Référentiels en Soins Oncologiques de Support

AFSOS RÉFÉRENTIELS

Neutropénie Fébrile

De la prophylaxie à la prise en charge chez l'Adulte

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Contributeurs

- **Coordination médicale**
  - Raafet AFFI, Oncologue médical, Nancy
  - Didier MAYEUR, Oncologue médical, Dijon

- **Groupe de travail**
  - Mathias, BREHON, Médecin en hématologie, Lyon ; Audrey ECHE-GASS, Médecin généraliste, Toulouse ; Nicolas JOVENIN, Oncologue médical, Reims ; Didier KAMIONER Onco-hématologue, Boulogne ;

- **Relecture**
  - Christelle CLEMENT-DUCHENE, Médecin, Nancy ; Stephan GURVAN, IDE oncologie, MORLAIX ; Laura ISSARTEL, Pharmacien d'officine, Charmes sur Rhône ; Sandrine MAHE, IPA, Compiègne ; Nathalie TRUFFLANDIER, Oncologue médical, La Rochelle ;

- **Participants à l'atelier du 12/12/2024**
  - Elodie CAILBAULT, IDE, Paris ; Isabelle DA COSTA, IPA, Paris ; Florence OBERKAMPF, médecin, Paris ; Vincent TERISSE, médecin, Angoulême ; Delphine DE BONFILS, pharmacien, Prigonrieux ; Viviane BENEZIT, médecin, Cambo les Bains ; GARRIDO Jean-François, médecin, Nîmes ; LEFEUVRE Lucas, IDE, Toulouse ; Paul MORIZOT, IPA, Béziers ; Sonia JOVIC, médecin, Toulouse ; Philippe DEBOURDEAU, médecin, Arles ; Bahadoor MOHUN , médecin, Clermont-Ferrand ; Lola LEUCHTMANN, IDE, Auch ; Emma ROSKE, IDE, Albi ; Lucie LOUBET, IDE, Albi ; Manon DENNERY, IDE, Nice ; Florence PERRAUDIN, cadre de santé, Lille ; Sophie POUJOULAT, IDACC, Versailles ; Apolline PERROIS, pharmacien, Toulouse ; Annick CHICOUENE, médecin, Avignon

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Sommaire

	Page
Abréviations	4
Contexte	5
Définitions	6
Types de prophylaxie	10
Moyens prophylactiques	11
Mise en œuvre de la prophylaxie primaire et secondaire	24
Prise en charge de la neutropénie fébrile	29
Annexes	45

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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

L'intensification thérapeutique (greffes…) n'est abordée dans ce référentiel

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Définition : grades de neutropénie

Grades de neutropénie (dosage des PNN)				
1	2	3	4	5
VSN – 1500/mm³	< 1500 – 1000/mm³	< 1000 – 500/mm³	< 500/mm³	-

Selon NCI-CTCAE v 5.00

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Définition : neutropénie fébrile

- **PNN < 500 / mm³**

  OU **chute prévisible < 500/ mm³ dans les 48 heures**

ET

- **Fièvre (cf. page 9)**

D'après Klastersky – Ann Oncol - 2016

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Définition : Fièvre

- **T° ≥ 38,3 °C / 38,5 °C en pédiatrie**

OU

- **T° ≥ 38,0 °C :**

  2 mesures en moins de 2 heures (persistante sans traitement antipyrétique)

Selon ESMO (Klastersky – Ann Oncol - 2016)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Types de prophylaxies

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Les moyens prophylactiques

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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), en particulier en l'absence de réponse médullaire complète.
- Des données récentes suggèrent que la prescription de GCSF lors d'une chimiothérapie avec bléomycine (tumeur germinale testiculaire et maladie de Hodgkin) n'augmente pas le risque de fibrose pulmonaire

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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 bénéfice/risque
  - Ressource : CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes (annexe 2)
- Allaitement : Doivent être évités (absence de données)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Mode de Prescription

NB : Médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle

- **Filgrastim**
  - ❑ Selon la 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 dernière administration 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 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)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Mode de prescription

NB : Médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle

- **Lénograstim**
  - ❑ Selon la HAS
    - 150 µg (19,2.10^6 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 (19,2.10^6 UI)/m^2/j en injection sous-cutanée

      En pratique : Lénograstim 34 MUI chez l'adulte

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Mode de Prescription

NB : Médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle

- 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)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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 :
  - Hémorragies alvéolaires
  - Détresse respiratoire
- Splénomégalie, rupture de la rate
- Syndrome de crise drépanocytaire
- SMD et LAM
- Vascularite, syndrome de Sweet

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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…
  - Une étude suggère une injection unique de filgrastim 48H après chaque injection d'éribuline
  - Il n'y a pas de données justifiant l'utilisation les GCSF sur les schémas hebdomadaires.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Quel G-CSF pour quel schéma de chimiothérapie ?

- Cycles de chimiothérapie hebdomadaires, si le choix a été fait de recourir aux GCSF malgré l'absence de données:
  - 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

Les essais récents notamment dans le cancer du sein ne permettent pas d'établir une préconisation.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Prophylaxie de la neutropénie fébrile

- Vaccination systématique (Cf – référentiel Vaccins et cancer)
- Usage non systématique des antiinfectieux (en dehors des antifongiques sur les neutropénies prolongées des hémopathies myéloïdes : Posaconazole)
  - Car risque de sélection de germe
- Options
  - Valaciclovir si antécédent d'infection à Herpes simplex virus et zona ou traitement d'hémopathie lymphoïde
  - Trimethoprime + sulfaméthoxazole si immunothérapie pour pathologies hématologiques type anti CD20 ou anti CD38 et anti BCMA / GPRC5D ou corticothérapie au long cours à évaluer au cas par cas
  - A discuter, en pesant soigneusement le rapport risque/bénéfice : Fluoroquinolone encadrant le nadir si CT intensifiée ou risque majoré de neutropénie prolongée, et en prévenant le patient des effets indésirables

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Autres mesures prophylactiques

