



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

LES INFECTIONS DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (SMD)

Quatre spécialistes français des myélodysplasies - **Andréa Toma**¹, **Pierre Fenaux**², **François Dreyfus**³ et **Catherine Cordonnier**¹ – ont publié un article sur les risques d'infection dans notre maladie⁴. A partir de la traduction qu'en a fait une des nos adhérentes, Marguerite Desiles, nous avons établi une vue d'ensemble, qui a bénéficié de la révision des auteurs.

Résumé

Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) ont un risque d'infection plus important que le sujet sain. Même si la neutropénie en est le facteur de prédisposition principal, d'autres altérations du système immunitaire ont été rapportées, dont certaines pourraient être des conséquences de la surcharge en fer liée aux transfusions de globules rouges. L'âge avancé de la plupart des patients et le cumul fréquent d'autres pathologies peuvent augmenter les risques infectieux et leur sévérité. Par ailleurs, les agents hypométhylants et le lénalidomide, qui sont efficaces dans les SMD, peuvent induire de façon transitoire l'apparition ou l'aggravation d'une neutropénie.

Aucune mesure préventive contre les infections n'a démontré son efficacité dans les SMD. Néanmoins, nous proposons quelques recommandations pour éviter les complications infectieuses chez ces patients. Dans le futur, des études testant l'efficacité d'une approche prophylactique des infections chez les patients atteints de SMD, prenant en compte l'utilisation de nouveaux traitements des SMD, pourront apporter sans doute une contribution importante.

Affiliation des auteurs à la date de publication :

1. Hôpital Henri Mondor, Créteil ; 2. Hôpital Avicenne, Bobigny ; 3. Hôpital Cochin, Paris

4. Andréa Toma, Pierre Fenaux, François Dreyfus and Catherine Cordonnier, Infections in myelodysplastic syndromes, Haematologica, October 1, 2012, vol. 97, no. 10, p. 1459-1470

Des chercheurs américains ont étudié les causes de décès, durant la période 1980-2004, des patients non traités atteints d'un SMD de faible risque. L'infection était la principale cause de décès, représentant 38% du total, suivie de la transformation en leucémie (15%) et des hémorragies (13%). L'infection la plus courante était la pneumonie, responsable de 40% des infections ayant entraîné la mort.

Cette étude sur trois décennies fait aussi apparaître une diminution significative de l'incidence d'infections mortelles au cours du temps, probablement liée à l'amélioration des soins symptomatiques.

Une autre étude a porté sur la population américaine âgée de 65 ans et plus, suivie entre 2003 et 2005. Les patients atteints de SMD souffraient d'infections dans une proportion largement supérieure aux autres personnes de même âge (22.5% contre 6.1%). L'incidence la plus importante était observée chez les patients transfusés, mais il y avait également

une augmentation nette chez les patients souffrant également d'autres pathologies incluant le diabète, l'insuffisance respiratoire chronique et les maladies hépatiques.

Ceci suggère que le cumul de pathologies, incluant les cas où il existe une surcharge en fer, pourrait contribuer aux désordres immunitaires prédisposant aux infections dans les SMD.

I. NEUTROPÉNIE¹ ET AUTRES DÉTERMINANTS DE LA FRÉQUENCE DES INFECTIONS

La neutropénie (spontanée ou aggravée de façon transitoire par le traitement) est la principale raison de l'augmentation du risque infectieux dans les SMD. Cependant un défaut du fonctionnement des neutrophiles, d'autres désordres immunologiques

¹ La neutropénie est une diminution d'une catégorie de globules blancs, les polynucléaires neutrophiles.

moins bien connus et, dans certaines situations, une surcharge en fer peuvent aussi contribuer au risque infectieux.

La neutropénie

La neutropénie s'observe chez près de 50% des patients nouvellement diagnostiqués, dont 70-80% des patients SMD à haut risque et 15-20% des patients à faible risque. Dans les SMD avancés, la neutropénie s'intègre dans un tableau d'insuffisance médullaire globale.

Cependant, alors que la neutropénie est considérée comme l'élément principal prédisposant aux infections dans les SMD, il a été montré que le nombre absolu de neutrophiles n'influence pas la survie après les épisodes infectieux, faisant suspecter d'autres défauts immunitaires.

Des altérations du fonctionnement des neutrophiles peuvent être impliquées dans la prédisposition aux infections, même en l'absence de neutropénie, mais ces défauts fonctionnels ne sont pas encore bien définis dans les études cliniques.

