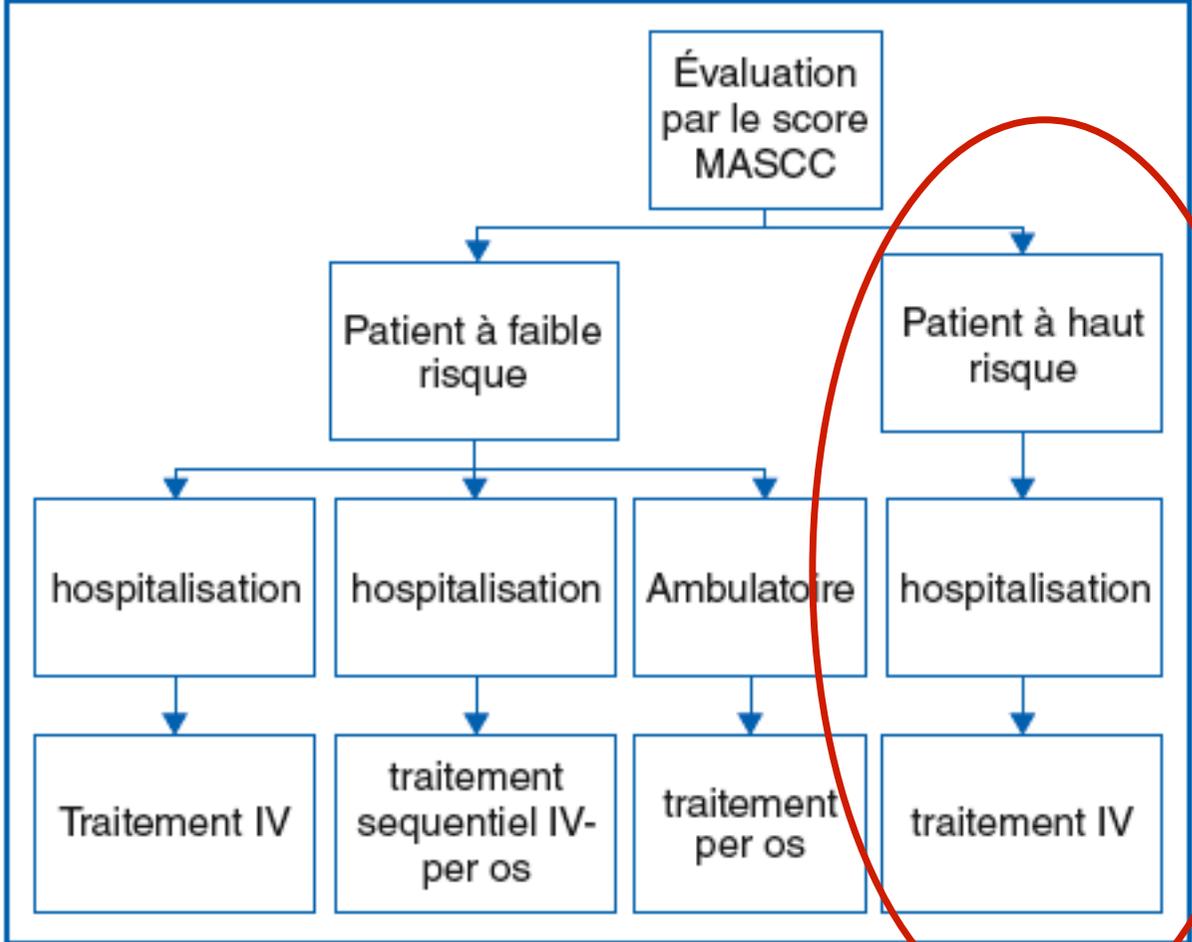


Prise en charge : Traitement

- Patient à haut risque
- Patient à faible risque



Patient à haut risque:



Patient à haut risque: **Antibiothérapie**

Traitement intraveineux

β -lactamine large spectre

+/-

Aminoside ou Fluoroquinolone

Instauration rapide

Surveillance rapprochée

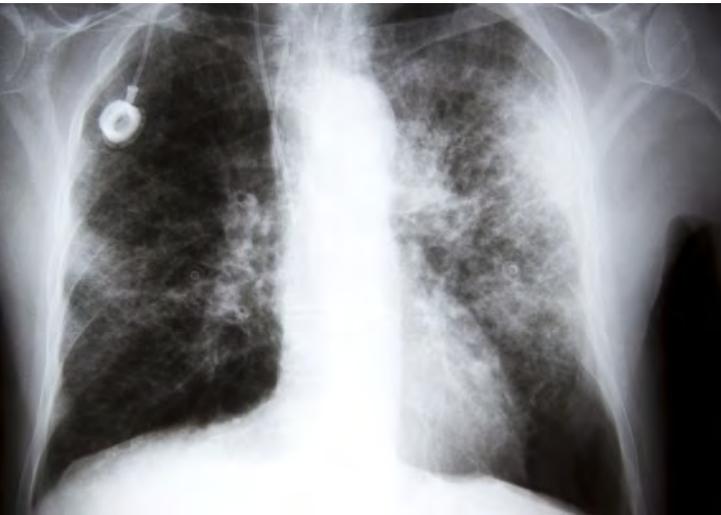
Freifeld AG, IDSA guidelines, Clin Inf D
Flowers et al, ASCO Clinical Practice Guidelines, J Clin Oncol
Klastersky et al, ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol

