

Prophylaxie de la Neutropénie Fébrile (NF)

Date : 14/07/2014

Contributeurs

- **Coordination médicale**

- Nicolas Jovenin (Oncocha)

- **Coordination méthodologique**

- Nicolas Jovenin (Oncocha)

- **Membres du groupe de travail**

- Matti AAPRO (Genève), Nicolas JOVENIN (Oncocha), Didier KAMIONER (OncoRIF), Didier MAYEUR (OncoRIF), Dr Mohun R K / Kailash BAHADOOR (Reseau Oncovergne)

- **Contributeurs : participants aux ateliers du 19/12/2013**

Frédéric BALES (Clermont-Ferrand), Denis BERTOLI (Champagne sur Seine), Patricia BOULOT (Trevoux), Marie-Dominique BRIDON (Sens), Sylvie CAYEUX (Amiens), Amandine CHENET (Nantes), Claire COLOMBANO (Orléans), Virginie DUBOIS (Nancy), Isabelle DUFRENE (Valence), Roxane ECHERNIER (Thonon les Bains), Laurence GILLES-AFCHAIN (Lyon), Pascale IBANEZ-MARTIN (St Chamond), Claire JOGUET (Clermont-Ferrand), Didier KAMIONER (Trappes), Vanessa MARQUANT (Tarbes), Didier MAYEUR (Le Chesnay), Marie-Caroline MAYEUX (Nancy), Isabelle MESGUICH-DE POLIGNAC (St Jorioz), Bich Nga PHAM (Lyon), Elisabeth THOMAS (Vandoeuvre les Nancy), Nicolas JOVENIN (Reims), Hélène LABROSSE-CANAT (Lyon), Sophie DUPLOMB (Lyon), Ziad RIDA (La Réunion), Karine VIRGINIE-THERESA (Martinique), Joël FLEURY (Clermont-Ferrand)

Sommaire

	Page
Abréviations	4
Contexte	5
Définitions : événements neutropéniques et fièvre	6
Types de prophylaxie	11
Moyens prophylactiques	13
Mise en œuvre de la prophylaxie primaire et secondaire	30
Annexes	35

Abréviations

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CT : chimiothérapie

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO : EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

NF : Neutropénie Fébrile

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

NCI-CTCAE : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

VSN : Valeur Supérieure à la Normale

- La neutropénie fébrile (NF) est associée à :
 - Une morbidité et une mortalité importantes → annexe 1
 - Un coût élevé pour la société
- Pour le patient
 - Hospitalisation, antibiothérapie
 - Retard de traitement (chimiothérapie), diminution de dose
 - Accroissement de la mortalité

Importance de la prophylaxie de la neutropénie fébrile

Utilisation des G-CSF = méthode validée

N.B. :

- le traitement curatif de la NF n'est pas abordé ici (Cf. référentiel)
- la chimiothérapie intensifiée n'est pas abordée ici

Définitions :

Événements neutropéniques Fièvre

La neutropénie fébrile

ET

■ **PNN < 500 / mm³**

OU

PNN < 1000 / mm³

avec une chute prévisible < 500/mm³ à 48h

■ **Fièvre (cf. page 7) ou signes cliniques de sepsis**

Définition EORTC

Définition de la Fièvre

OU

- **$T^{\circ} \geq 38,5^{\circ}$ C pendant au moins 1 heure**
- **$T^{\circ} \geq 38^{\circ}$ C pendant au moins 1 heure**

ET au moins un pic **$\geq 38,5^{\circ}$ C**
Selon ESMO

N.B. : Il existe d'autres définitions de la fièvre (NCCN et ASCO ...)

Grade de neutropénie

Grades de neutropénie (dosage des PNN)				
1	2	3	4	5
VSN – 1500/mm ³	< 1500 – 1000/mm ³	< 1000 – 500/mm ³	< 500/mm ³	-

VSN: Valeur Seuil Normale

Selon NCI-CTCAE v 4.03

Les Événements Neutropéniques

- Neutropénie (grade 1 à 4) sans fièvre
- Fièvre associée à une neutropénie de grade 1 à 3
Fièvre
+ neutropénie de Grade 1 à Grade 3
- Neutropénie fébrile
Fièvre
+ neutropénie de Grade 4 (ou neutropénie de Grade 3
avec grade 4 prévisible dans les 48h)