Rôle d'une surcharge en fer sur le risque infectieux

La surcharge en fer est courante dans les SMD, elle est principalement due aux transfusions chroniques de globules rouges. La surcharge en fer peut augmenter le risque d'infections. Cependant il n'y a pas de travaux évaluant la fréquence des épisodes infectieux chez les patients SMD avec surcharge en fer, en dehors du cas des patients allogreffés. De même, l'effet potentiellement bénéfique d'une chélation du fer dans la réduction du risque infectieux chez les patients transfusés, bien que fortement suggéré, n'a pas été démontré.

En revanche, l'impact négatif de la surcharge en fer sur le risque infectieux a été démontré clairement après allogreffe de cellules souches², qui reste le seul traitement potentiellement curatif des patients atteints de myélodysplasie, même s'il ne peut être mis en œuvre que dans 15% des cas.

II. RÔLE DU TRAITEMENT DANS

LA PRÉDISPOSITION AUX INFECTIONS DES PATIENTS SMD

En plus de la maladie hématologique elle-même, le traitement peut accroître le risque infectieux, au moins de façon transitoire jusqu'à ce qu'une réponse thérapeutique soit obtenue. C'est le cas des patients porteurs d'un SMD de haut risque de transformation recevant de fortes doses de chimiothérapie, ou des

agents hypométhylants, ou du lénalidomide. Enfin, la greffe de cellules souches allogéniques constitue une situation très spécifique pour laquelle le risque infectieux est bien connu et anticipé.

Fortes doses de chimiothérapie

L'incidence d'événements infectieux chez les patients porteurs de SMD avancés traités par de fortes doses de chimiothérapie est probablement comparable à celle des patients de même âge atteints de leucémie aigue myéloïde (LAM), traités selon les mêmes schémas thérapeutiques et qui souffrent de neutropénies de durée comparable ou plus longue.

Agents hypométhylants

Ces substances aggravent généralement les cytopénies pré existantes, y compris la neutropénie avec des minima atteints généralement durant la deuxième ou la troisième semaine de chaque cycle. Cependant, l'azacitidine (Vidaza®) diminue globalement l'incidence des infections comparativement aux soins symptomatiques ou à la chimiothérapie. Ceci est probablement dû au fait que, chez les patients répondant au traitement, la neutropénie est moins sévère ou commence à être résolue au cours du troisième ou quatrième cycle d'azacitidine.

Lénalidomide

Le lénalidomide (Revlimid®) a été autorisé pour le traitement de l'anémie chez les patients porteurs de SMD de faible risque avec délétion³ du chromosome 5q. La survenue d'une neutropénie et/ou d'une de thrombopénie durant les premières semaines de traitement constitue un effet secondaire majeur du lénalidomide chez ces patients, devant être surveillés afin de prévenir les complications en rapport. Cependant, l'induction d'une profonde neutropénie (accompagnée ou non de thrombopénie) constitue un facteur pronostique favorable de la réponse au traitement. Ces cytopénies sont transitoires et se corrigent généralement avant la 8ème semaine de traitement.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les infections consécutives à une allogreffe dans le cadre du traitement des SMD sont une cause de mortalité bien connue. Le risque est augmenté par des infections antérieures et par l'utilisation d'antibiotiques inducteurs de résistance bactérienne. Les patients atteints de SMD sont en moyenne

² Cellules souches : cellules à l'origine des cellules de la moelle osseuse et des cellules sanguines.

³ Délétion : perte d'une partie du matériel génétique d'un chromosome.

parmi les plus âgés candidats à une allogreffe, ceci pouvant expliquer un risque plus élevé d'infection post greffe, comparé à des patients allogreffés pour d'autres hémopathies. De plus, une surcharge en fer accroît le risque d'infection après allogreffe, ceci pouvant également jouer un rôle chez les patients allogreffés atteints de SMD, qui ont souvent une surcharge en fer due aux transfusions répétées de globules rouges. Les patients atteints de SMD sont donc particulièrement exposés aux infections après une allogreffe et peuvent justifier d'un renforcement de la surveillance et de la prévention anti-infectieuse.

III. PRATIQUES ACTUELLES DE PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Prévention

Facteurs de croissance

Le G-CSF (Granocyte®, Neulasta®, Neupogen®) administré aux doses conventionnelles utilisées après chimiothérapie peut améliorer la neutropénie dans 30 à 70% des cas, avec de meilleurs résultats chez les patients sans excès de blastes et avec un caryotype normal. Toutefois, les conséquences sur la fréquence de survenue et sur la sévérité des infections sont beaucoup moins claires et il n'existe pas de bénéfice démontré en matière de survie dans les SMD. En l'absence d'étude prospective, il n'est pas possible à l'heure actuelle d'apprécier l'impact de l'utilisation du G-CSF en prophylaxie infectieuse de routine chez les patients neutropéniques atteints de SMD.

