

Référentiels en Soins Oncologiques de Support



Neutropénie Fébrile

Prophylaxie

Version Juillet 2021



Contributeurs

- **Coordination médicale**

- Nicolas JOVENIN, Oncologue médical, Reims
- Raafet AFFI, Oncologue médical, Nantes

- **Méthodologie**

- Amélie ANOTA, Statisticienne, Lyon

- **Groupe de travail**

- Audrey ECHE-GASS, Médecin généraliste, Toulouse ;
- Didier KAMIONER Onco-hématologue, Trappes ; Ivan KRAKOWSKI, Oncologue médical, Bordeaux ; Didier MAYEUR, Oncologue médical, Dijon ; Elvire PONS Oncologue médical, Nantes

- **Relecture**

- Matti AAPRO, Oncologue médical, Genève



Sommaire

| | Page |
|---|------|
| <u>Abréviations</u> | 4 |
| <u>Contexte</u> | 5 |
| <u>Définitions : événements neutropéniques et fièvre</u> | 6 |
| <u>Types de prophylaxie</u> | 10 |
| <u>Moyens prophylactiques</u> | 11 |
| <u>Mise en œuvre de la prophylaxie primaire et secondaire</u> | 24 |
| <u>Annexes</u> | 29 |





Abréviations

- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- CT : chimiothérapie
- EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- FDA : Food and Drug Administration
- 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
- RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
- VSN : Valeur Supérieure à la Normale



Contexte

- La neutropénie fébrile est associée à :
 - Une morbidité et une mortalité importantes
 - Un coût élevé pour la société
- Pour le patient
 - Hospitalisation, antibiothérapie
 - Retard de traitement (chimiothérapie), diminution de dose
 - Accroissement du risque de mortalité (7 à 10%)
 - Accroissement du risque de thrombose veineuse profonde
- Mésusage fréquent des G-CSF

Importance de la prophylaxie de la neutropénie fébrile
Utilisation des G-CSF = méthode validée

Ni le traitement curatif de la NF, ni l'intensification thérapeutique (greffes...)
ne sont abordés dans ce référentiel



Définition : grades 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 | - |

Selon NCI-CTCAE v 5.00

VSN: Valeur Seuil Normale

Copyright AFSOS, version de travail 07/2021





Les événements neutropéniques

- Neutropénie (grade 1 à 4) sans fièvre
- Neutropénie (grade 1 à 3) avec fièvre
- Neutropénie fébrile
 - Neutropénie de Grade 4 (ou neutropénie de Grade 3 avec grade 4 prévisible dans les 48h)
 - ET : fièvre (page 9)



VSN: Valeur Seuil Normale



Définition : neutropénie fébrile

ET

- **PNN < 500 / mm³**
OU chute prévisible < 500/ mm³
dans les 48 heures
- **Fièvre (cf. page 9)**

D'après Klastersky – Ann Oncol - 2016





Définition : Fièvre

- **$T^{\circ} \geq 38,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$**

OU

- **$T^{\circ} \geq 38,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$:**

2 mesures en moins de 2 heures

Selon ESMO (Klastersky – Ann Oncol - 2016)

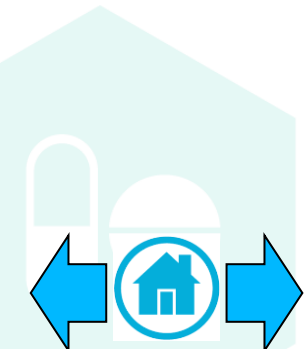


Types de prophylaxies

- Prophylaxie primaire
 - Attitude ayant pour but de diminuer le risque de NF **dès le 1^{er} cycle** de chimiothérapie
- Prophylaxie secondaire
 - Attitude ayant pour but de diminuer le risque de NF après un événement neutropénique (\geq **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.
- NB : Le trilaciclib, anti CDK 4/6, est récemment approuvé par la FDA pour réduire la fréquence de la myélosuppression induite par la chimiothérapie (non encore disponible en Europe).