Patient à haut risque: **Antibiothérapie**



- Hémocultures (temps de positivité)
- Ablation vs. conservation
- Glycopeptide

Patient à haut risque: **Antibiothérapie**

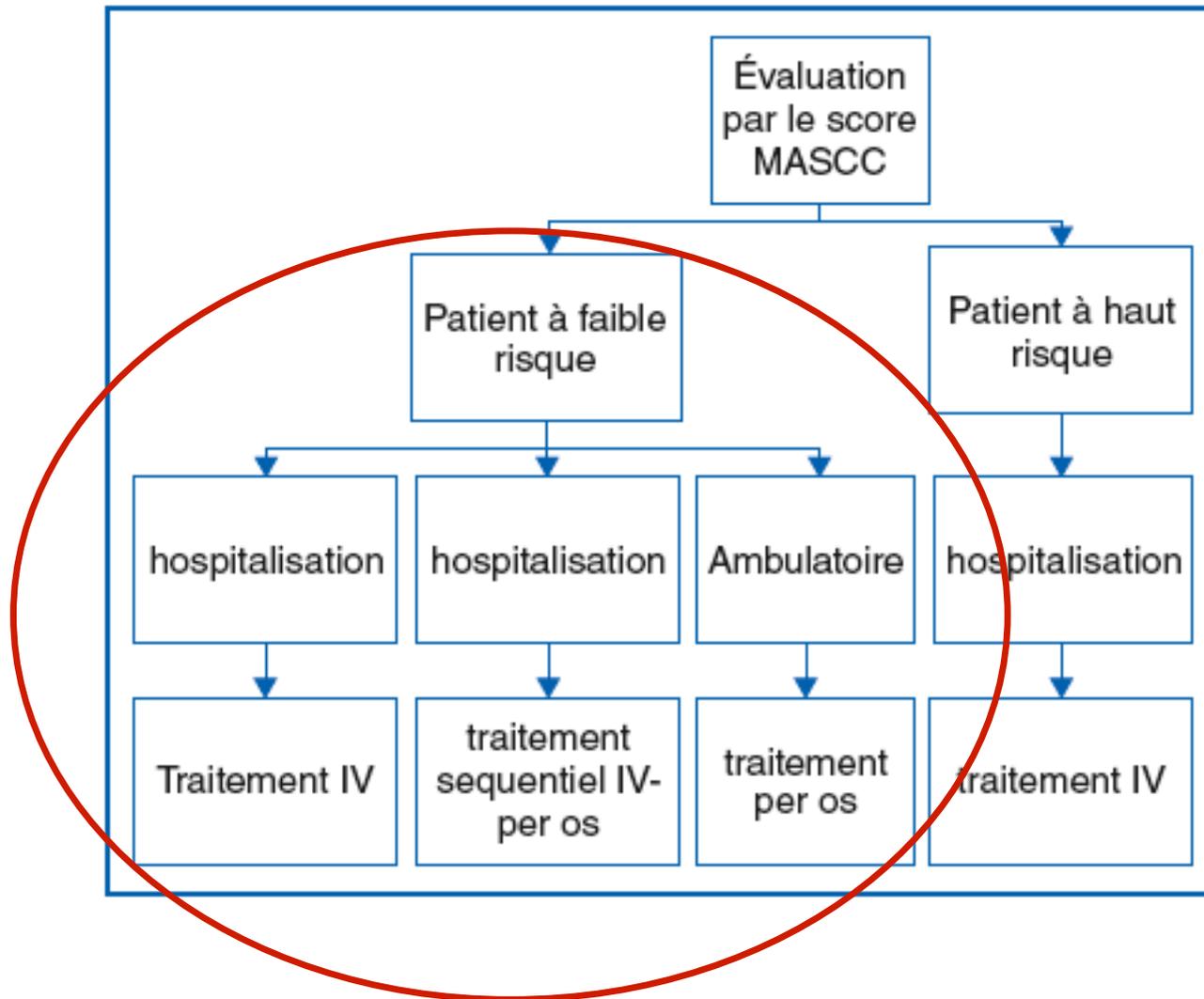


- **Germes atypiques**
 - ✓ Macrolide
