

Gestion de la neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie parmi des patients adultes en oncologie : recension de la documentation scientifique

par Audai Nader Saeed et D^{re} Nijmeh Al-Atiyyat

ABRÉGÉ

L'objectif de cette recension de la documentation scientifique est de faire enquête sur les méthodes les plus sécuritaires et appropriées de gestion de la neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie. Nous avons mené notre recherche documentaire dans les grandes bases de données électroniques (PUBMED, SPRINGER et WILEY). Nous cherchions des études qui discutent de l'alternative entre les thérapies combinant des facteurs de croissance hématopoïétique et des antibiotiques, d'une part, et les thérapies basées sur les antibiotiques ou les facteurs de croissance hématopoïétique seuls, d'autre part, pour le traitement de la neutropénie fébrile parmi les patients adultes en oncologie. La plupart des études retenues étaient axées sur l'évaluation de patients en oncologie atteints d'une neutropénie fébrile et sur la gestion efficace de leur cas au moyen d'antibiotiques appropriés, et elles soulignaient l'importance de l'utilisation d'antibiotiques et de facteurs de croissance hématopoïétique dans la gestion de la fièvre neutropénique induite par la chimiothérapie.

Mots clés : neutropénie fébrile, chimiothérapie, gestion, patients en oncologie

INTRODUCTION

La neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie (NFIC) demeure l'une des complications les plus courantes associées à l'administration d'une chimiothérapie myélosuppressive et entraîne habituellement une hospitalisation prolongée et, dans bien des cas, la mort (Weycker, Barron, Kartashov, Legg & Lyman, 2014). Elle est considérée comme l'une des urgences

oncologiques les plus graves, et des taux de mortalité de 5 à 21 % ont été signalés parmi les patients adultes en oncologie (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012). Les patients atteints d'hémopathies malignes présentent les taux d'incident les plus élevés (supérieurs à 80 %), et jusqu'à 50 % des patients atteints de tumeurs solides ont également tendance à développer ce genre d'affection (Mathew, 2012).

La neutropénie et la fièvre constituent d'importants effets qui limitent les doses de nombreux médicaments cytotoxiques. L'incidence de la fièvre neutropénique est directement liée à la gravité et à la durée de la neutropénie (Schouten, 2006). Malgré d'importants progrès au niveau de la prévention et du traitement des effets secondaires de la chimiothérapie, la NFIC demeure l'une des complications les plus préoccupantes de la chimiothérapie pour le cancer et constitue l'une des principales causes de morbidité (De Naurois, Novitzky-Basso, Gill, Marti, Cullen & Roila, 2010). Des avancées se sont produites dans ce domaine, mais la gestion des patients atteints de NFIC demeure un défi (Biswal & Godnaik, 2013).

Des soins et une thérapie antibiotique empirique précoces sont des aspects universels extrêmement importants des décisions liées aux traitements en lien avec les patients atteints de NFIC (Bhardwaj & Navada, 2013). Ainsi, cette recension de la documentation scientifique visait à découvrir les actions les plus sécuritaires et appropriées à prendre dans la gestion de patients atteints de fébrilité et de neutropénie par suite d'un traitement de chimiothérapie contre le cancer.

MÉTHODOLOGIE

Afin d'examiner de façon critique le corpus de connaissances liées à la gestion de la NFIC parmi les patients en oncologie, nous avons effectué une recension de la documentation scientifique dans les principales bases de données électroniques pertinentes, dont PUBMED, SPRINGER et WILEY. Nous avons recensé toutes les études que nous avons trouvées décrivant les thérapies basées sur les facteurs de croissance hématopoïétiques seuls ou celles qui combinaient ces derniers avec des antibiotiques pour le traitement de la neutropénie fébrile parmi des patients adultes en oncologie. Nous avons examiné toutes les références des études publiées entre 2010 et 2014 et avons inclus toute étude potentiellement intéressante ainsi décelée.