G-CSF disponibles en France

| Formes à injection quotidienne | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| DCI | Disponibilité | Dosages disponibles |
| Lénograstim | Molécule princeps | 13 et 34 MUI |
| Filgrastim | Molécule princeps & biosimilaires | 12, 30 et 48 MUI |
| Formes à injection unique | | |
| DCI | Disponibilité | Dosage disponible |
| Pegfilgrastim | Molécule princeps & biosimilaires | 6 mg |
| Lipegfilgrastim | Molécule princeps | 6 mg |

Si traitement initié avec molécule princeps ou biosimilaire, il est recommandé de poursuivre ce traitement avec le même produit durant toute la ligne de traitement spécifique





Contre-indications et mises en garde des G-CSF (1/2)

(selon les résumés des caractéristiques des produits)

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients
- Ne doivent pas être administrés :
 - Pour augmenter les doses de CT cytotoxique > doses établies
 - Le même jour qu'une administration de chimiothérapie cytotoxique
 - Chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie myéloïde chronique
- Doivent être utilisés avec précaution en cas de Leucémie Aigue Myéloïde (LAM) vu le manque de données de tolérance et d'efficacité



Contre-indications

et mises en garde des G-CSF (2/2)

(selon les résumés des caractéristiques des produits)

- En cas de traitement concomitant avec du 5-FU ou d'autres anti-métabolites : risque de potentialisation de l'effet myélosuppresseur avec une possible augmentation de la sévérité de la neutropénie
- Grossesse :
 - pas recommandés chez la femme enceinte
 - Discuter la balance bénéfique/risque
 - Ressource : CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes (annexe 2)
- Allaitement : Doivent être évités (absence de données)



Mode de Prescription

• Filgrastim

Selon la HAS

- 0,5 MUI (5 μ g)/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 dernière administration de la chimiothérapie
- Pendant 7 à 10 jours
- 0,5 MUI (5 μ g)/kg/jour en sous-cutanée
 - En pratique:
 - Patient < 60 kg : filgrastim 30 MUI
 - Patient > 90kg : filgrastim 48 MUI
 - Patient dont le poids est compris entre 60 et 90 kg : 30 MUI quand le poids se rapproche de 60 kg et 48 MUI vers 90kg (Accord d'experts)



Mode de prescription

• Lénograstim

Selon la 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 dernière administration de 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 MUI chez l'adulte



Mode de Prescription

- Pegfilgrastim et Lipegfilgrastim
 - Selon la HAS
 - 1 dose unique de 6 mg
 - Après chaque cycle de chimiothérapie
 - En administration sous-cutanée
 - Au moins 24 heures après la dernière administration de chimiothérapie
 - Administration au plus tard 72 h après la dernière administration de chimiothérapie (accord d'experts)



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, Immunogénicité
- Toxicité pulmonaire :
 - si association *bléomycine*
 - Hémorragies alvéolaires
 - détresse respiratoire
- Splénomégalie, rupture de la rate
- Syndrome de Crise drépanocytaire
- SMD et LAM
- Vascularite, syndrome de Sweet



Quel G-CSF pour quel schéma de chimiothérapie ?

- Cycles de chimiothérapie toutes les 2 à 4 semaines
 - Filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim ou lipegfilgrastim
- Cycles de chimiothérapie hebdomadaire
 - En l'absence de littérature, préconisations à discuter...



Quel G-CSF pour quel schéma de chimiothérapie ?

- Cycles de chimiothérapie hebdomadaire
 - En fonction de:
 - Type de chimiothérapie
 - **Ligne thérapeutique**
 - Plutôt prophylaxie secondaire?
 - Terrain : **Forme journalière si utilité d'un suivi à domicile renforcé par l'IDE ou forme à injection unique**
 - Différents schémas:
 - Formes journalières après chaque injection
 - Formes journalières après la dernière injection de la cure
 - Forme retard 72h après la première injection pour couvrir toute la cure



Prophylaxie de la NF par anti-infectieux

- 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 majoré (Lymphome)



Autres mesures prophylactiques

- Hygiène bucco-dentaire et recherche préalable de foyer bactérien profond
 - Bilan dentaire systématique avant toute chimiothérapie neutropénisante (sauf urgence) **Biblio en cours**
 - Cf. référentiel mucites
- **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

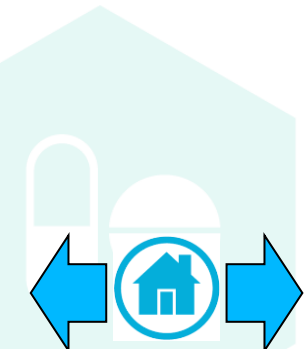
Accord d'experts : rien de validé mais du « bon sens »





