

SPOG 2003 FN

Evaluation des risques et traitement individualisé en cas de neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents

Roland A. Ammann, Berne

Traduction: Simon Fluri, Berne

Introduction

En Suisse, chaque année environ 200 enfants et adolescents sont investigués et traités pour une néoplasie, dont à peu près un tiers nécessitent une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie ou intervention chirurgicale. Parmi les complications potentiellement mortelles suite à une chimiothérapie, la neutropénie fébrile (neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/l$) est la plus fréquente chez les enfants et adolescents atteints d'un cancer¹⁾. Pratiquement la moitié de tous les enfants et adolescents sous chimiothérapie doivent être hospitalisés au moins une fois suite à une neutropénie fébrile²⁾. Depuis l'introduction immédiate d'une antibiothérapie empirique intraveineuse à large spectre, la létalité lors d'un épisode de neutropénie fébrile dans le cadre d'une chimiothérapie conventionnelle et non-myéloablatrice a pu être réduite à environ 1% comparé à une létalité de 80% suite à des infections avec des germes gram-négatifs et invasifs avant les traitements antibiotiques actuels¹⁾. L'hospitalisation d'urgence avec le traitement antibiotique susmentionné ainsi que des mesures supportives sont devenues le traitement de choix lors d'une neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents.

Questions ouvertes à l'heure actuelle

Traitement adapté au risque individuel

Depuis quelques années plusieurs groupes de chercheurs ont comme objectif d'adapter le traitement lors d'une neutropénie fébrile selon le risque concret de chaque patient. Le risque correspond à la probabilité d'une infection grave avec bactériémie, sepsis ou pneumonie. Afin d'éviter voire traiter une éventuelle sepsis, surtout à germes gram-négatifs et spécialement à *pseudomonas* sp, il existe un consensus d'experts qui postule un traitement par antibiotiques intraveineux pour tous les enfants et adolescents avec une neutropénie fébrile, même pour ceux qui se présentent avec un risque infectieux pro-

bablement bas^{3), 3)}. Dans le cas d'une évolution favorable, la stratégie d'un retour à domicile précoce (early discharge), c'est à dire après une hospitalisation de quelques jours, avec ou sans poursuite des antibiotiques est bien fondée scientifiquement^{4), 5)}. Le retour à domicile après trois jours d'antibiotiques intraveineux est donc largement pratiqué. Les opinions en oncologie pédiatrique sont par contre divisées en ce qui concerne la stratégie qui consiste en un traitement ambulatoire avec des antibiotiques oraux après une première dose intraveineuse et quelques heures d'observation (sequential approach), pour des enfants et adolescents avec une neutropénie fébrile à faible risque de complications. Jusqu'à présent, sur ce sujet, trois études randomisées et contrôlées ont été réalisées à Houston, Etats-Unis⁶⁾, São Paulo, Brésil⁷⁾ et à Buenos Aires, Argentine⁸⁾. Les trois études ont démontré que, en comparant un régime stationnaire prolongé avec des antibiotiques intraveineux à un traitement avec une dose intraveineuse d'antibiotiques suivi d'antibiotiques oraux à domicile, il n'y a pas de différences significatives concernant la mortalité (0% dans les deux groupes) et l'efficacité du traitement. Suite à ces résultats deux récents articles de revue concluent qu'il est suffisamment sûr de traiter les enfants avec neutropénie fébrile à faible risque de complications de manière ambulatoire⁵⁾ par antibiotiques oraux³⁾, ceci après une première dose d'antibiotiques intraveineuse et une observation stationnaire de quelques heures. Les trois études mentionnées ont par contre quelques défauts méthodologiques, qui limitent la généralisation de leurs résultats⁹⁾. C'est la raison pour laquelle Hughes et al.⁴⁾ concluent dans les guidelines IDSA, qu'il n'y a pas suffisamment de données à l'heure actuelle pour recommander un traitement empirique avec des antibiotiques oraux en cas de neutropénie fébrile chez les enfants et adolescents. Alexander et al.¹⁾ soulignent également, que le remplacement de l'actuel traitement standard (antibiotiques intraveineux en milieu hospitalier) par un traitement ambulatoire

avec des antibiotiques oraux chez des enfants avec une neutropénie fébrile à faible risque devrait être évalué d'abord dans le cadre d'études contrôlées avant d'éventuellement déclarer cette stratégie comme nouveau standard.