AU SUJET DES AUTEURS



Audai Nader Saeed, Infirmière-chef principale, Unité de leucémie, Centre de cancérologie Roi Hussein
Audai.saeed1@yahoo.com



Nijmeh Al-Atiyyat, inf., Ph.D., The Hashemite University- Jordan
Centre de cancérologie Roi Hussein

Tél. 00962786183740 / 00962796178895

Amman - Jordanie

DOI: 10.5737/23688076253285288

Dans le cas de PUBMED, nous avons adopté une stratégie de recherche avancée qui incluait les termes de recherche suivants : neutropenia [MeSH term] AND fever [MeSH term], AND neoplasms [MeSH term] OR lymphoma [MeSH term], AND drug therapy [MeSH term] OR drug therapy combination [MeSH term]. Cette recherche a produit 19 résultats qui ont été filtrés au moyen des critères d'inclusion suivants : articles écrits en anglais, basés sur la recherche, publiés au cours des cinq dernières années, dont la version complète est gratuite. L'application de ces critères a réduit le nombre d'articles à cinq. Après examen des références, six autres études ont été sélectionnées à des fins d'analyse textuelle. Dans le cas de la base de données SPRINGER, la même stratégie nous a permis de cerner deux études. Finalement, nous avons trouvé deux études dans WILEY en entrant les mots-clés suivants : febrile neutropenia, chemotherapy, management et oncology patients. Nous avons effectué une recherche additionnelle en examinant la liste des références dans chacun des articles cernés. Les critères d'exclusion pour ces articles étaient les suivants : recherche qualitative, études publiées il y a plus de cinq ans, écrites dans une langue autre que l'anglais et non gratuites.

L'application des critères d'inclusion et d'exclusion a produit huit études publiées entre 2010 et 2014. Le présent article est basé sur ces huit études.

Caractéristiques méthodologiques

Les huit études incluses dans cette recension de la documentation scientifique étaient des études quantitatives. Une d'entre elles se basait sur des essais cliniques aléatoires, et une autre utilisait un questionnaire. Deux autres étaient des études de cohorte rétrospectives, une autre était une étude expérimentale, et deux comportaient un devis prospectif. Bien que notre recension ne comporte que huit articles, ces derniers couvrent une large gamme de situations. La méthode de collecte de données utilisée était basée sur l'observation, et seule une des études utilisait un questionnaire.

Les interventions utilisées dans les études étaient de deux types : 1) facteurs de croissance hématopoïétique (GCSF) plus antibiotiques ou bien 2) antibiotiques ou GCSF seuls. Les résultats mesurés comprenaient : les infections liées à la mortalité, les temps d'attente jusqu'à l'arrêt du traitement antibiotique, la durée d'hospitalisation, les effets secondaires du traitement, les périodes avant le rétablissement de la numération des neutrophiles et les périodes avant la défervescence.

Caractéristiques des échantillons

La taille des échantillons compris dans les huit études oscillait entre 44 et 25 000 patients en oncologie. Les chercheurs n'ont noté aucune différence significative dans la gestion de la NFIC parmi les patients hommes et femmes ayant participé à ces études. Cependant, certaines chimiothérapies ont induit des cas de neutropénie grave (protocole CHOP) par comparaison avec d'autres protocoles et ont donc nécessité des interventions particulières. Cette recension couvrait la plupart des types de cancer (lymphome, cancer du sein, leucémie et autres tumeurs solides). Les participants aux études sélectionnées recevaient une chimiothérapie au moment de la réalisation

des études. Ces dernières ont été effectuées dans de nombreux pays, dont les États-Unis, l'Angleterre, le Pays de Galles, l'Espagne, le Pakistan, le Canada et le Brésil.

RÉSULTATS

Malgré les progrès au niveau de la gestion de la NFIC, des données probantes indiquent que le nombre de décès causés par la septicémie neutropénique augmente à un rythme plutôt rapide. Cela s'explique vraisemblablement par la hausse du nombre de chimiothérapies administrées dans les dernières années (National Chemotherapy Advisory Group, 2009). Jusqu'à 25 % des patients traités en chimiothérapie sont susceptibles d'éprouver un épisode de NFIC, bien que ce pourcentage puisse grimper à 96 % pour n'importe quel type particulier de tumeur (Doshi et al., 2012). Les types actuels de traitement pour la NFIC comprennent : l'évaluation par hospitalisation, les GCSF, les antibiotiques empiriques à large spectre et d'autres soins de soutien.