Les types de prophylaxies

Les types de prophylaxies

- **Prophylaxie primaire**
 - Attitude ayant pour but de diminuer les risques de NF **dès le 1^{er} cycle** de chimiothérapie
- **Prophylaxie secondaire**
 - Attitude ayant pour but de diminuer les risques de NF après un événement neutropénique (**≥ 2^{ème} cycle** de chimiothérapie)

Les moyens prophylactiques

Les Moyens Médicamenteux : G-CSF

Granulocyte Colony Stimulating Factor :

Les G-CSF régulent la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

G-CSF disponibles en France

Formes à injection quotidienne		
Nom Commercial	DCI	Dosages disponibles
Granocyte®	Lénograstim (P)	13 et 34 MUI
Neupogen®	Filgrastim (P)	30 et 48 MUI
Nivestim®	Filgrastim (BS)	12, 30 et 48 MUI
Ratiograstim®	Filgrastim (BS)	30 et 48 MUI
Tevagrastim®	Filgrastim (BS)	30 et 48 MUI
Zarzio®	Filgrastim (BS)	30 et 48 MUI
Forme à injection unique		
Nom commercial	DCI	Dosage disponible
Neulasta®	Pegfilgrastim (P)	6 mg

Si traitement initié avec molécule princeps (P) ou biosimilaire (BS) : poursuivre le traitement avec le même produit pdt la ligne de traitement.

Caractéristiques du filgrastim (1/2)

Contre-indications

- Hypersensibilité connue au filgrastim ou à l'un de ses constituants
- Neutropénie sévère congénitale (Sd de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques
- Ne doit pas être administré pour augmenter les doses de CT cytotoxique

Interactions médicamenteuses

- Non recommandée dans les 24 heures précédant ou suivant une CT myélosuppressive
- En cas de traitement concomitant avec le 5-fluorouracile, il existe une augmentation possible de la sévérité de la neutropénie.

Grossesse : Discuter balance le bénéfice / risque

Allaitement : Doit être évité (absence de données)

Caractéristiques du filgrastim (2/2)

Précautions d'emploi

- Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde secondaire
- Écarter les causes de neutropénie transitoire, telles que les infections virales
- Chez les patients atteints d'anémie falciforme, évaluer rigoureusement le rapport bénéfice/risque
- En cas d'intolérance au fructose

Caractéristiques du lénograstim (1/3)

Contre-indications

- Hypersensibilité connue au lénograstim ou à l'un des excipients
- Ne doit pas être administré pour ➤ doses de CT cytotoxique
- Ne doit pas être administré en même temps qu'une chimiothérapie cytotoxique.
- Il ne doit pas être administré à des patients :
 - souffrant de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo ;
 - < 55 ans et souffrant de leucémie aiguë myéloïde de novo ;

Caractéristiques du lénograstim (2/3)

- • **Interactions médicamenteuses**
 - Non recommandée dans les 24 heures précédant ou suivant une CT myélosuppressive
- **Grossesse :**
 - aucune donnée disponible
 - Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.
- **Allaitement :**
 - pas de données
 - Allaitement doit être arrêté si besoin

Caractéristiques du lénograstim (3/3)

○ Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser en cas de syndrome myélodysplasique, de leucémie aiguë myéloïde secondaire ou de leucémie myéloïde chronique
- Ne pas utiliser dans le but d'augmenter la dose ou la fréquence de la chimiothérapie au-delà des limites établies
- Arrêter le traitement si hyperleucocytose ($> 50.10^9/l$)
- En cas de mobilisation de cellules souches, arrêter dès que le nombre de leucocytes $> 70.10^9/l$
- En cas de phénylcétonurie (en raison de la présence de phénylalanine)

Caractéristiques Pegfilgrastim (1/2)

- **Contre-Indications absolues**
 - Hypersensibilité connue à l'un de ses constituants (cf RCP)
- **Interactions médicamenteuses**
 - Doit être administré environ 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytologique,
 - Dans les modèles animaux, l'administration concomitante avec 5-fluorouracile (5-FU) ou d'autres antimétabolites a montré une potentialisation de l'effet myélosuppresseur.
- **Grossesse**
 - Aucune donnée disponible
 - Ne doit pas être utilisé pdt la grossesse sauf nécessité absolue
- **Allaitement**
 - Pas de données
 - Allaitement doit être arrêté si besoin

Caractéristiques Pegfilgrastim (2/2)

Précautions d'emploi

- Ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire.
- Doit être utilisé avec précaution chez patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes.
- La tolérance et l'efficacité de Neulasta n'ont pas été établies chez les patients de moins de 55 ans atteints de LAM de novo et présentant une cytogénétique t(15;17).