Evaluation des risques

Le problème d'un traitement adapté aux risques lors d'une neutropénie fébrile réside dans le fait qu'il n'y a pas de réponse claire à la question, si un enfant est à haut risque ou pas: il n'y a pas de méthode validée et standardisée sur le plan international qui serait apte à évaluer le risque de complications d'un épisode de neutropénie fébrile en âge pédiatrique. Ceci contraste avec l'oncologie adulte, où la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC, www.mascc.org) a élaboré un index de risque clinique, qui est apte à évaluer le risque de complications chez des patients adultes avec une neutropénie fébrile avec une haute sensibilité et spécificité¹⁰⁾. Cet index, qui a été développé et validé dans des études multicentriques et internationales n'est cependant pas applicable dans une population pédiatrique, vu que «l'âge en dessous de 60 ans» ainsi que «l'absence d'une pneumopathie obstructive chronique» figurent parmi les critères pertinents⁹⁾. Il existe en oncologie pédiatrique quelques études monocentriques qui ont évalué le problème de l'évaluation de risque, des études multicentriques ou internationales manquent par contre jusqu'à ce jour⁵⁾. Les différents scores et critères évalués dans ces études sont en partie contradictoires. Leur consensus minimal est une combinaison d'un constat de bon état général, une fonction de la moëlle osseuse ayant dépassée le nadir ainsi que l'absence d'une comorbidité; ces critères sont avec certitude insuffisants pour évaluer le risque infectieux lors d'une neutropénie fébrile^{3), 5), 9)}. Pour des patients en âge pédiatrique se présentant avec une neutropénie fébrile il n'y a donc pas de méthode suffisamment validée et établie sur le plan international qui serait apte à évaluer le risque d'une infection grave en se fondant sur des informations cliniques et paracliniques disponibles en quelques heures.

L'étude SPOG 2003 FN

En 2003 un protocole de recherche investiguant la question de l'évaluation du risque infectieux ainsi que la question d'un traitement

individualisé a été développé dans le cadre du groupe suisse d'oncologie pédiatrique (SPOG). Le recrutement pour cette étude prospective et multicentrique a commencé en janvier 2004 dans les centres d'oncologie pédiatrique à Bâle, Berne et Zurich. D'autres centres suisses vont suivre, l'étude durant probablement jusqu'en 2008. Cette étude, dans un premier temps conçue sur un plan national, a été adaptée au cours de l'an 2004 de sorte qu'elle puisse être élargie sur un plan international, ceci afin d'atteindre plus rapidement le nombre de patients prévu par l'étude ainsi que mieux pouvoir généraliser les résultats: le centre d'oncologie pédiatrique universitaire de Bonn y participe depuis le mois de novembre 2004. D'autres centres en Allemagne et aux Pays Bas envisagent également une participation.

Il est évident que l'autorisation par les commissions éthiques locales et internationales (en Suisse: les commissions éthiques des différentes institutions hospitalières, les commissions éthiques cantonales ainsi que Swissmedic) est la condition sine qua non pour la participation des différents centres d'oncologie pédiatrique. Un accord par écrit des parents et éventuellement des patients eux-mêmes après une information détaillée (written informed consent) est la base pour la participation de chaque patient.

Partie d'observation: évaluation du risque

La partie exclusivement observatrice et non interventionnelle de l'étude présente inclut tous les enfants et adolescents entre l'âge de 1 à 18ans qui se présentent dans un des centres participants avec un épisode de neutropénie fébrile (les patients après un traitement myéloablatif suivi d'une transplantation autologue ou allogène de cellules souches hématologiques sont exclus, puisque ce groupe de patients présente selon les connaissances actuelles à priori un haut risque d'infection).