 - ✓ Fluoroquinolone
- Pneumocystose ?

Patient à haut risque: **Antibiothérapie**

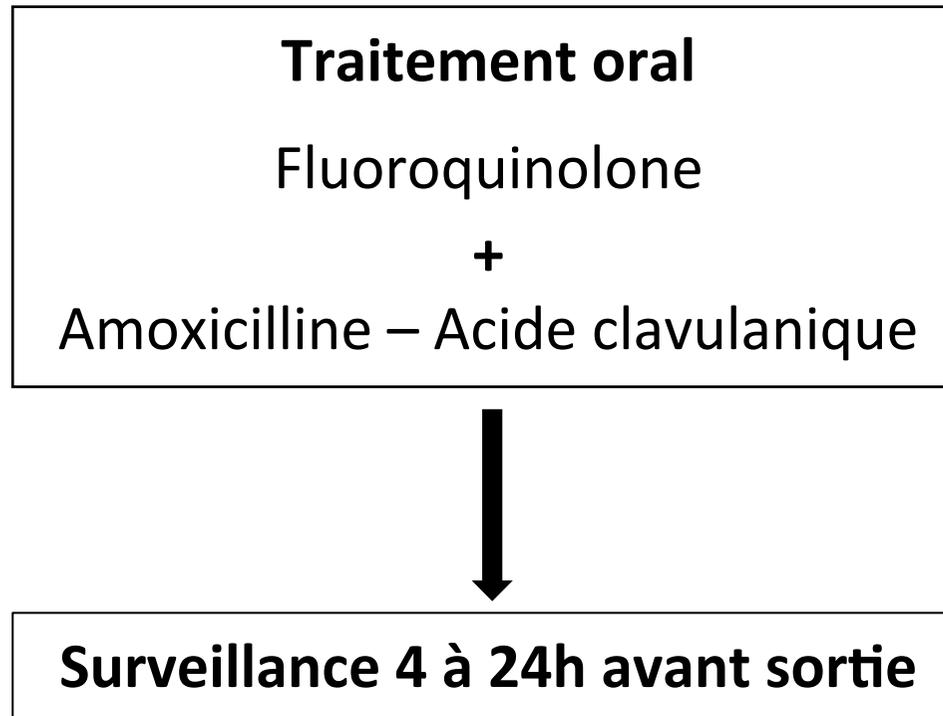
- **Méningite bactérienne**
 - ✓ Ceftazidime + ampicilline
 - ✓ Meropeneme
- **Méningite virale**
 - ✓ Aciclovir

Patient à faible risque:



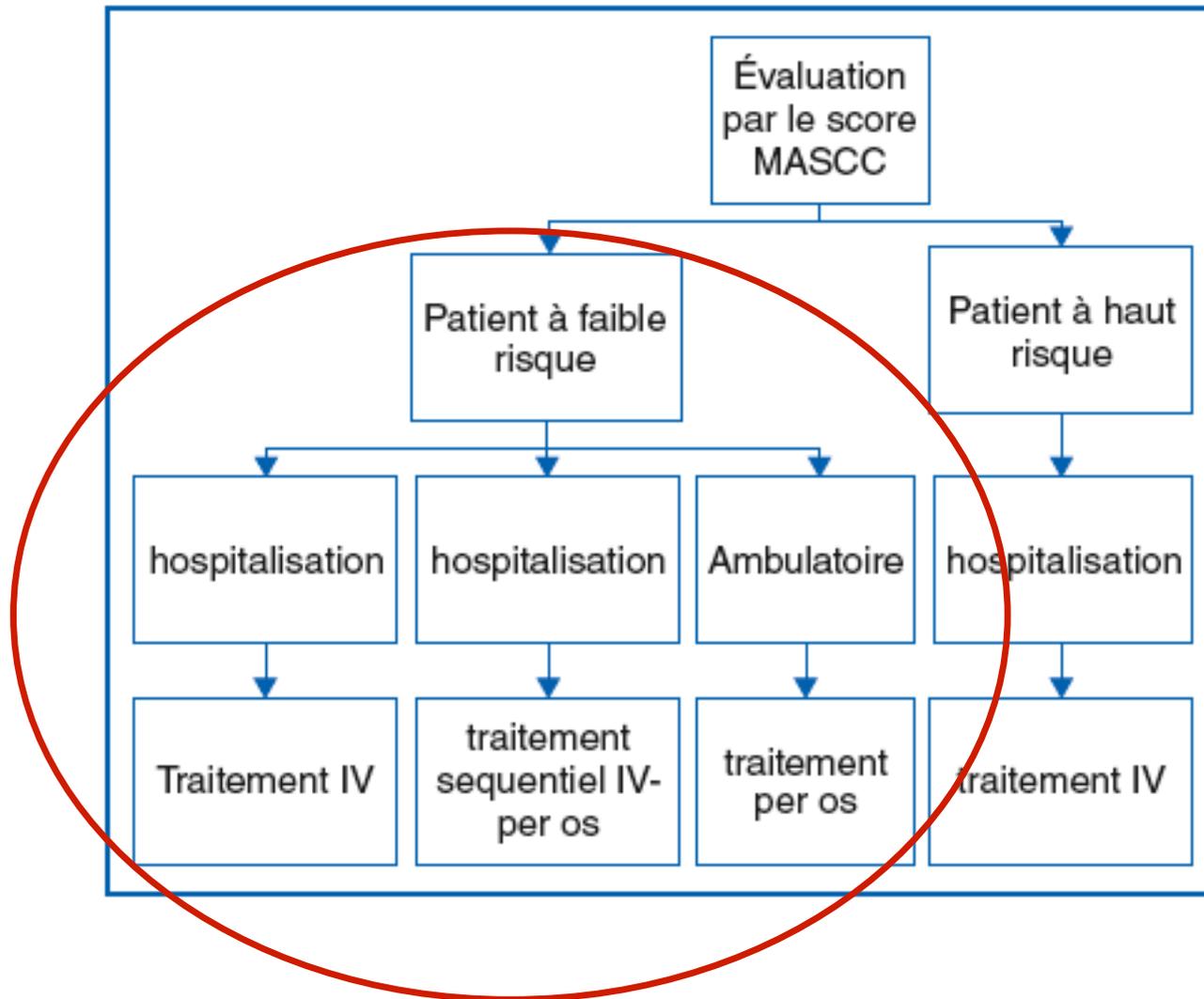
- Hémodynamique stable
- Pas défaillance organe
- Pas de pneumonie
- Pas de SVI