- Règles d'hygiène de vie au quotidien : Le soignant doit rappeler au patient ainsi qu'à son entourage les recommandations d'hygiène de vie faites lors de l'annonce
- Port du masque en période hivernale et/ou épidémique
- Respecter les règles d'hygiène standards des établissements
- Hygiène bucco-dentaire et recherche préalable de foyer bactérien profond
    - Bilan dentaire systématique avant toute chimiothérapie neutropéniante (sauf urgence)
- Éviter les voyages en zones fortes d'endémies de pathologies infectieuses

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Mise en œuvre des G-CSF

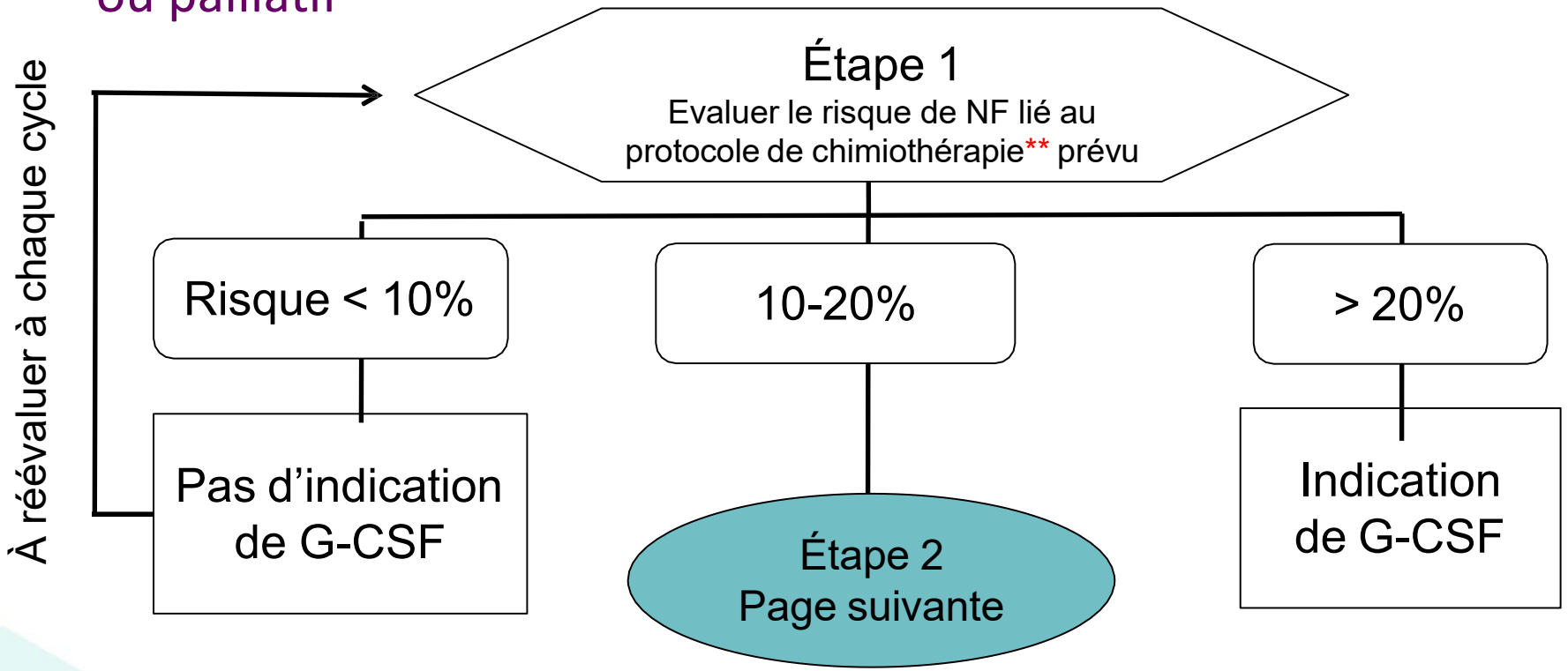
Prophylaxie Primaire

Prophylaxie secondaire

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Prophylaxie Primaire

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



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

D'après ESMO et NCCN

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Prophylaxie Primaire

Étape 2

Facteurs de risques individuels de NF ?