La plupart des études sélectionnées (62,5 %) étaient axées sur la combinaison de GCSF et d'antibiotiques, tandis que les autres (37,5 %) se concentraient uniquement sur le démarrage d'antibiotiques. L'étude de Gupta et al. (2010) visait à déterminer l'efficacité et la faisabilité d'un traitement basé sur les GCSF en tant que prophylactique secondaire en conjonction avec une chimiothérapie à pleine dose induisant une neutropénie fébrile. Ces chercheurs ont utilisé un devis basé sur les essais cliniques aléatoires auprès de 52 patients. Ils se sont concentrés sur l'utilisation d'antibiotiques et de GCSF en tant que prophylactiques primaire et secondaire, respectivement, auprès de patients recevant de la chimiothérapie. Les chercheurs ont observé que l'utilisation de GCSF entraîne une réduction du temps de rétablissement de la numération des neutrophiles, ce qui mène ultérieurement à une baisse importante de l'incidence de la NFIC, des hospitalisations et de l'utilisation d'antibiotiques à spectre large. Ils en ont conclu que le traitement basé sur les GCSF est sécuritaire et efficace en tant que prophylactique secondaire lorsqu'il est jumelé à une chimiothérapie à pleine dose parmi les patients ayant développé une neutropénie fébrile à la suite de leurs cycles de chimiothérapie.

Villafuerte-Gutierrez, Villalon, Losa et Camacho (2014) ont offert une vue d'ensemble des directives de gestion de la NFIC dans le contexte des malignités hématologiques. Ils ont constaté que les antibiotiques prophylactiques ne sont pas nécessaires pour tous les patients et ne devraient être utilisés que dans le cas de patients à risque élevé afin d'éviter l'émergence de pathogènes résistants. L'administration d'antibiotiques empiriques à spectre large devrait commencer immédiatement après l'obtention des hémocultures parmi les patients à risque élevé atteints de NFIC, et devrait commencer moins de 60 minutes après la présentation de tout patient affichant une fièvre neutropénique. Les chercheurs ont ajouté que le traitement antifongique préventif semble être semblable à l'approche empirique parmi les patients à faible risque atteints de NFIC. La sélection d'agents antimicrobiens pour la prophylaxie et/ou la thérapie empirique devrait être basée sur la susceptibilité locale et les profils de résistance des microorganismes.

Simmons (2012) a utilisé un questionnaire afin d'établir des recommandations de lignes directrices pour la NFIC. Il a fourni une description du fardeau actuel de la septicémie neutropénique et de l'offre de services en Angleterre et au Pays de Galles. Il a distribué 80 questionnaires dans les réseaux de cancérologie dans ces deux pays en demandant qu'un questionnaire soit rempli pour chaque politique. Il a observé que presque tous les centres avaient un délai «porte-à-seringue» d'une heure ou moins relativement à l'administration d'antibiotiques intraveineux à des patients chez qui on soupçonnait une septicémie neutropénique. Dans certains centres, on administrait aux patients à plus faible risque des antibiotiques oraux plutôt qu'intraveineux. La plupart des patients obtenaient leur congé immédiatement lorsque leur plan de traitement commençait ainsi.

Mahmood et Tariq (2014) ont concentré leur recherche sur des patients pédiatriques afin de déterminer si la combinaison GCSF et antibiotiques empiriques accélérerait la résolution de la NFIC, par comparaison avec les antibiotiques seuls. Ils ont utilisé une étude expérimentale auprès de 56 enfants atteints de NFIC et ont observé une différence significative dans la durée de l'hospitalisation entre les deux groupes (GCSF et antibiotiques, d'une part, et antibiotiques seuls, d'autre part). L'utilisation des GCSF permet de réduire la durée de l'hospitalisation et de l'administration d'antibiotiques et donc des coûts afférents. Les GCSF sont approuvés pour différents types de tumeurs (leucémie, tumeur de Wilms et rhabdomyosarcome). On a administré à 28 patients des antibiotiques seuls et, à 28 autres patients, des GCSF avec antibiotiques. L'ajout des GCSF réduisait considérablement les temps de rétablissement liés à la neutropénie et à la neutropénie fébrile. Le nombre médian de jours pour la résolution de la neutropénie fébrile était de 4,3 inférieur parmi les patients auxquels on avait donné des GCSF (5,3 et 9,6 jours, respectivement). Quant à la fièvre, elle se résorbait un jour plus tôt parmi ces mêmes patients. Les durées d'hospitalisation étaient de 2,1 jours plus courtes parmi ces patients (6,1 et 8,2 jours, respectivement). Il y avait une différence de 2,2 jours dans la durée des traitements intraveineux et des traitements aux antibiotiques oraux.