- **Filgrastim**

- Selon l'HAS

- 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en sous-cutanée
- Première injection au plus tôt 24h après la fin de la chimiothérapie
- Durée du traitement jusqu'à dépassement de la date attendue du nadir et normalisation du taux de neutrophiles soit jusque 14 jours (tumeurs solides, lymphomes, leucémies lymphoïdes) ou 38 jours (LAM)

- Préconisations AFSOS (accord d'experts)

- Débuter 24 heures après la fin de la chimiothérapie
- Pendant 7 à 10 jours
- 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en sous-cutanée

En pratique:

–Patient < 60 kg : filgrastim 30

–Patient > 90kg: filgrastim 48

–Patient dont le poids est compris entre 60 et 90 kg : pas d'accord d'experts

- Lénograstim

- ❑ Selon l'HAS

- 150 μg ($19,2 \cdot 10^6$ UI)/ m^2/j en injection sous-cutanée
 - Débutant le jour suivant la fin de la chimiothérapie.
 - Durée du traitement jusqu'à dépassement de la date attendue du nadir et normalisation du taux de neutrophiles sans dépasser 28 jours

- ❑ Préconisations AFSOS (accord d'experts)

- Débuter 24 heures après la fin de la chimiothérapie
 - Pendant 7 à 10 jours
 - 150 μg ($19,2 \cdot 10^6$ UI)/ m^2/j en injection sous-cutanée

En pratique : Lénograstim 34 chez l'adulte

Mode de Prescription

- Pegfilgrastim

- Selon l' HAS et Préconisations AFSOS

- 1 dose unique de 6 mg
- Après chaque cycle de chimiothérapie
- En administration sous-cutanée
- Après la fin de la chimiothérapie cytotoxique dans les 24-36 h

Événements indésirables des G-CSF

- Douleurs osseuses, céphalées
- Biologie: hyperleucocytose à PNN et formes jeunes ; augmentation du CA 15-3, anomalies du bilan hépatique, hyperuricémie
- Allergies
- Toxicité pulmonaire si association *bléomycine*
- Splénomégalie, rupture de la rate
- Syndrome de détresse respiratoire
- Hémorragies alvéolaires
- Crise drépanocytaire
- SMD et LAM
- Vascularite, syndrome de Sweet
- Immunogénicité

Quel G-CSF pour quel schéma de 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

Antibiothérapie prophylactique

- Non systématique
 - Car risque de sélection de germe
- Options
 - Valaciclovir si antécédent d'infection à Herpes simplex virus
 - Triméthoprime + sulfaméthoxazole et valaciclovir si CT pour myélome ou lymphome
 - A discuter : Fluoroquinolone encadrant le nadir si CT intensifiée ou risque majorée (Lymphome).