Mise en œuvre des G-CSF

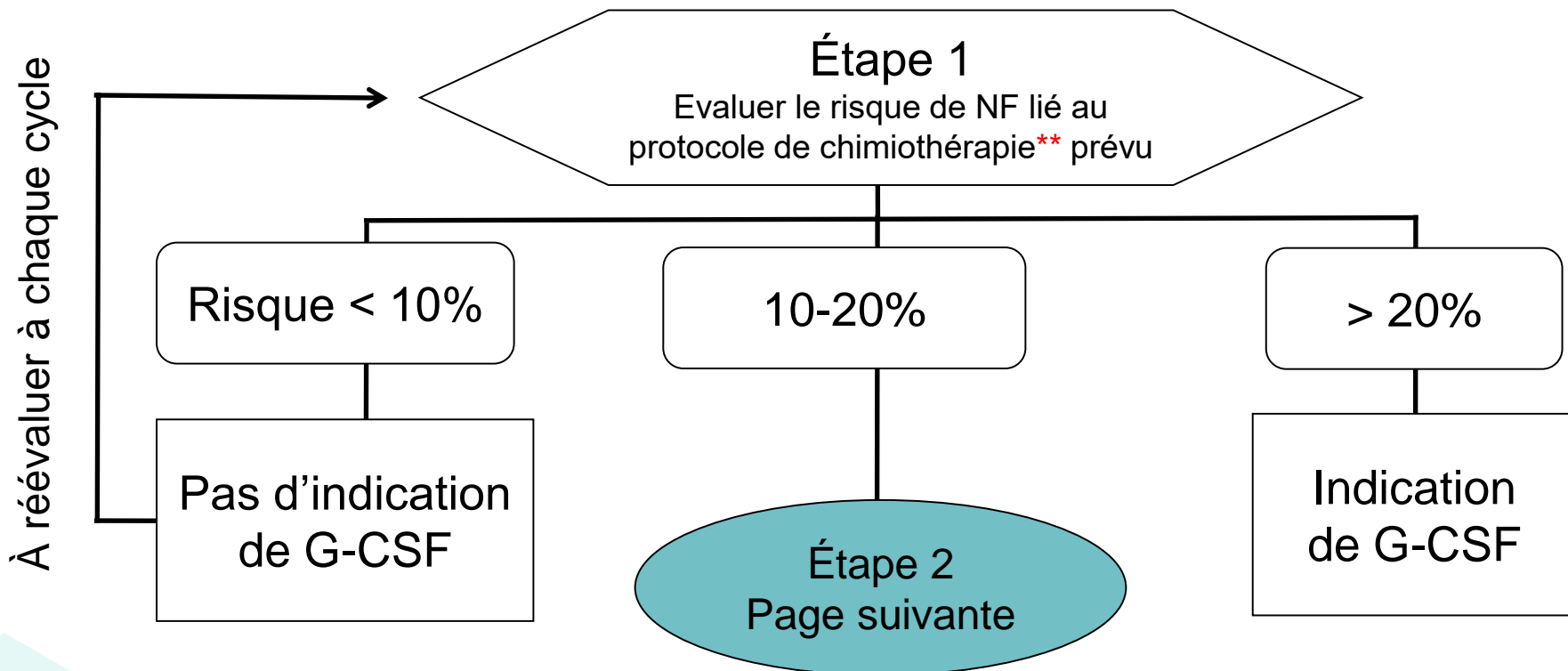
Prophylaxie Primaire
Prophylaxie secondaire





Prophylaxie Primaire

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



* : Si palliatif, faire le choix d'un traitement non neutropéniant ou adapter la dose de chimiothérapie en fonction des caractéristiques de la maladie

** : liste des protocoles : NCCN ou ASCO (annexe 4 p 37)

D'après ESMO et NCCN

Prophylaxie Primaire

Étape 2

Facteurs de risques individuels de NF ?