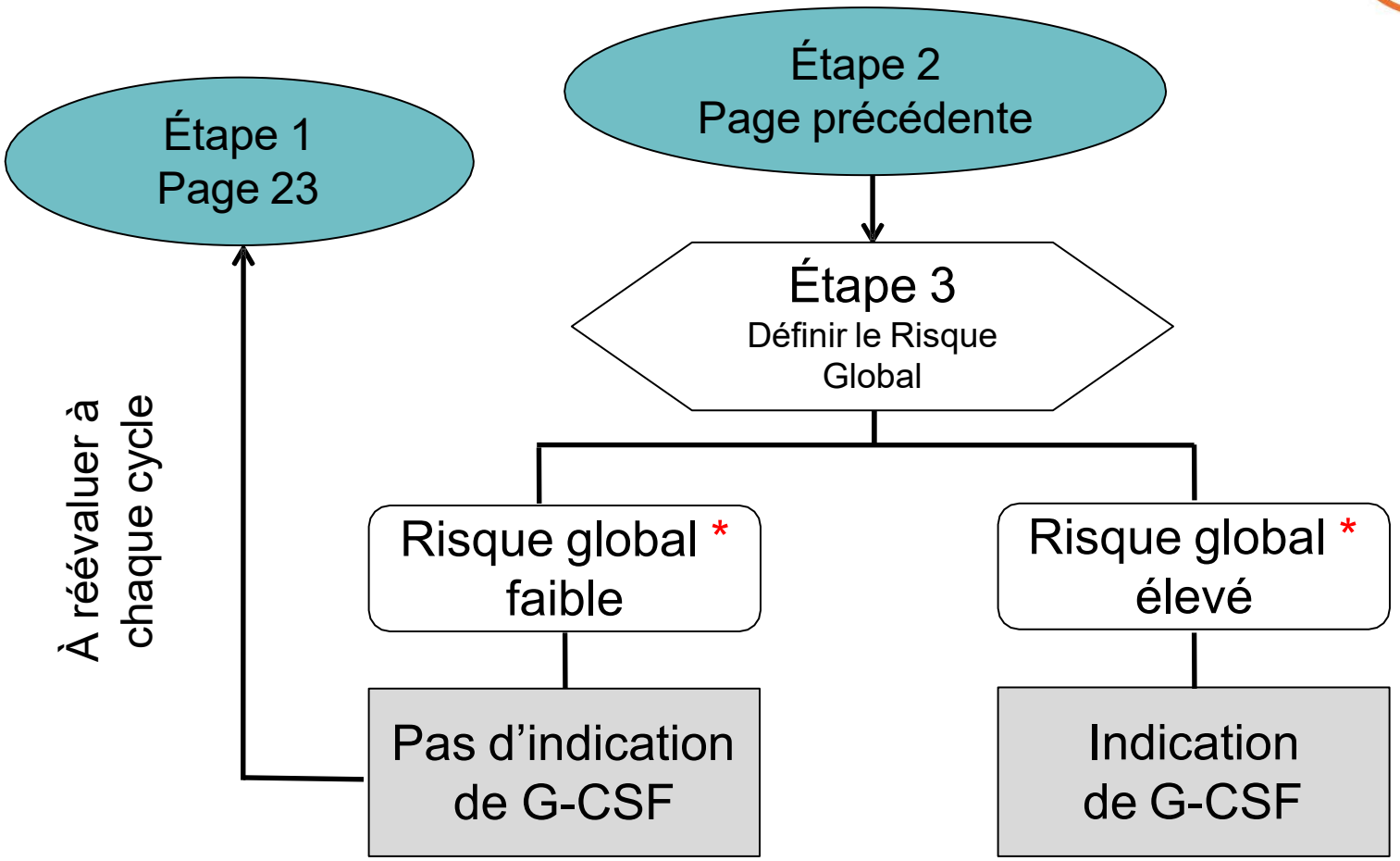
Évaluation des facteurs de risque de NF	
Risque important	Age > 65 ans
Risque augmenté	Maladie avancée
	Envahissement médullaire tumoral
	Antécédent de NF, neutropénie persistante
	Antécédents de chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie récente
Autres facteurs de risque	Karnofsky bas et/ou dénutrition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

Étape 3
page suivante

D'après ESMO et NCCN

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Prophylaxie Primaire

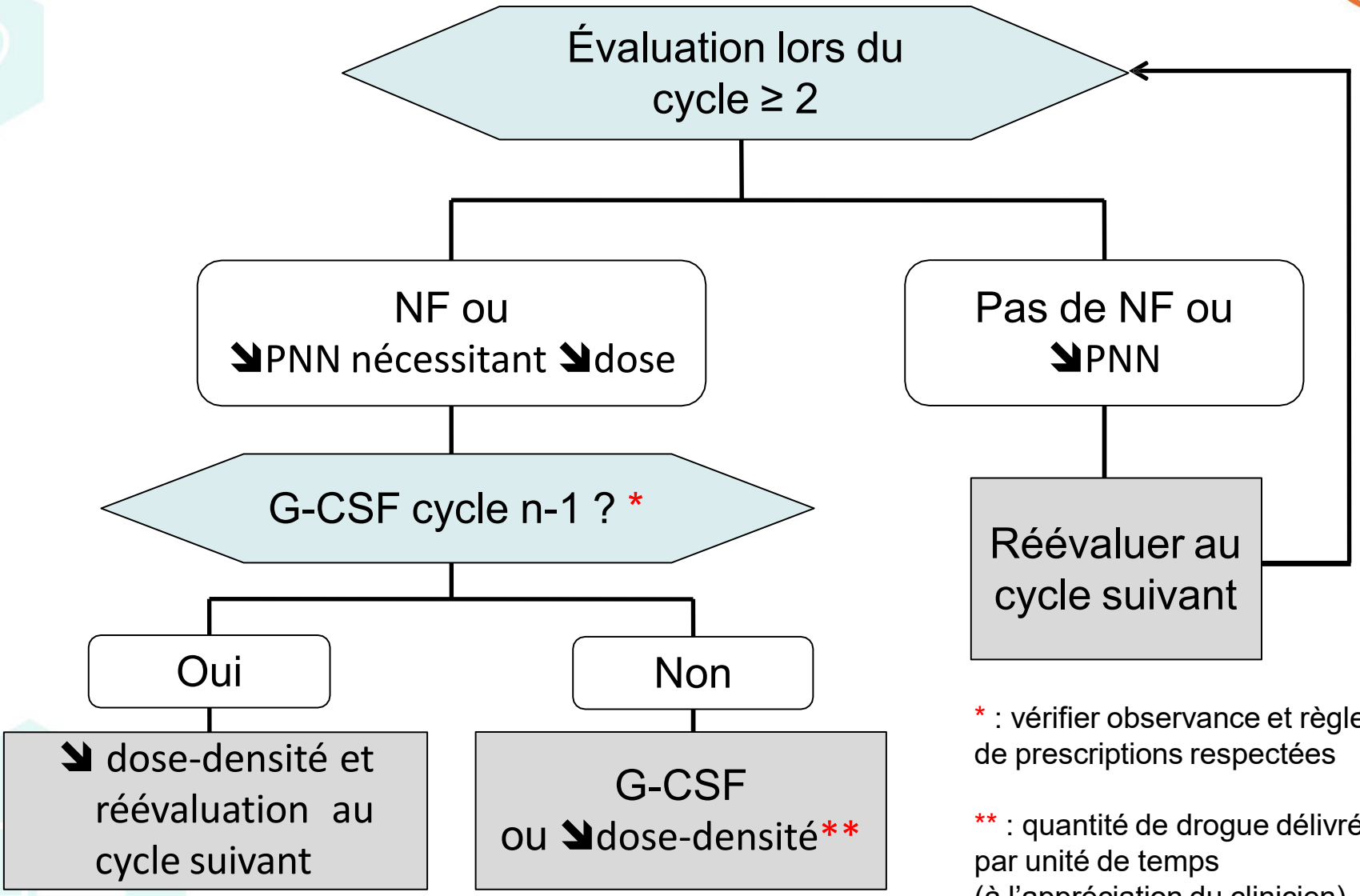


* : Pour le risque de NF de 10-20%, le nombre et le type de facteurs de risque individuels sont laissés à l'appréciation du clinicien en dehors de l'âge > 65 ans qui doit faire classer *de facto* dans le groupe risque élevé.