Khalafallah et ses collègues (2012) ont mené une étude rétrospective afin d'évaluer l'impact de la thérapie antifongique précoce sur les résultats durant la chimiothérapie d'induction. Quarante-quatre patients de 18 à 81 ans ont pris part à l'étude. Les chercheurs ont trouvé que l'administration précoce d'un traitement antifongique empirique était associée à des taux de mortalité liée au traitement significativement plus faibles durant la thérapie d'induction dans les cas de leucémie aiguë parmi des patients souffrant d'une fièvre neutropénique. Quinze patients ont reçu un traitement de voriconazole, et douze, un traitement de caspofungine. Les deux groupes n'ont pas présenté de différences significatives sur le plan de la résolution de la fièvre et de l'amélioration des résultats radiologiques lors du suivi. Le taux de mortalité à 120 jours après la thérapie d'induction se chiffrait à 2,2 %, sans aucune incidence de maladie fongique invasive. Qui plus est, les chercheurs n'ont décelé aucun signe d'apparition d'une infection fongique invasive grave, même parmi les patients à risque élevé présentant des épisodes prolongés de neutropénie après la chimiothérapie.

Récemment, Regis, Rosa et Goldani (2014) se sont penchés sur le moment de l'administration des antibiotiques et ont proposé des mesures de qualité des soins pour les patients présentant une NFIC. Il existe peu de données sur l'impact du moment choisi pour l'administration des antibiotiques sur la mortalité de patients adultes atteints de cancer et de NFIC. Ces chercheurs ont utilisé une étude sur cohorte prospective avec échantillon de 169 patients atteints de neutropénie fébrile. Ils ont évalué le moment de l'administration des antibiotiques en tant que facteur de prédiction pour la mortalité à 28 jours. Au total, 169 sujets ont été évalués durant la période d'étude, et on a relevé 29 décès. Les chercheurs ont indépendamment associé le moment de l'administration des antibiotiques à la mortalité à 28 jours. Chaque heure supplémentaire de retard dans le moment de l'administration rehaussait de 18 % le risque de mortalité à 28 jours. Les patients pour lesquels le moment de l'administration des antibiotiques ≤ 30 minutes affichaient des taux de mortalité à 28 jours inférieurs à ceux des patients pour lesquels le moment de l'administration des antibiotiques se rangeait entre 31 et 60 minutes. À la fin de leur étude, les chercheurs ont conclu que l'administration précoce des antibiotiques est associée à des taux de survie plus élevés parmi les patients atteints de NFIC. Il faut faire en sorte que les patients atteints de NFIC reçoivent un traitement antibiotique efficace le plus tôt possible.

Perron, Emara et Ahmed (2014) ont fait la même recommandation après avoir étudié une étude de cohorte rétrospective auprès de 105 patients atteints de NFIC d'un âge médian de 60 ans. Trente-cinq pour cent des patients appartenaient aux groupes à risque élevé. L'attente médiane avant l'administration des antibiotiques était de 2,5 heures, et la durée médiane de l'hospitalisation était de six jours. Cette étude de cohorte rétrospective a révélé une relation positive entre le temps d'attente avant l'administration des antibiotiques et les hospitalisations prolongées. Ils ont conclu que tout retard dans l'administration des antibiotiques est associé à une hospitalisation de plus longue durée.

Wright et ses collègues (2013) ont utilisé une étude prospective réalisée auprès de 25 231 patients admis avec une NFIC. Les patients ont reçu des antibiotiques—conformes aux guides de pratique clinique et recommandés par des groupes de consensus—au cours des 48 heures suivant leur admission à l'hôpital. Les antibiotiques comprenaient la céfépime, la ceftazidime, l'imipénème, le méropénem, la pipéracilline ou le tazobactam, et un aminoglycoside en combinaison avec n'importe lequel des agents susmentionnés ou la ciprofloxacine ou la ticarcilline/le clavulanate. Des antibiotiques conformes aux guides de pratique clinique ont été administrés à 19 897 patients (79 %) : la vancomycine à 37 % et des G-CSF à 63 % d'entre eux. Les patients gérés par le personnel hospitalier étaient plus susceptibles de recevoir des antibiotiques conformes aux guides de pratique clinique. L'utilisation de la vancomycine est passée de 17 % en 2000 à 55 % en 2010, tandis que l'utilisation des GCSF est passée de 73 % à 55 %. Parmi les patients à risque faible atteints de NFIC, l'administration précoce d'antibiotiques conformes aux guides de pratique clinique a réduit le taux de mortalité. En conclusion, les auteurs