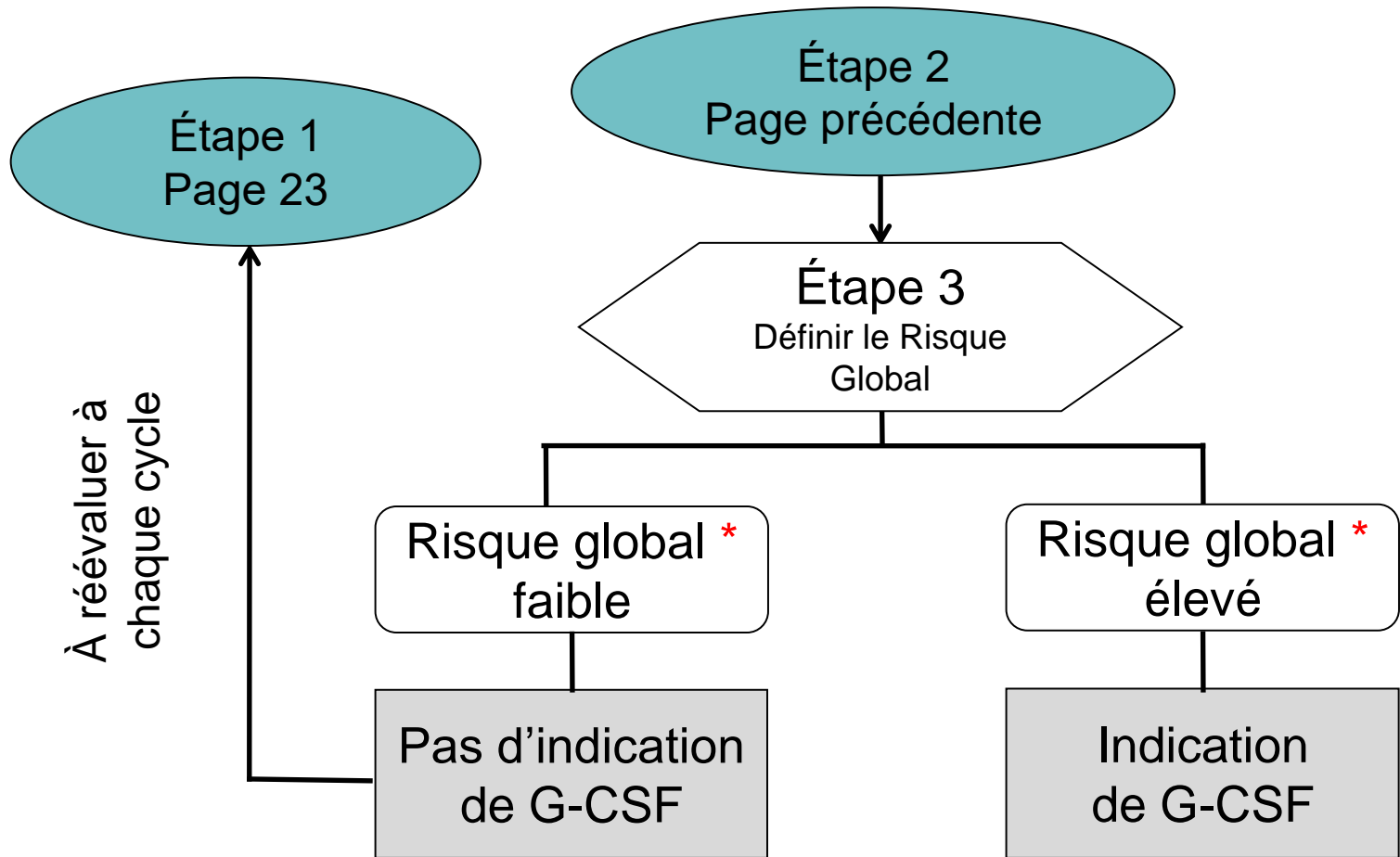
Évaluation des facteurs de risque de NF

| | |
|----------------------------------|---|
| Risque important | Age > 65 ans |
| Risque augmenté | Maladie avancée |
| | Envahissement médullaire tumoral |
| | Antécédent de NF, neutropénie persistante |
| | Antécédents de chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie récente |
| Autres facteurs de risque | Karnofsky bas et/ou dénutrition |
| | Sexe féminin |
| | Insuffisance hépatique, rénale |
| | Maladie cardiovasculaire |
| | Hb < 12 g/dl |