D'après ESMO et NCCN

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Prise en charge de la neutropénie fébrile

C’est une Urgence!

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Bilan clinique initial

- Interrogatoire :
  - Notion de contage et symptômes
  - Interroger sur les possibilités de prise Per Os.
  - Recherche des comorbidités associées dont allergies
  - Antécédents d'infection et notion de germes résistants (colonisation urinaire et fécales), date de dernière prise d'antibiotiques
  - Statut Vaccinal
  - Date de la dernière chimiothérapie
  - Environnement du patient (seul ou entouré, communiquant ou non, proche des ressources médicales).
- Examen clinique :
  - **Prise de constantes** : Température, FC, TA, SatO2, Poids, conscience, FR et douleurs
  - **Rechercher les signes de choc** : marbrures, oligurie/anurie, hypotension, tachycardie, polypnée
  - **Examen clinique complet à la recherche d'un point d'appel** : cardio-respiratoire, ORL (recherche mucites associées), Digestif, neurologiques (confusion, signes méningées); cutanée, voies d'abord (PAC, VVC, Picc Line)

Au terme de cette évaluation clinique, s'assurer de la bonne compréhension/adhérence du patient et calculer le score MASCC (cf diapo) ou le score CISNE

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Score CISNE (Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia) chez l'adulte

Performance Status	<2 : 0 ≥2 : +2
Hyperglycémie induite par un stress	No : 0 Yes : +2
BPCO	No : 0 Yes : +1
Maladie cardiovasculaire chronique	No : 0 Yes : +1
Mucite grade ≥ 2	No : 0 Yes : +1
Monocytes < 200/mm^3	≥200/µl : 0 <200/µl : +1

CISNE	Taux de complications	Taux de décès
Bas (0 point)	1,1%	0%
Intermédiaire (1 à 2 points)	6,2%	0%
Élevé > 2	36%	3,1%

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Score MASCC chez l'adulte

	Points
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence d'hypotension	5
Absence de BPCO	4
Tumeur solide	4
Hémopathie sans antécédents d'infection fungique	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au diagnostic de neutropénie fébrile	3
Age < 60 ans	2
Score ≥ 21 : faible risque de complication	

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Bilan biologique initial

- NFS*
- CRP, PCT*
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, Bilan Hépatique avec LDH*
- Bilan de coagulation (TP, TCA, INR, fibrinogène)
- Hémocultures aérobie et anaérobie (sur VVP et accès central)

- En fonction des points d'appel :
  - ECBU*
  - PCR COVID-19/Grippe/VRS
  - Gaz du sang
  - ECBC
  - Coproculture, recherche de Clostridium si indication
  - Ponction lombaire

NB : Ce bilan n'est pas exhaustif et pourra être adapté en fonction des points d'appel et de l'histoire clinique de chaque patient

* Bilan minimum à réaliser en ville. La PCT est une option, sans permettre un consensus unanime (accord d'experts)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

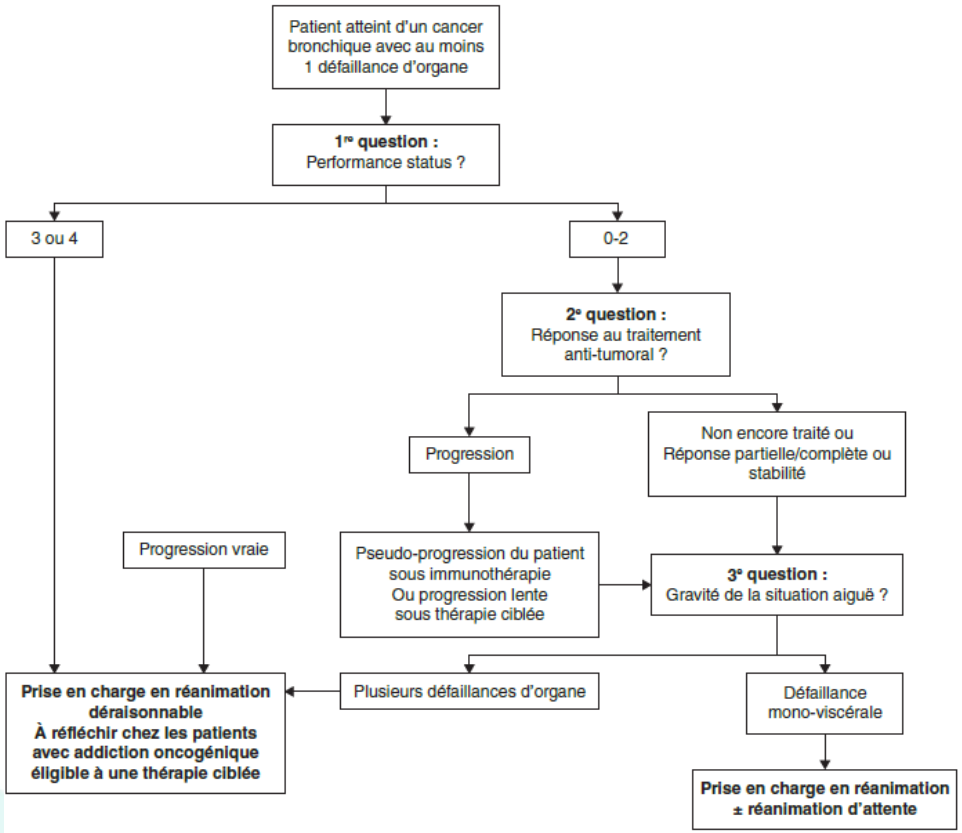
Points de vigilance pour une prise en charge ambulatoire en cas de neutropénie fébrile