ont signalé une utilisation élevée d'antibiotiques conformes aux guides de pratique clinique, mais également l'utilisation de traitements non conformes à ces guides, la vancomycine et les GCSF. Des facteurs liés à l'hôpital et au médecin sont les meilleurs facteurs de prédiction pour ce qui est des traitements conformes et non conformes aux guides de pratique clinique.

CONCLUSIONS

L'hospitalisation des patients atteints de NFIC continue d'être associée à une importante mortalité, ainsi qu'à d'éventuels effets négatifs sur les résultats cliniques pour les patients, en raison de l'arrêt de la chimiothérapie ou de retards ou de réductions substantiels dans son administration. Les guides de pratique clinique pour la gestion efficace de la NFIC sont très recommandés.

RÉFÉRENCES

- Bhardwaj, A.S., & Navada, S.C. (2013). Management of chemotherapy-induced neutropenic fever. *Hospital Practice*, 41(1), 96–108. doi:10.3810/hp.2013.02.1015
- Biswal, S., & Godnaik, C. (2013). Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. *Ecancer Medical Science*, 7(310), 1–16. doi:10.3332/ecancer.2013.310
- De Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M.J., Marti, F.M., Cullen, M.H., & Roila, F. (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 21(5), 252–256. doi:10.1093/annonc/mdq196
- Doshi, B.D., Pandya, N.M., Shah, C.A., Gupta, A.K., & Makwana, M.V. (2012). Chemotherapy-induced neutropenia in cancer patients with solid tumours in India. *Der Pharmacia Lettre*, 4(2), 584–590.
- Gupta, S., Singh, P.K., Bhatt, M.L., Pant, M.C., Gupta, R., & Negi, M.P. (2010). Efficacy of granulocyte colony stimulating factor as a secondary prophylaxis along with full-dose chemotherapy following a prior cycle of febrile neutropenia. *Bioscience Trends*, 4(5), 273–278.
- Khalafallah, A., Maiwald, M., Hannan, T., Abell, S., Staker, J., & Supperamohan, A. (2012). Early implementation of antifungal therapy in the management of febrile neutropenia is associated with favourable outcome during induction chemotherapy for acute leukaemias. *Internal Medicine Journal*, 42(2), 131–136.
- Mahmood, S., & Tariq, A. (2014). Comparison of antibiotics; granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Professional Medical Journal*, 21(4), 667–671.
- Mathew, V.V. (2012). Febrile neutropenia. *Kerala Nursing Forum*, 7, 5–15.
- National Chemotherapy Advisory Group (2009). *Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety a report from the National Chemotherapy Advisory Group*. Retrieved from <http://nca.nhs.uk/sites/default/files/NCAG%20Report.pdf>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2012). *Neutropenic sepsis scope*. Retrieved from <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave23/11/Scope/pdf/English>, NICE, 2012.
- Perron, T., Emar, M., & Ahmed, S. (2014). Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Services Research*, 14(1), 162.
- Rosa, R.G., & Goldani, L.Z. (2014). Impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia: A cohort study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, AAC-02561.
- Schouten, H.C., (2006). Neutropenia management. *Annals of Oncology*, 17. doi:10.1093/annonc/mdl243
- Simmons, T. (2012). Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. *British Medical Journal*, 2012, 345.
- Villafuerte-Gutierrez, P., Villalon, L., Losa, J.E., & Henriquez-Camacho, C. (2014). Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: A critical review and update. *Advances in Hematology*, 2014, 1–9. doi:org/10.1155/2014/986938
- Weycker, D., Barron, R., Kartashov, A., Legg, J., & Lyman, G.H. (2014). Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 20(3), 190–198. doi:10.1177/1078155213492450
- Wright, J.D., Neugut, A.I., Ananth, C.V., Lewin, S.N., Wilde, E.T., Lu, Y.S., ... & Hershman, D.L. (2013). Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA internal medicine*, 173(7), 559–568.