Étape 3
page suivante

D'après ESMO et NCCN

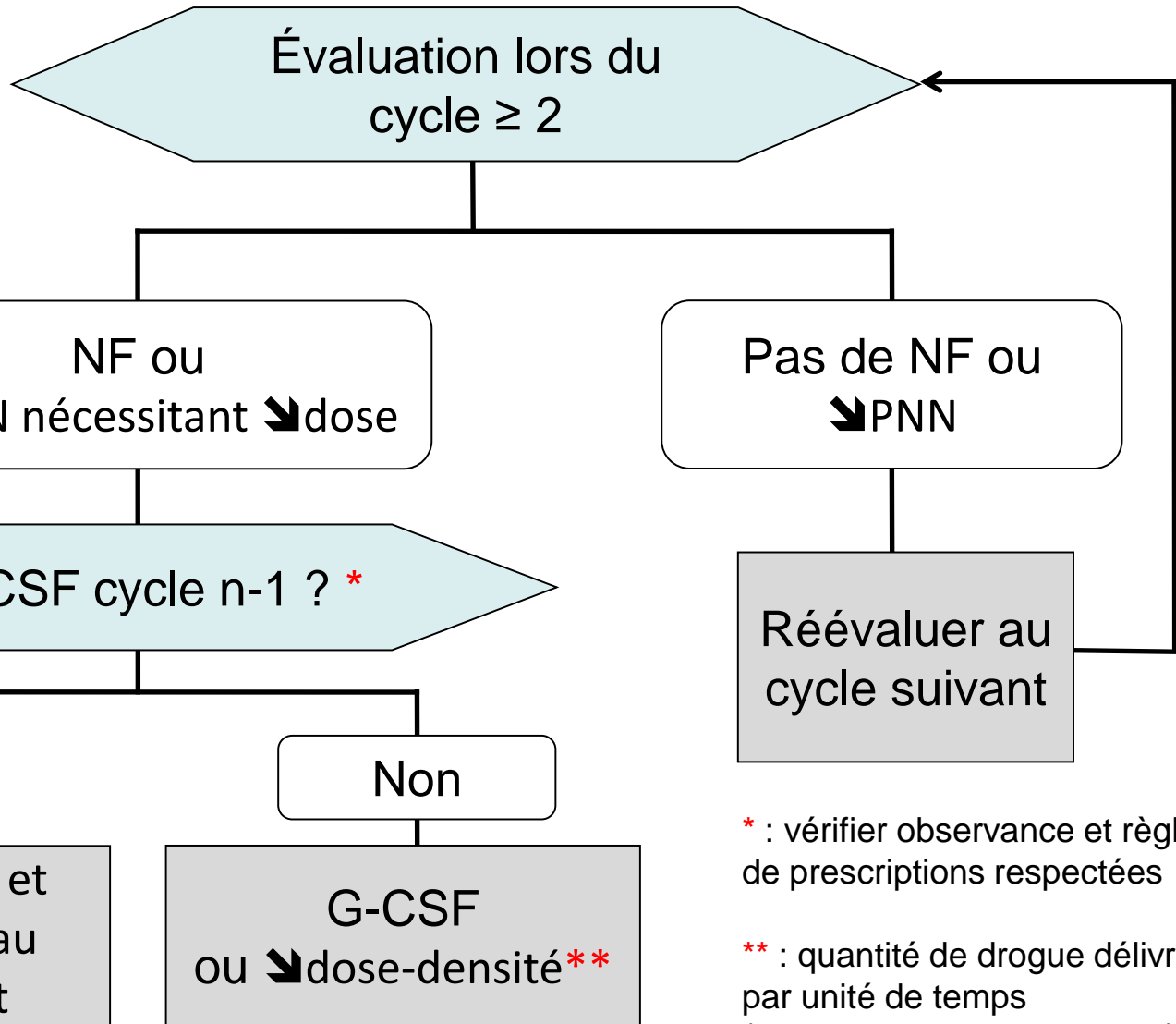
Prophylaxie Primaire



* : Pour le risque de NF de 10-20%, le nombre et le type de facteurs de risque individuels sont laissés à l'appréciation du clinicien en dehors de l'âge > 65 ans qui doit faire classer *de facto* dans le groupe risque élevé.