- Domicile à moins d'une heure ou de 50 km d'un établissement de santé
- Médecin traitant ou oncologue d'accord avec une prise en charge ambulatoire
- Patient compliant envers les besoins logistiques, dont des consultations fréquentes en établissement de santé et sans mauvaise compliance préalable
- Présence d'un membre de la famille ou d'un soignant au domicile 24 heures/24
- Accès à un téléphone et à un moyen de transport 24 heures/24
- Durée de la neutropénie attendue

- Les mesures additionnelles suivantes sont recommandées :
  - Evaluation fréquente pendant au-moins 3 jours au domicile ou en établissement de santé
  - Contact téléphonique fréquent ou quotidien pour vérifier la disparition de la fièvre
  - Suivi régulier de la NFS-plaquettes jusqu'à récupération hématologique (à définir par l'oncologue ou l'hématologue référent– accord d'experts) PNN> 0,5G/L? 1G/L?
  - Importance de la coordination ville-hôpital

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Décision de transfert en réanimation



Le schéma ci-contre a été rédigé pour les cancers bronchiques. Les auteurs de ce référentiel considèrent qu'il peut s'appliquer à tout type de cancer solide. Les critères concordent avec la publication d'un consensus franco/belge. (accord d'experts)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Choix antibiothérapie en cas de traitement ambulatoire

- Une antibiothérapie empirique per os à base de fluoroquinolone en association avec de l'amoxicilline/acide clavulanique est recommandée chez les patients à faible risque :
  - Ciprofloxacine 500-750 mg per os toutes les 12 heures
  - + amoxicilline/acide clavulanique 1000/125 mg per os toutes les 8 heures.
- En cas d'allergie à la pénicilline, la clindamycine pourrait être prescrite
- En cas de persistance de la fièvre pendant 48 à 72 heures, la couverture des antibiotiques devrait être élargie et le patient hospitalisé.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Choix antibiothérapie en cas d'hospitalisation

- Pour les patients à haut risque, une antibiothérapie par voie intraveineuse devrait être administrée dans l'heure qui suit leur admission.

- Une monothérapie avec une β-lactamine anti-pyocyanique est recommandée (céfépime, carbapénèmes ou pipéracilline/tazobactam).

- Les doses recommandées sont les suivantes :
  - **Cefepime AXEPIM® ou ceftazidime FORTUM®** : 1-2 g IV toutes les 8 heures ou
  - **Piperacilline/tazobactam TAZOCILLINE®** : 80 mg/kg/6h par jour en IVL 30 min (max 4g par dose) ou
  - **Carbapenemes** : Si portage connu BLSE dans les 12 mois : doses à adapter au poids et à la gravité ou exposition répétée ou récente aux Beta-lactamines
    - **Imipenem-cilastatine TIENAM® 2-4g/24h en 4 fois** : 500 mg IV toutes les 6 heures
    - **Méropénem MERONEM®** : 1 to 2 g IV toutes les 8 heures

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Choix antibiothérapie en cas d'hospitalisation

- L'adjonction d'un aminoside est indiquée uniquement en cas de sepsis sévère (exemples : amikacine, gentamycine) :
  - **AMIKACINE AMIKLIN® (BGN++) :** 20-30 mg/kg/j (poids standard 60kg = 1500mg)
  - **GENTAMICINE (CGP++ > BGN) :** 5 mg/ kg/j (pour poids standard 60kg = 300mg)

- Chez les patients allergiques, les quinolones ou une association aztreonam plus vancomycine sont les alternatives habituelles :
  - **Aztréonam AZACTAM®** (3-8g/24h IV en 3 fois, doses à adapter au poids et à la gravité) + aminoside + anti-CGP si indiqué
  - **CLINDAMYCINE DALACINE®** (1800-2400 mg/24h en 4 fois IV ou PO) + **CIPROFLOXACINE CIFLOX®** (400mg/8h IV ou 750mg/12h PO) + **aminoside**

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Antibiothérapie en cas d'hospitalisation

- L'utilisation empirique des glycopeptides n'est pas recommandée, ni en première intention à l'apparition de la fièvre, ni en cas de fièvre persistante

- L'adjonction d'un anti staphylococcique est indiquée en cas de sepsis sévère, de colonisation connue à staphylocoque, d'infection cutanée ou des tissus mous, de pneumonie ou de suspicion d'infection de voie centrale (exemples : vancomycine, linézolide):
  - **DAPTOMYCINE CUBICIN®** : 6mg/kg/j (pour poids standard 60kg : 1 flacon 350mg) Inactivé par le surfactant donc inactif dans le poumon). Surveiller les CPK
  - **VANCOMYCINE** : dose de charge 15-20mg/kg sur 1h (poids standard 60kg = 1000mg) puis 30-40mg/kg/j en IVSE 24h sur VVC. Vitesse max = 1g/h. TR quotidien.
  - **Option = LINEZOLIDE ZYVOXID®** si colite sévère (à visée anti-entérocoque), si ERV 600mgx2/j PO ou IV

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Antibiothérapie en cas d'hospitalisation

- L'introduction d'un traitement empirique par antifongique est préconisée pour les patients qui restent fébriles après 4 à 7 jours d'un traitement antibiotique approprié et chez qui la sortie de neutropénie n'est pas prévue à brève échéance ou en cas de suspicion d'infection fongique chez les patients à très haut risque d'infection fongique invasive

- Avant d'engager un traitement antifongique empirique, il est important d'éliminer les autres causes de fièvre persistante chez le sujet neutropénique. Elles incluent les infections à BMR, les infections virales, les infections à mycobactéries, les fièvres spécifiques, les fièvres médicamenteuses, un traitement antibiotique sous dosé et les infections liées aux cathéters, thromboses septiques, maladie thrombo-embolique (TVP, EP)"

- Il n'y a pas d'indication à l'utilisation empirique d'antiviraux en cas de neutropénie fébrile en l'absence d'un tableau fortement évocateur de maladie virale

- La fièvre seule sans dégradation clinique n'est pas un critère d'escalade thérapeutique.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Antibiothérapie en cas d'hospitalisation