Patient à faible risque: **Antibiothérapie**



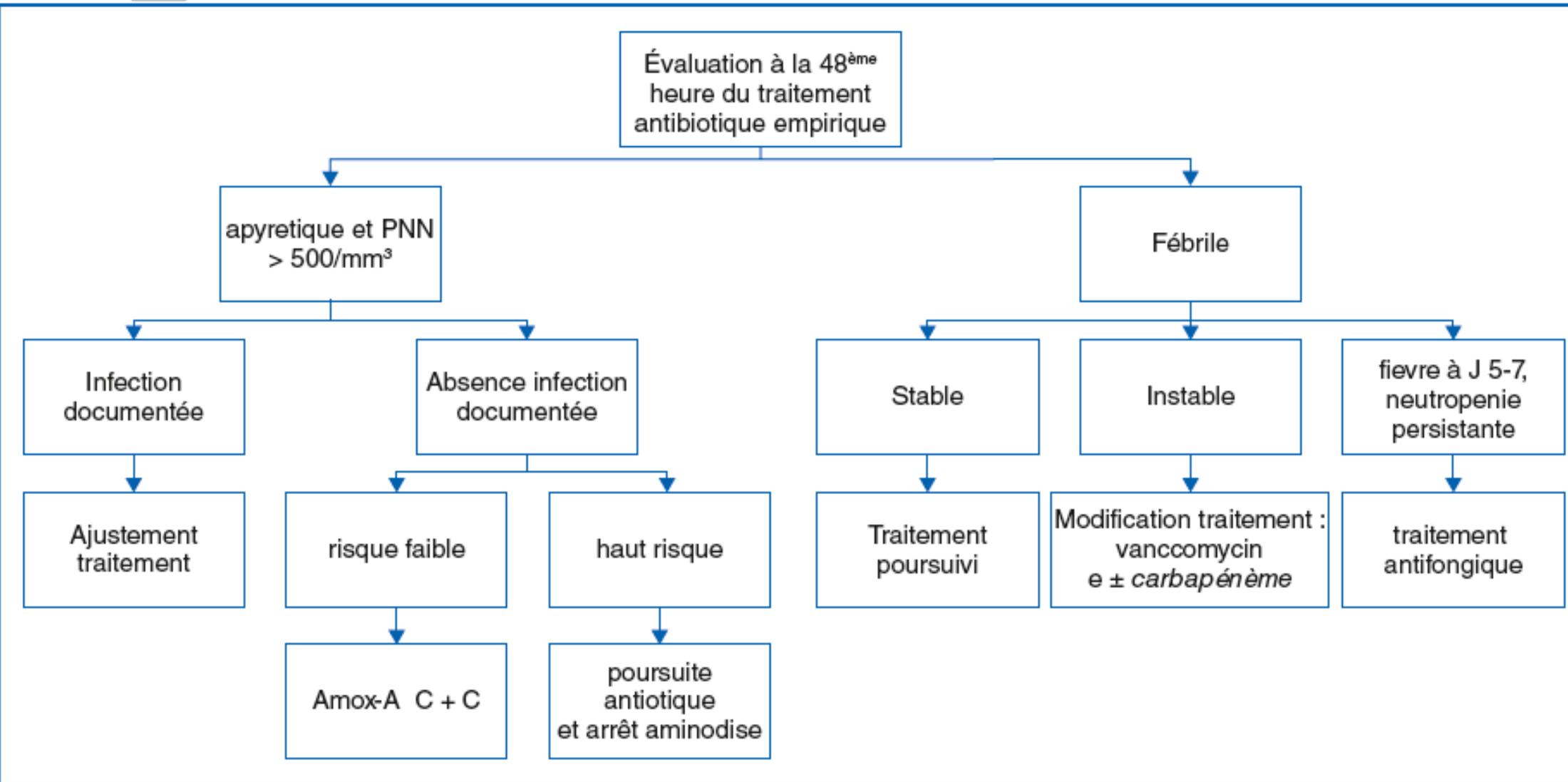
Freifeld AG, IDSA guidelines, Clin Inf D
Flowers et al, ASCO Clinical Practice Guidelines, J Clin Oncol
Klastersky et al, ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol

Patient à faible risque:



- Hémodynamique stable
- Pas défaillance organe
- Pas de pneumonie
- Pas de SVI

SUIVI : Evaluation à 48^{ème} Heures



Durée des traitements antibiotiques

- *La durée de l'antibiothérapie est déterminée par de taux de PNN :*
 - PNN > 500, le patient asymptomatique et apyrétique dans les 48 heures, hémocultures négatives ,absence de foyers infectieux l'antibiotique peut être arrêté.
 - PNN < 500, apyrétique depuis 5-7 jours sans complication retrouvée l'antibiothérapie peut être arrêtée.
 - Fièvre persistante malgré la sortie de l'aplasie doivent être réévalué sur le plan clinique, microbiologique et un traitement antifongique discuté.

Place des facteurs de croissance hématopoïétiques lors de la Neutropénie Fébrile

Pas de réduction de la mortalité (1)

- ✓ HR= 0.74 (95% CI, 0.47 to 1.16)

Réduction:

- ✓ Durée de la neutropénie
- ✓ Durée de la fièvre
- ✓ Durée de l'antibiothérapie
- ✓ Hospitalisations > 10 jours

Place des facteurs de croissance hématopoïétiques lors de la Neutropénie Fébrile

Risk Factor
Sepsis syndrome
Age > 65 years
Profound neutropenia (absolute neutrophil count < $0.1 \times 10^9/L$)
Neutropenia expected to last > 10 days
Pneumonia
Invasive fungal infection
Other clinically documented infections
Hospitalization at time of fever
Prior episode of febrile neutropenia

- **Pas d'utilisation systématique, mais...**

Prise en charge: PREVENTION



- ✓ Education du patient
- ✓ Antibioprophylaxie
- ✓ Facteurs de croissance
hématopoeitique

Mesures préventives

✓ Education du patient

✓ Antibioprophylaxie

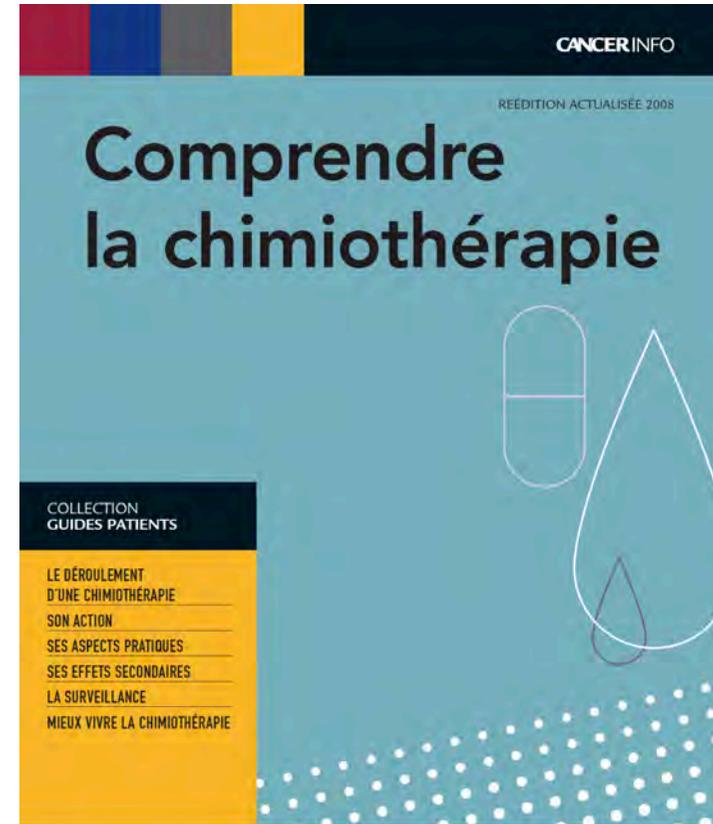
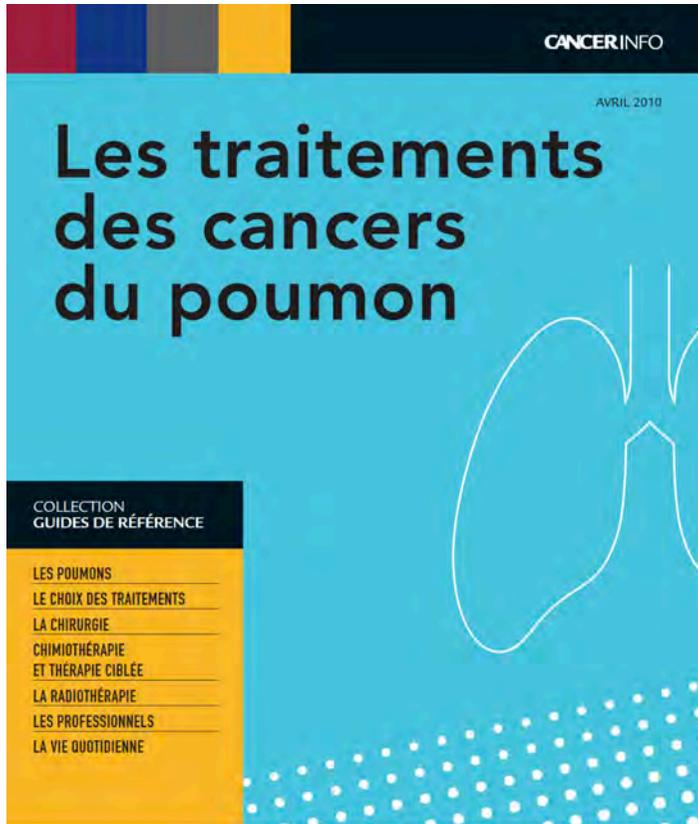
✓ Facteurs de croissance hématopoeitique