Moyens non médicamenteux

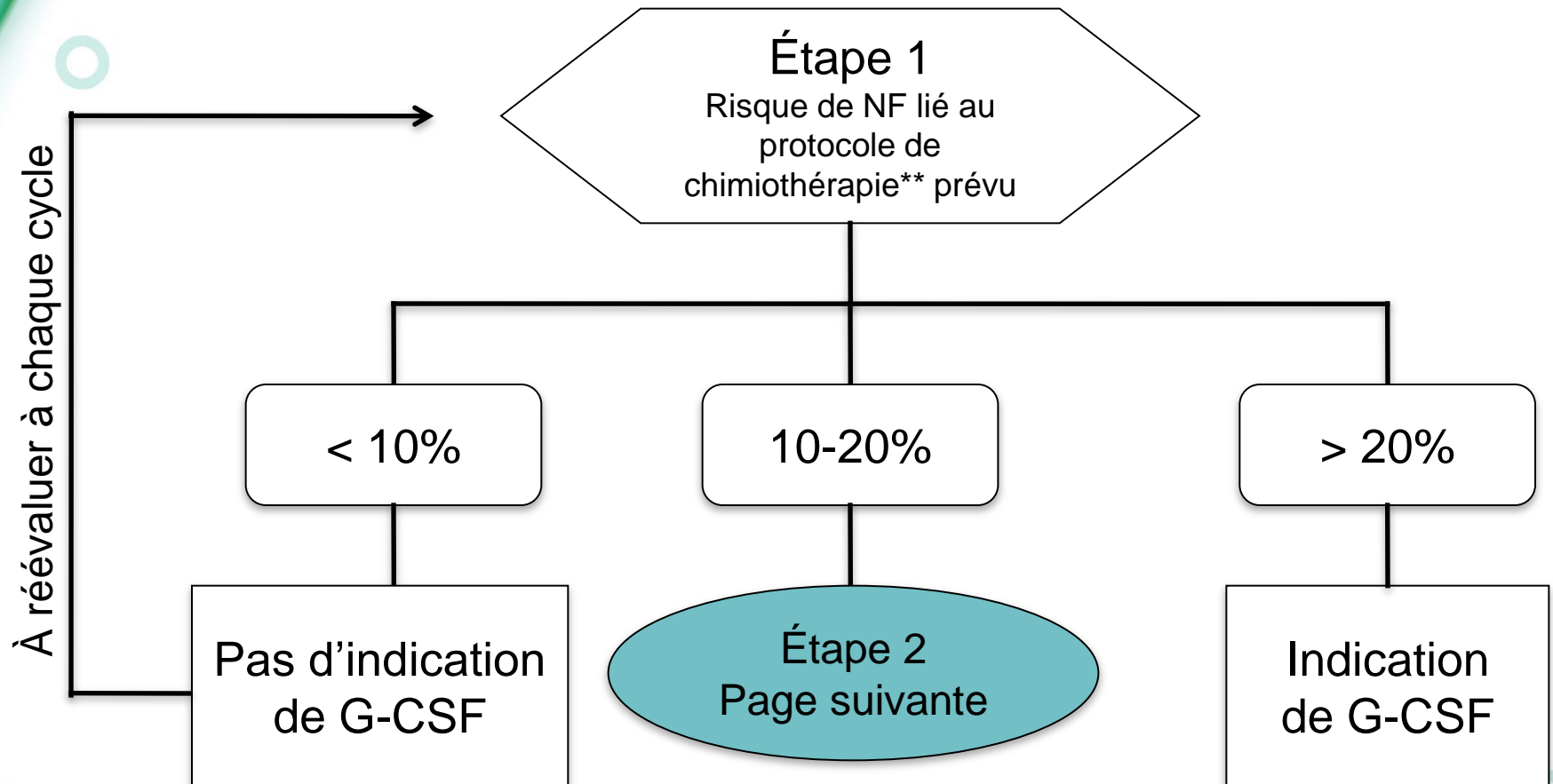
- Recherche préalable de foyer bactérien profond
 - bilan dentaire systématique en particulier, bilan fonction pulmonaire..
- Vaccins cf. référentiel vaccination
- Éviter les voyages en zones fortes d'endémies de pathologies infectieuses
- Le soignant doit : rappeler au patient ainsi qu'à son entourage les recommandations d'hygiène de vie faites lors de l'annonce (hygiène, alimentation, contact avec les animaux...)
- respecter les règles d'hygiène standards des établissements

Avis d'expert : rien de validé mais du « bon sens »

Mise en œuvre des G-CSF

Prophylaxie Primaire Prophylaxie secondaire

Quelle que soit l'indication : curatif ou palliatif :
Néo-adjuvant, adjuvant ou métastatique*



* : Si palliatif, faire le choix (si possible) d'un traitement non neutropéniant`