- En cas de de non-réponse au traitement, la couverture des traitements devrait être élargie pour inclure les souches résistances.
- Staphylococcus aureus Methicillin-resistant (MRSA): **vancomycine, linezolide, et daptomycine**
- Enterococci resistants à la vancomycine (VRE): **linezolide et daptomycine**
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing organisms: **carbapenemes**
- Klebsiella pneumoniae: **carbapenemes, polymyxine, colistine, or tigecycline**

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

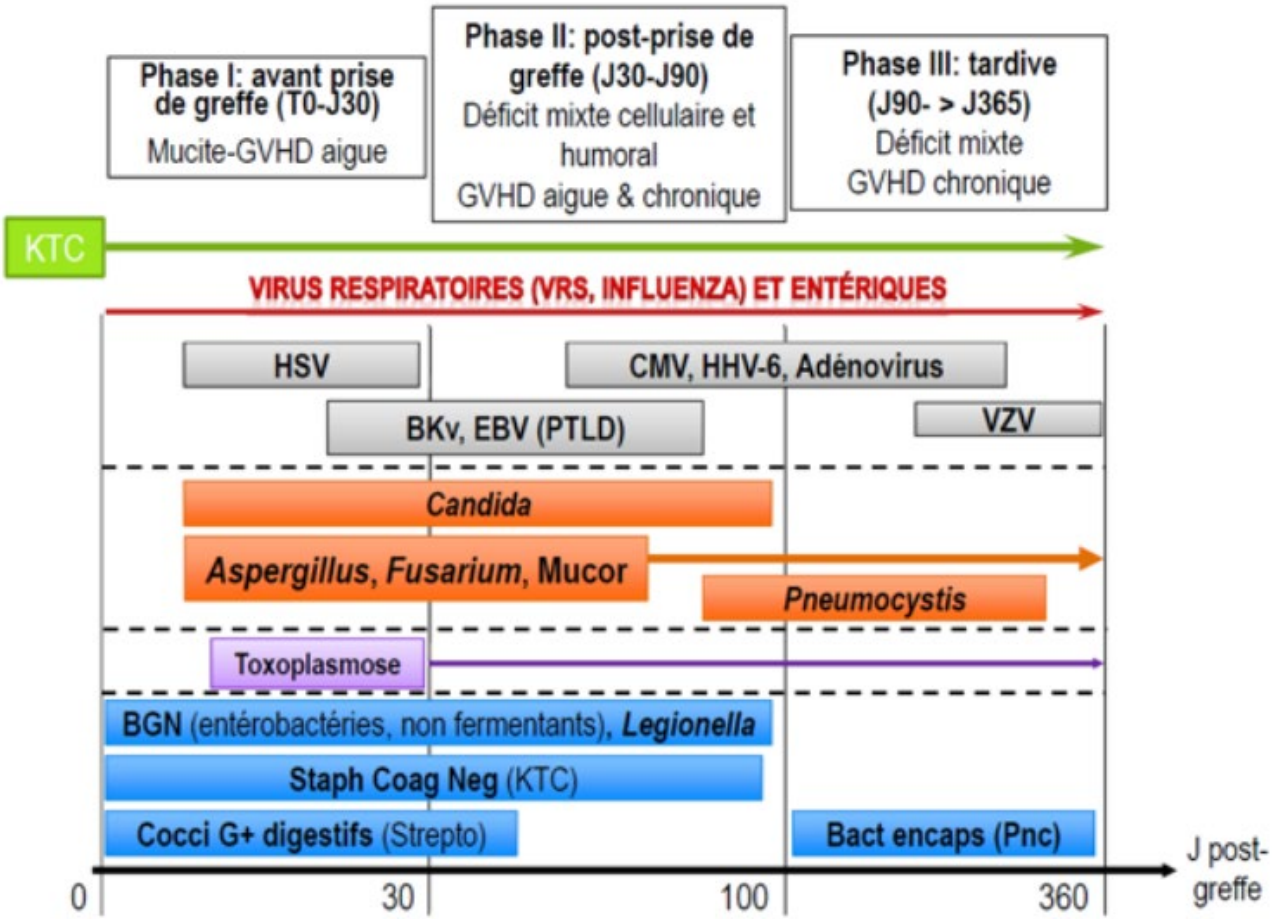
Cas particulier de l'hématologie

- **Fièvre au cours des neutropénies**
  - Fréquent : 70% des patients suivis/traités pour leucémies/greffe
  - Répété : 15% des patients traités pour une leucémie/greffe ont ≥ 2 épisodes
  - Rarement documenté
  - Mortalité : 7,3 % dans les hémopathies malignes
- **URGENCE thérapeutique**
  - Débuter l'antibiothérapie IV le plus rapidement possible : dans l'heure pour les patients hospitalisés.

    Au maximum dans les 6 heures après le début de la fièvre pour les patients qui étaient à domicile.