Le but de cette partie exclusivement observatrice est l'investigation du rapport entre les informations disponibles pendant les 22 premières heures (anamnèse, status, formule sanguine complète, protéine c-réactive, évolution clinique) et l'évolution à plus long terme d'un épisode de neutropénie fébrile (p.ex. évolution avec ou sans complications fébriles, nécessité de changer le traitement antibiotique, apparition de complications potentiellement mortelles). L'analyse de ces données mènera à la construction d'un ins-

trument fiable (p.ex. un score de risque ou un arbre décisionnel) et donc caractérisé par une haute sensibilité et spécificité, afin pouvoir évaluer le risque de complications lors d'une neutropénie fébrile également en oncologie pédiatrique, ceci en se fondant sur les informations disponibles dans un délai de moins de 24 heures. Le traitement des patients qui ne participent qu'à la partie observatrice seront traités indépendamment de l'étude selon la décision de l'oncologue traitant.

Partie interventionnelle: traitement adapté au risque individuel

Tous les patients qui participent à la partie observatrice de l'étude et qui présentent un faible risque pour une complication infectieuse grave selon les connaissances actuelles pourront également participer à la partie interventionnelle. Ces patients-là seront initialement également hospitalisés et traités par antibiotiques intraveineux. Le choix de l'antibiotique se fera par l'oncologue traitant selon la situation clinique concrète et selon le spectre infectieux et les résistances locales. Si tous les critères correspondent toujours à une situation à faible risque après un temps d'observation clinique entre 8 à 22 heures, une répartition randomisée détermine la suite du traitement: les patients randomisés sur le bras du traitement conventionnel restent hospitalisés et continuent leur antibiothérapie intraveineuse sans changement. Les patients randomisés sur le bras du traitement alternatif pourront rentrer à la maison et seront traités par la ciprofloxacine et l'amoxicilline par voie orale avec un dosage moyen à haut. Ces deux antibiotiques couvrent un large spectre de bactéries incluant également les germes gram-négatifs. (L'expérience avec plus de 10'000 cycles thérapeutiques chez des enfants et adolescents prouve que la ciprofloxacine, qui n'est pas admise officiellement pour ce groupe d'âge, ne cause pas de dégâts au squelette en croissance chez l'être humain, contrairement aux expérimentations sur des animaux.) Ces patients traités ambulatoirement seront examinés quotidiennement à la polyclinique d'oncologie pédiatrique ou par leur pédiatre traitant. En cas de problèmes il pourront s'adresser 24 sur 24 heures à leur service d'oncologie pédiatrique. Les directives minimales de l'étude concernant les contrôles cliniques et paracliniques ainsi que les pas décisifs pour changer ou stopper l'antibiothérapie, laisser rentrer un patient à domicile

ou le réhospitaliser sont identiques pour les deux bras de traitement.

Le but primordial de cette partie interventionnelle de l'étude est d'examiner si le traitement selon le bras alternatif avec une antibiothérapie ambulatoire par voie orale est équivalent au traitement standard du bras conventionnel avec les antibiotiques intraveineux à l'hôpital en ce qui concerne l'efficacité (épisode sans complications, pas de changement d'antibiotiques nécessaire) ainsi que la sûreté (pas de complications potentiellement mortelles). Un deuxième objectif sera une analyse comparative des coûts des deux bras thérapeutiques. L'étude a comme but d'inclure 360 épisodes de neutropénie fébrile chez des enfants et adolescents dans la partie interventionnelle. Une première analyse sera effectuée après 90 épisodes et, dans le cas de résultats clairs, l'étude sera éventuellement fermée précocement.

L'auteur se tient volontiers à disposition pour des informations plus amples au sujet de l'étude présentée.

Références

- 1) Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002, pp. 1239–1283.
- 2) Ammann RA, Hirt A, Aebi C, Ridolfi Lüthy A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. Support Care Cancer 2004; 12: 826–832.
- 3) Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. Med Pediatr Oncol 2002; 39: 77–85.
- 4) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730–751.
- 5) Holdsworth M, Hanrahan J, Albanese B, et al. Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer. Paediatr Drugs 2003; 5: 443–455.
- 6) Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. Cancer 1999; 86: 126–134.
- 7) Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: Randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 87–91.
- 8) Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: A single-center, randomized, controlled trial in Argentina. Cancer 2003; 97: 1775–1780.
- 9) Ammann RA, Simon A, de Bont ESJM. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care. Pediatr Blood Cancer (in press).
- 10) Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18: 3038–3051.