** : liste des protocoles : NCCN ou EORTC ou ASCO (liens en annexe 2 p36)

Étape 2

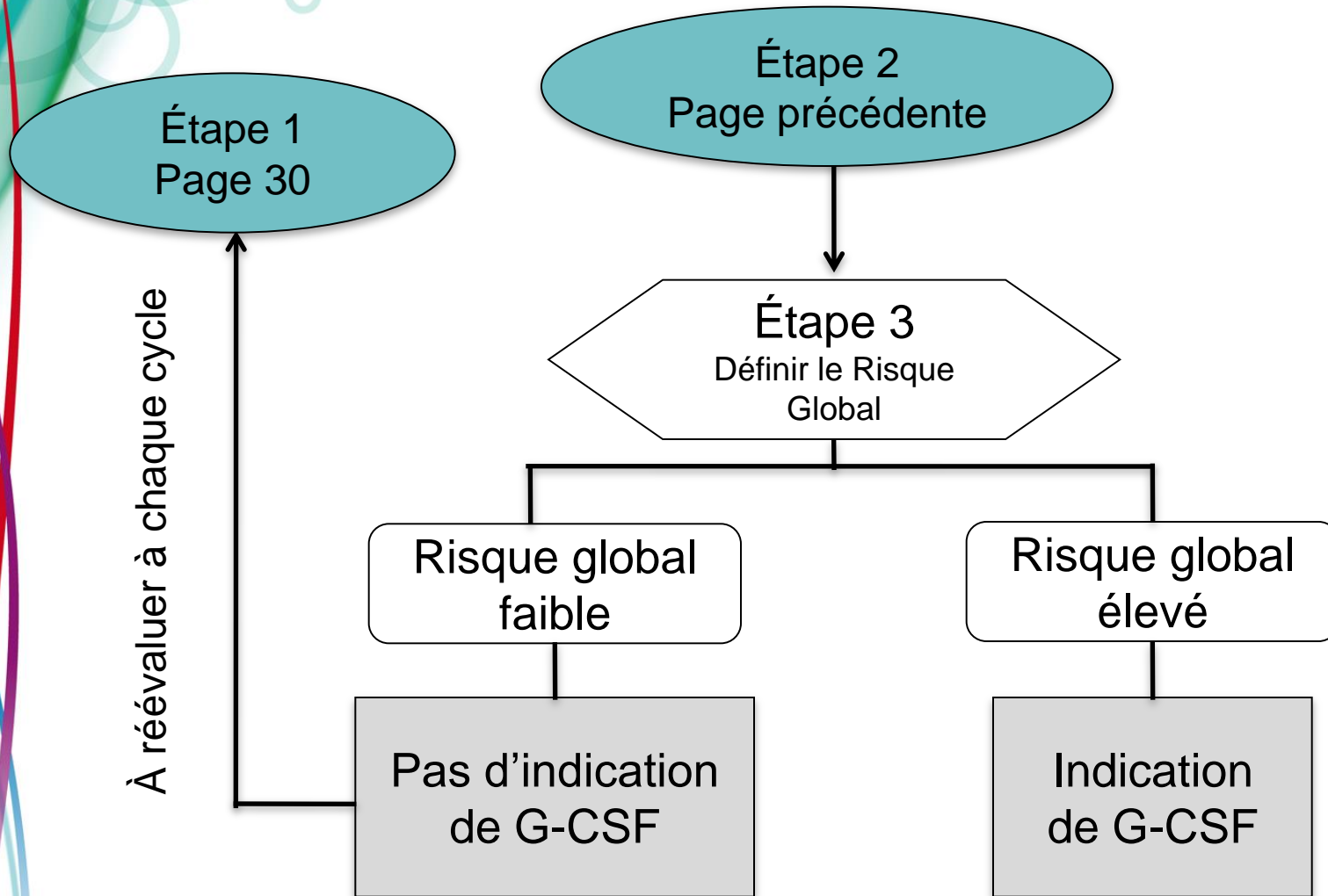
Facteurs de risques individuels de NF ?