D'après ESMO et NCCN

Prophylaxie Secondaire



* : vérifier observance et règles de prescriptions respectées

** : quantité de drogue délivrée par unité de temps (à l'appréciation du clinicien)

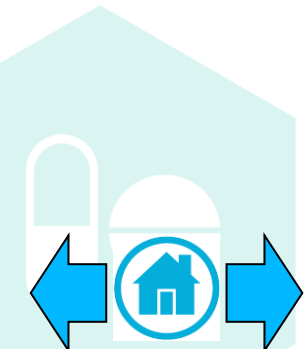
D'après ESMO et NCCN



Référentiels en Soins Oncologiques de Support



Annexes





Annexe 1 : foire aux questions

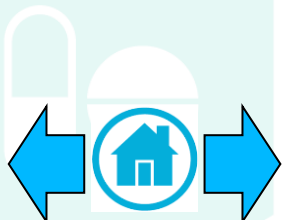
- Prévention des NF et COVID-19
- Gestion des effets indésirables
 - Douleurs osseuses
 - Hyperleucytose sous G-CSF
- Fièvre sous G-CSF
- G-CSF et inhibiteur de CDK 4/6



Prévention des NF et COVID-19

- Discuter l'extension des indications des G-CSF aux schémas de chimiothérapie à faible risque de neutropénie
 - Pour les patients en situation palliative, préférer des schémas de chimiothérapie non neutropéniants
 - Les CDK4/6 et inhibiteurs de PARP qui induisent des neutropénies n'ont pas montré un risque augmenté d'infection virale
 - Les indications de prophylaxie par antibiotique pourraient être étendues en raison d'un possible risque de retard de passage aux urgences pour les patients qui développent de la fièvre. Il faut cependant garder à l'esprit les risques spécifiques liés au développement de bactéries multi-résistantes.
 - L'utilisation des corticoïdes doit être discutée et limitée autant que possible
-
- NB : au vu de la situation sanitaire au moment de la rédaction de cette mise à jour, les 2 derniers points ne paraissent plus autant d'actualité qu'au moment de leur rédaction en mars 2020 par l'ESMO (accord d'experts).

D'après ESMO

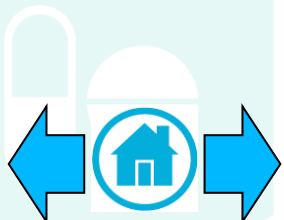




Douleurs osseuses : Fréquence ?

- Pas de différence entre les G-CSF à injection quotidienne et les G-CSF à injection unique
- **Penser à informer le patient du risque**
- Antalgiques adaptés (**opioïdes si nécessaire**)
- AINS à discuter (**Attention au risque de cellulite chez le sujet âgé**) BIBLIO...
- **Changement de G-CSG, Biblio en cours**
- Discuter la poursuite des G-CSF (balance bénéfice-risque)

(Accord d'experts)





Hyperleucytose sous G-CSF

- Rassurer le patient, son entourage, et ses soignants (Médecin généraliste, biologiste, pharmacien, IDE...)
- La poursuite des G-CSF est indiquée

(Accord d'experts)





Fièvre sous G-CSF

- Intérêt de :
 - Doser CRP et procalcitonine
 - Recherche de foyer infectieux
- Diagnostic différentiel avec le dosage de la procalcitonine
 - $PCT > 0,5 \mu\text{g/l}$: argument fort pour une infection bactérienne