Education du patient

1. Définir la neutropénie
2. Expliquer que la neutropénie est un risque majeur d'infection chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie
3. Dire que les infections pendant une chimiothérapie peuvent menacer le pronostic vital et retarder les futures chimiothérapies
4. Expliquer qu'il y a des stratégies efficaces pour anticiper, prévenir et traiter les infections
5. Discuter le rôle du clinicien et du patient dans la prise en charge des neutropénies fébriles
6. Expliquer comment le risque sera évalué
7. Expliquer que le patient sera tenu informé si son risque d'infection est plus élevé
8. Dire aux patients neutropéniques que la fièvre est un signe d'infection et qu'ils doivent contacter un médecin en cas de fièvre
9. Donner des informations sur les autres signes d'infection
10. Donner des informations sur le lavage des mains, les soins de bouche, l'hygiène cutanée

Education du patient



Prevention

✓ Education du patient

✓ Antibioprophylaxie

✓ Facteurs de croissance hématopoeitique

Antibioprophylaxie: Fluoroquinolones orales

- Réduction de l'incidence des infections
- Réduction de la mortalité par infection

Mais

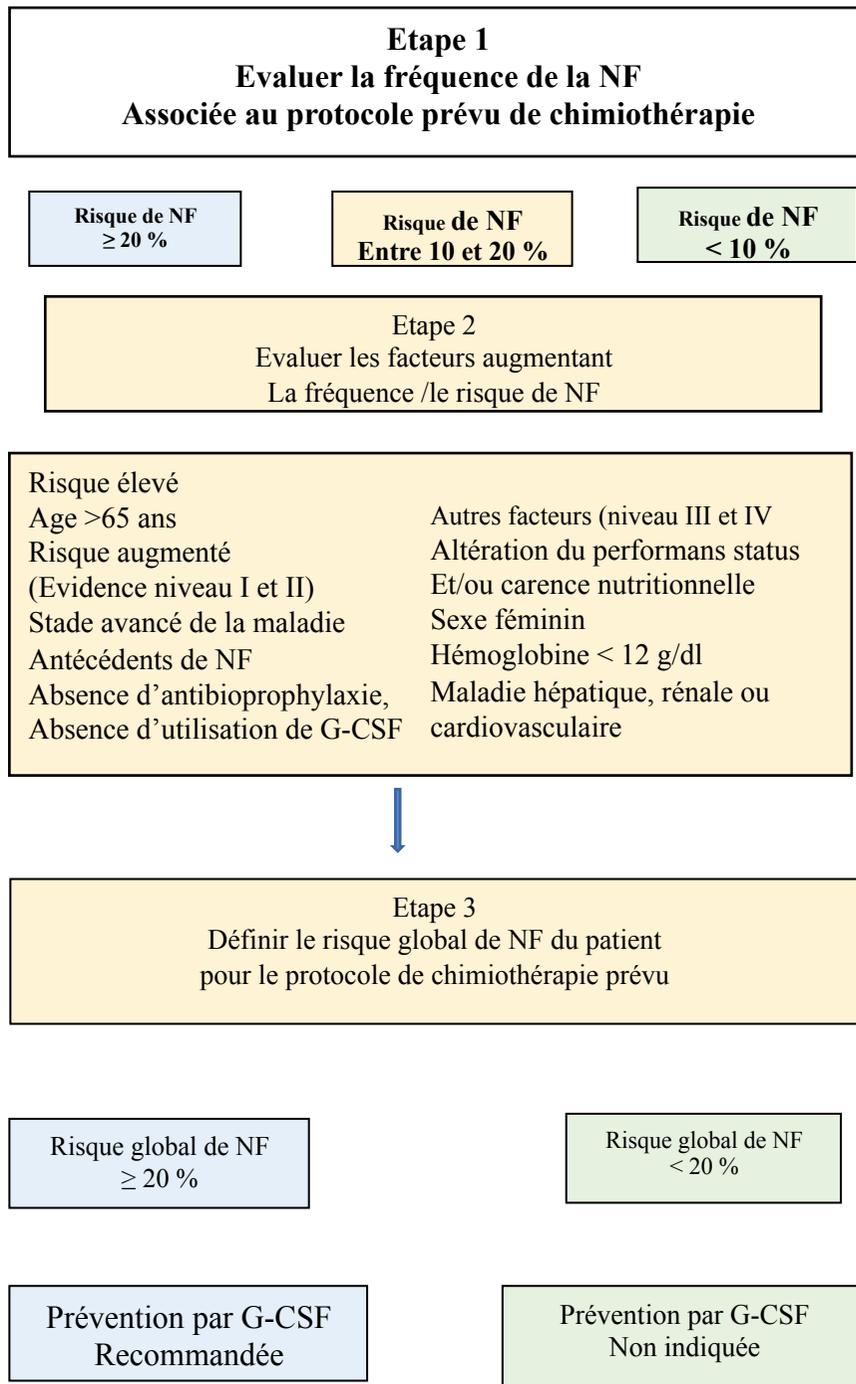
- Emergence de résistances bactériennes
- Limitation de l'antibiothérapie pour NF

 Non recommandée

Flowers et al, ASCO Clinical Practice Guidelines, J Clin Onco
Klastersky et al, ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Onco

Mesures préventives

- Education thérapeutique
- Antibioprophylaxie ?
- **Facteurs de croissance hématopoïétiques**



Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Evaluation du risque de neutropénie

Prophylaxie primaire

Prophylaxie secondaire:

- NF lors d'un cycle de chimiothérapie précédente
- si la réduction ou l'espacement des doses compromettent la survie sans progression et la survie globale

- J. Klastersky¹, ESMO Clinical Practice Guidelines. [Ann Oncol](#). 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
- 2:Smith et al, ASCO Clinical Practice Guidelines Oncol 2015

Prophylaxie secondaire vs. réduction de dose

- Le risque d'infection à la prochaine cure peut engager le **pronostic vital**
- Le niveau de **réduction de dose** pour éviter une récurrence de neutropénie fébrile est trop important
- Le risque de **différer la prochaine cure** est trop important
- Le **manque d'adhésion au protocole** de traitement risque de compromettre les chances de guérison ou la survie

Conclusions

- **Urgence** thérapeutique
- Evaluation du **risque** de complications
- Prise en charge **ambulatoire**: situations **particulières**
- **Education thérapeutique**
- Facteurs de croissance hématopoïétiques