Évaluation des facteurs ↗ risque de NF

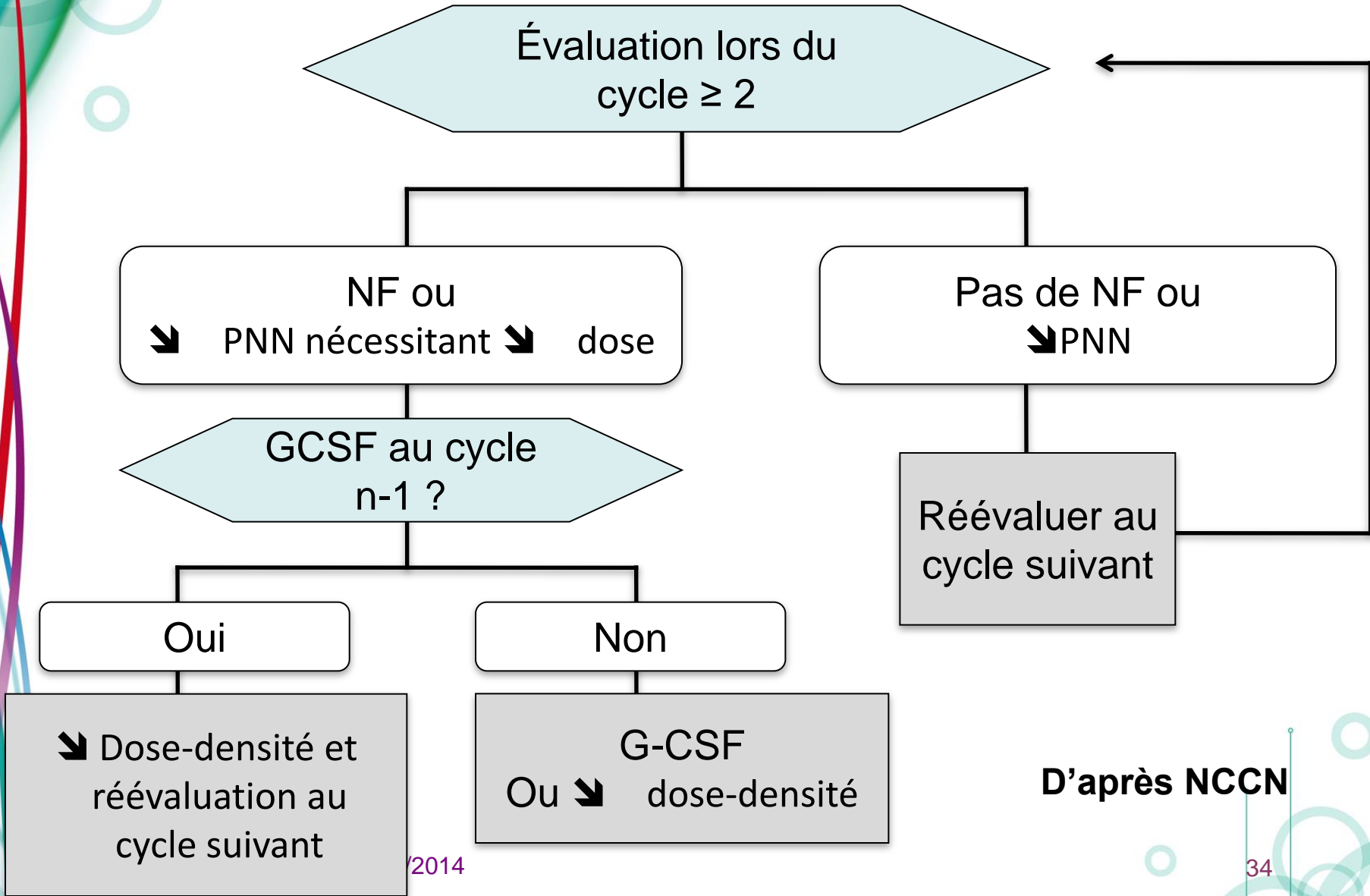
Risque important	Age > 65 ans
Qui ↗ le risque	Maladie avancée
	Antécédent de NF
	Ni ATB, ni G-CSF
Autres facteurs	Karnofsky bas et/ou dénutrition
	Sexe féminin
	Insuffisance hépatique, rénale
	Maladie cardiovasculaire
	Hb < 12 g/dl