G-CSF et inhibiteur de CDK 4/6

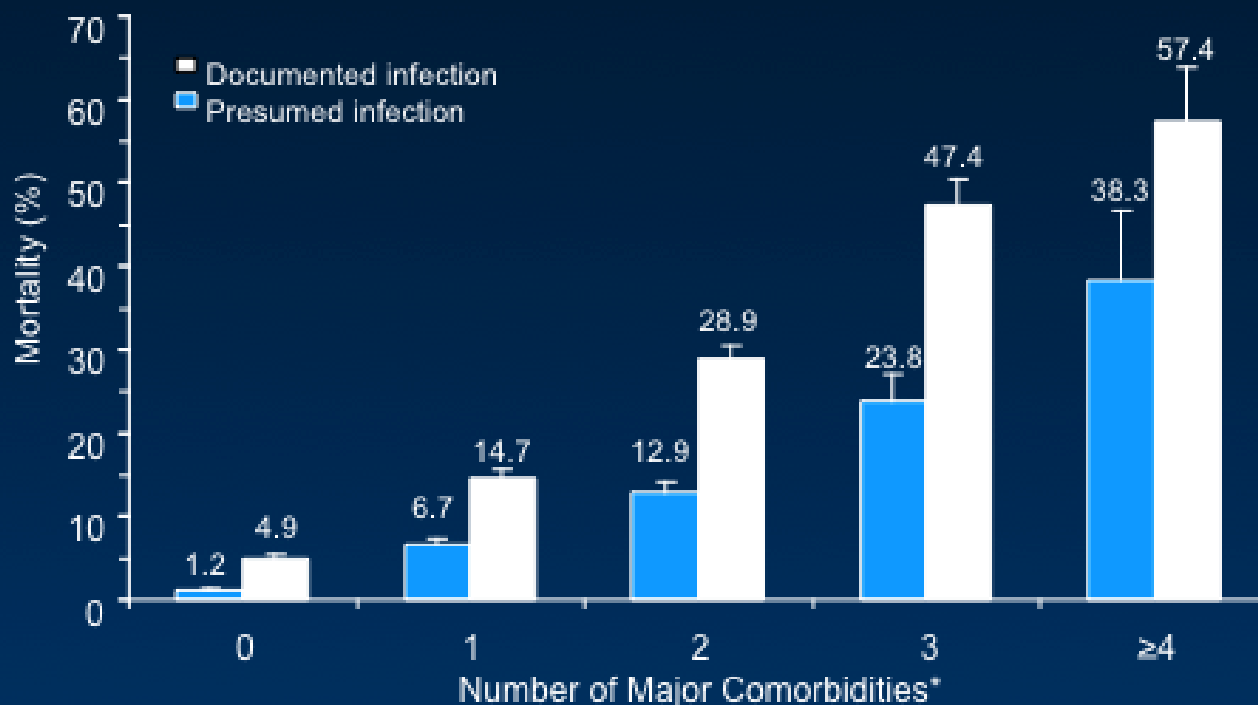
- Pas d'indication de G-CSF avec les CDK 4/6

(Accord d'experts)



Annexe 2

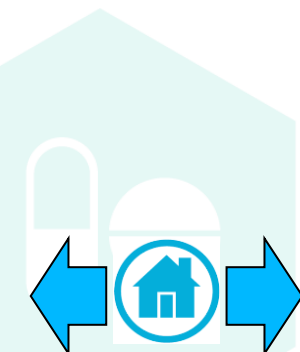
Hospitalized Cancer Patients with Febrile Neutropenia Mortality and Comorbidities



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

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

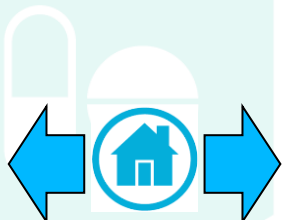
4





Annexe 3

- Le CRAT
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- Courriel : crat.secretariat.trs@aphp.fr
- Fax : 01 44 73 53 95
- Adresse postale :
- Le CRAT – Hôpital Armand Trousseau
- 26 avenue du Dr Arnold Netter
- 75571 PARIS CEDEX 12





Annexe 4 : liste de protocoles

- **NCCN (visité le 31 mai 2021) :**
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf

- **ASCO (visité le 31 mai 2021) :**
- <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.6.2.3488>





Bibliographie

- Aapro, M., et al., Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3295-3304. doi: 10.1007/s00520-017-3842-1. Epub 2017 Aug 25.
- Ahn S, et al. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jul;24(4):376-80. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352ead2.
 - de Souza Viana L, et al. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2008 Jul;16(7):841-6. doi: 10.1007/s00520-007-0347-3. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17960431
 - Freyer, G., et al. [Clinical burden caused by hospitalization for febrile neutropenia in France in 2010-2011: An analysis of the PMSI database] *Bull Cancer* 2016 Jun;103(6):552-60. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.03.012. Epub 2016 May 24.
 - Lambertini, M., et al., The five "Ws" for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jan;89(1):112-28. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.006. Epub 2013 Aug 29.
 - Macaire, P., et al. Impact of granulocyte colony-stimulating factor on FOLFIRINOX-induced neutropenia prevention: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Dec;86(12):2473-2485. doi: 10.1111/bcp.14356. Epub 2020 Jun 5.
 - Uys A, et al. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):555-60. doi: 10.1007/s00520-004-0614-5. Epub 2004 Jun 9. PMID: 15197637

En attente de validation bibliographique



Liens d'intérêts

- Nicolas Jovenin
 - Pfizer, Amgen, Sandoz
- Raafet AFFI
- Amélie ANOTTA
- Audrey ECHE-GASS
- Didier KAMIONER
- Ivan Krakowski
- Didier MAYEUR
 - Pfizer, Thermofisher
- Elvire PONS
- Matti AAPRO