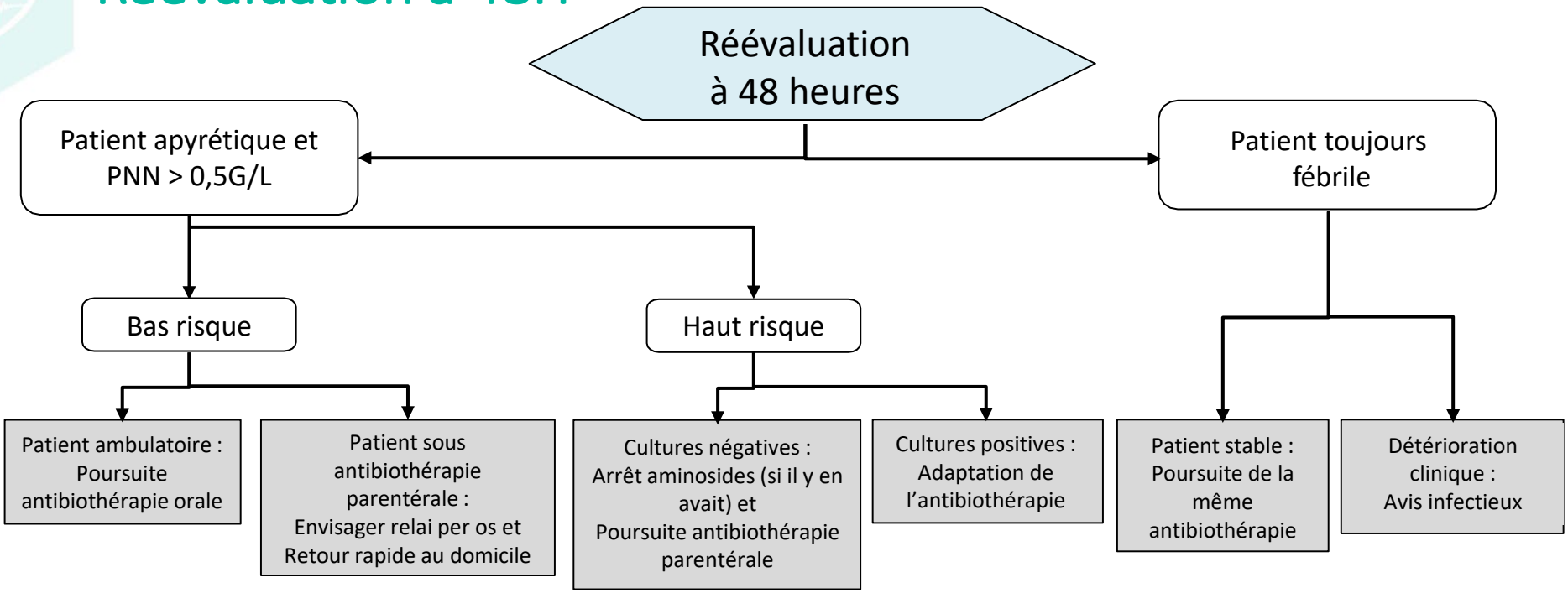
Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Chronologie du risque infectieux chez le patient allogreffé de cellules souches hématopoïétiques



Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Réévaluation à 48H



Adapté de Klastersky J et al; ESMO Guidelines Committee.
Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol.
2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexes

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 1 : Foire aux questions

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 1 : Foire aux questions

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)
- Changement de G-CSF
- Discuter la poursuite des G-CSF (balance bénéfice-risque)

(Accord d'experts)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 1 : Foire aux questions

Hyperleucytose sous G-CSF

- Rassurer le patient, son entourage, et ses soignants (Médecin généraliste, biologiste, pharmacien, IDE…)
- La poursuite des G-CSF peut etre considérée. La prescription peut etre éventuellement adaptée.

(Accord d'experts)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 1 : Foire aux questions

Fièvre sous G-CSF

- Intérêt de :
  - Recherche de foyer infectieux
  - Doser NFS, CRP et procalcitonine (PCT). Un dosage de référence avant le début de la chimiothérapie est utile.

- Diagnostic différentiel avec le dosage de la procalcitonine
  - PCT > 0,5 µg/l : argument fort pour une infection bactérienne