Étape 3
page suivante

Prophylaxie Primaire



Prophylaxie Secondaire

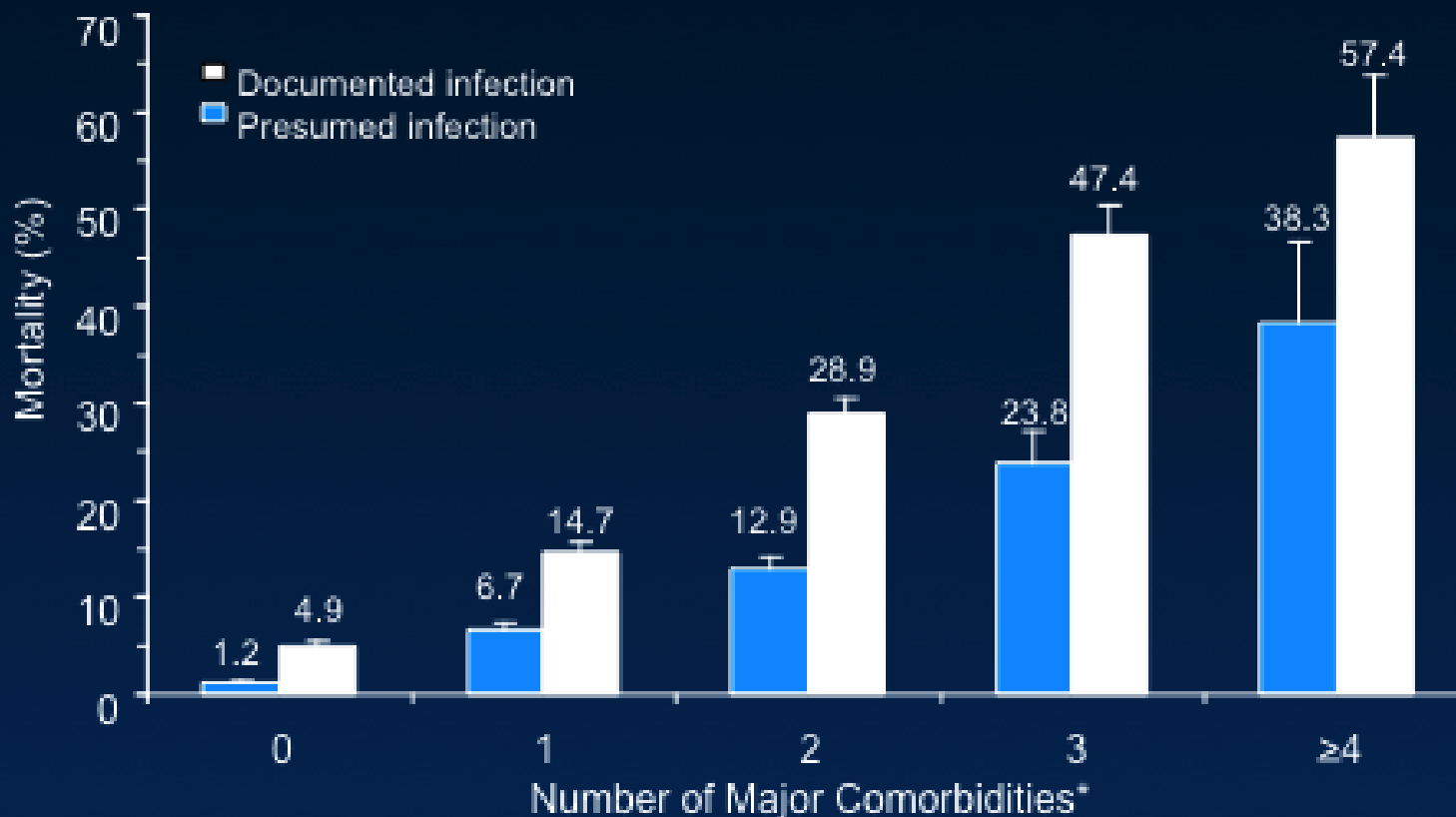


D'après NCCN

Annexe 1

Annexe 1

Hospitalized Cancer Patients with Febrile Neutropenia Mortality and Comorbidities



*Major comorbidities are major organ dysfunction requiring diagnostic or therapeutic intervention, such as heart, lung, renal, or liver disease, diabetes mellitus, or anemia.

4

Kuderer et al. *CANCER* 2006;106:2258-66

Annexe 2

Lien Internet vers Protocoles de CT et risque de NF

Lien vers liste de protocoles

NCCN :

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf

ASCO

<http://jco.ascopubs.org/content/24/19/3187.full.pdf+html>

EORTC

<http://download.mission2.org/2/2010-update-of-eortc-guidelines-for-the-use-of-granulocyte-book-w1456/>

Annexe 3

Score MASCC

Score MASCC

Protocole de chimiothérapie	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment d'apparition de la fièvre	3
Age < 60 ans	2

L'addition des points donne un score total. Si le score total est ≥ 21 , le patient neutropénique fébrile présente un risque réduit de complications sévères (<10%). (Adapté selon Klatersky et al.).

Score prédictif selon MASCC du risque de complications sévères lors de neutropénie fébrile