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 1 : Foire aux questions

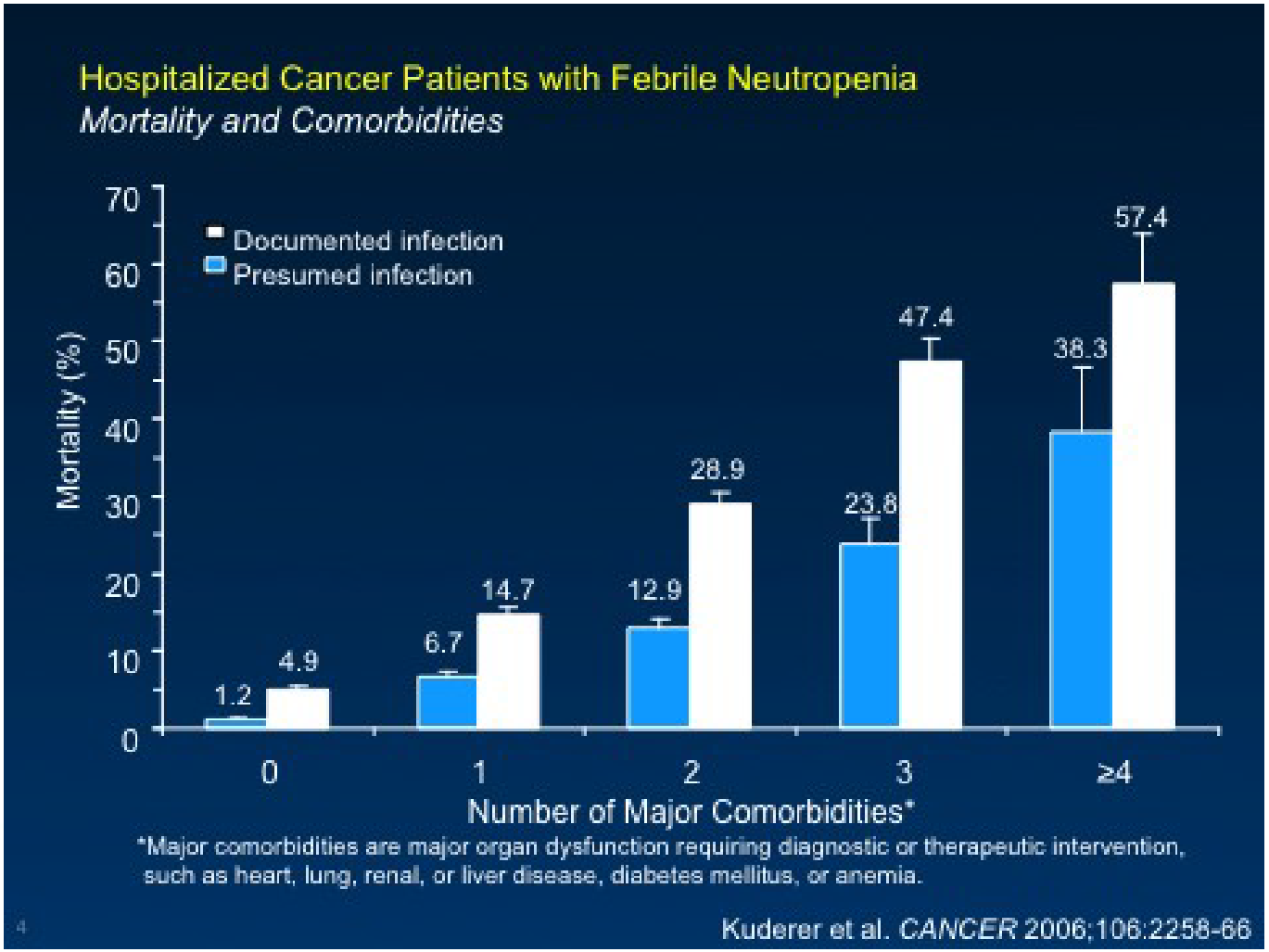
G-CSF et inhibiteur de CDK 4/6

- Pas d'indication de G-CSF avec les inhibiteurs de CDK 4/6
- Discuter adaptation de la dose de l'inhibiteur de CDK 4/6 en cas de neutropénie grade 4 ou récidivante

(Accord d'experts)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 2



Copyright AFSOS, version validée 12/2024

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

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 4 : liste des protocoles de chimio

- **NCCN (visité le 27 août 2024) :**
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf (identification demandée / création de compte gratuite)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 5 : Cas particulier de l'hématologie

- Fréquence de neutropénie fébrile varie selon l'hémopathie

Toutes hémopathies, hors greffe : 58 % de documentation

Pathologie	Patients	FUO	Bactérien	Fongique	IFI possibles	TT/évolutivité	Virus
LNH	953	7%	5%	1%	0%	1%	0%
LAM	861	30%	27%	5%	6%	3%	1%
MM	410	4%	2%	0,2%	1%	0%	0%
LAL	205	11%	17%	1%	1%	2%	2%
TE/Vaquez	204	0,5%	0,5%	0%	0%	0%	0%
SMD	190	4%	2%	1%	1%	1%	0%
LLC	172	3%	0%	1%	1%	1%	1%
MH	138	5%	1%	0%	0%	3%	0%
LMC	64	2%	0%	0%	0%	0%	0%
Total	3197	386	331	59	62	48	12

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Annexe 6 - Ordonnances minimales suggérées

Chaque centre peut l'adapter à sa pratique et à son écologie bactérienne (accord d'experts)

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Si température > 38°2C ou > 38°C pendant plus d'une heure ou < 36°5C ou frissons, débuter immédiatement :

CIPROFLOXACINE : 500 mg matin et soir

ET

AMOXICILLINE/ ACIDE CLAVULANIQUE : 1 000 mg/125 mg matin, midi et soir

Le tout pendant 8 jours

Prévenir votre Médecin Traitant et l'équipe soignante

Si température > 39°C ou frissons intenses ou malaise, aller aux urgences ou appeler le 15

SUBSTITUABLE

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Chaque centre peut l'adapter à sa pratique (accord d'experts)

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Si température > 38°2C ou > 38°C pendant plus d'une heure ou < 36°5C ou frissons, faire pratiquer en urgence, par IDE, à domicile:

Numération formule sanguine et plaquettes
Ionogramme sanguin, créatininémie et clairance
CRP, PCT

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Contributeurs de la version initiale

- **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, Boulogne ; Ivan KRAKOWSKI, Oncologue médical, Bordeaux ; Elvire PONS, Oncologue médicale, Nantes
- **Relecture**
  - Matti AAPRO, Oncologue médical, Genève

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Bibliographie

- Aapro M, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony-stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8–32.
- Aapro M, Ludwig H, Crawford J, Spivak JL, Gascon P, Kosmidis P, et al. Refining the role of pegfilgrastim for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295–304.
- Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):376–80.
- Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C, Bruyn GA, Gaya H, et al. A European Organization for Research and Treatment of Cancer–International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile neutropenic patients receiving broad-spectrum antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):239–45.
- Berceanu A, et al. Prophylaxie antibactérienne et antifongique chez les patients à haut risque en hématologie. *Hématologie*. 2011;17(4):3–15.
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977–87.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela JA, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the CISNE score. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):465–71.
- Chaftari P, Hachem R, Reitzel R, et al. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Med*. 2021;10(23):8475–82.
- Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2379–85.
- Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988–98.
- Dagher H, et al. Procalcitonin level monitoring in antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *Cancers*. 2024;16(20):3450.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024

Bibliographie

- de Souza Viana L, et al. Performance of a modified MASCC index score. *Support Care Cancer*. 2008;16(7):841–6.
- Even C, et al. Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide. *Bull Cancer*. 2010;97(5):547–57.
- Freyer G, et al. Clinical burden caused by hospitalization for febrile neutropenia in France. *Bull Cancer*. 2016;103(6):552–60.
- Gregoriano C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with cancer. *BMC Cancer*. 2024;24:1467.
- Jabbour JP, et al. Utility of procalcitonin and CRP as predictors of Gram-negative bacteremia. *Support Care Cancer*. 2022;30:2003–11.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111–8.
- Kubo K, et al. Procalcitonin- or CRP-guided antimicrobial discontinuation in sepsis. *Crit Care Med*. 2024;52(7):e522–34.
- Lambertini M, et al. Bone pain due to G-CSF administration. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(1):112–28.
- Macaire P, et al. Impact of G-CSF on FOLFIRINOX-induced neutropenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2473–85.
- Mayeur D, et al. Intérêt du dosage de la procalcitonine en routine. *La Lettre du Cancérologue*. 2021;5:348–52.
- Meert AP, et al. Critically ill cancer patient's resuscitation: Belgian/French consensus. *Intensive Care Med*. 2021;47:1063–77.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443–53.
- Toffart AC, et al. Quels malades doivent aller en réanimation ? *Rev Mal Respir Actual*. 2021;13:2S244–51.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143–238.
- Uys A, et al. Validation of the MASCC risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004;12(8):555–60.

Copyright AFSOS, version validée 12/2024