Prophylaxie antibiotique

Le rôle bénéfique d'un traitement préventif antibiotique n'est pas démontré chez les patients atteints SMD recevant des agents hypométhylants ou des chimiothérapies. Une étude récente suggère un effet bénéfique de ce traitement chez les patients recevant le decitabine (Dacogen®), en diminuant l'incidence d'épisodes fébriles. Cependant, les conclusions tirées de cette étude sont fragiles et doivent être interprétées avec précaution. L'analyse bénéfice-risque d'une prophylaxie antibiotique dans le cadre des SMD devrait être prudente, compte tenu des risques d'augmentation de la résistance aux antibiotiques et de la carence attendue de nouveaux antibiotiques dans les prochaines décennies.

Chélation du fer

Le but principal de la chélation du fer est de prévenir voire de réparer les lésions induites par une surcharge en fer, spécialement au niveau hépatique

et cardiaque, et peu d'attention a été donnée à un autre bénéfice potentiel, celui de réduire le risque infectieux.

La chélation du fer est couramment recommandée avant greffe chez les patients en surcharge en fer et qui sont éligibles à une greffe de cellules souches. Le mécanisme de ses effets bénéfiques dans cette situation reste inconnu, mais il pourrait inclure la réduction du risque infectieux.

Traitement des épisodes infectieux

Les patients atteints de SMD doivent bénéficier d'une éducation au sujet de la neutropénie et du risque d'infection. En effet, alors que le risque infectieux peut rester stable dans le temps chez les patients recevant des soins de support, ce risque peut augmenter par périodes de durée variable sous traitement par agents hypométhylants, chimiothérapie ou lénalidomide.

En cas de fièvre, les patients doivent consulter immédiatement pour la réalisation d'un bilan à la recherche d'une infection puis le début en urgence d'un traitement antibiotique empirique à large spectre. Etant donné l'âge habituellement avancé des patients, la survenue d'une fièvre chez un patient neutropénique nécessite une hospitalisation chaque fois que possible, afin de faire rapidement des prélèvements à la recherche d'une infection et mettre en route un traitement antibiotique, pour éviter la survenue de complications sévères.

Le choix des antibiotiques doit tenir compte de la présentation clinique, l'épidémiologie locale et la sévérité de l'infection. Le médecin traitant doit être particulièrement averti du risque accru d'infection chez ces patients.

IV. RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ANTI-INFECTIEUX SELON LE RISQUE INDIVIDUEL

L'indication des mesures prophylactiques doit être pesée selon le contexte clinique. Chez les patients qui ne reçoivent que des traitements symptomatiques, on admet généralement que la neutropénie en soi ne nécessite pas l'administration d'un traitement préventif anti infectieux. La raison principale en est que la durée de la neutropénie nécessiterait une utilisation continue au long cours d'antibiotiques ou d'antifongiques durant des mois voire des années. Ceci peut induire un risque inacceptable de résistance microbienne, en plus des effets secondaires occasionnés par ces traitements. Plus de la moitié des patients recevant le lénalidomide développent des neutropénies aggravées durant les premières cures de traitement, et leur nombre de neutrophiles doit être régulièrement évalué. Il n'y

a pas cependant de travaux démontrant l'utilité d'une administration systématique prophylactique d'antibiotiques ou d'antifongiques chez ces patients. Comme la neutropénie est un effet secondaire limitant l'utilisation du lénalidomide, l'adaptation des doses est primordiale en cas de neutropénie induite. Un groupe d'experts recommande l'administration de G-CSF aux patients ayant un nombre moyen de neutrophiles inférieur à 1 000/mm³ durant le traitement.

Chez les patients recevant des agents déméthylants, la neutropénie peut intervenir durant les premières cures, surtout en cas de neutropénie préexistante. Cependant, en l'absence de données, il n'y a pas d'indication pour une prophylaxie antibiotique primaire ou l'utilisation de G-CSF. L'utilisation de G-CSF pourrait d'ailleurs être un problème pour les patients avec des blastes en proportion significative dans la moelle osseuse, et devrait être réservée aux patients neutropéniques ayant des infections déclarées et sévères. Des travaux israéliens récents suggèrent que la dépendance transfusionnelle et un nombre de plaquettes inférieur à 20 000/mm³ avant chaque cycle pourraient être prédictifs d'un risque infectieux augmenté durant le traitement par azacitidine.

Deux catégories de patients doivent être considérées de façon spécifique. Les patients à risque élevé d'infection sont ceux souffrant en même temps d'autres pathologies sévères connues pour augmenter leur risque d'infection, par exemple une bronchite obstructive chronique ou tout foyer infectieux chronique qui peut se réactiver durant la neutropénie, et ceux qui ont déjà développé une infection grave durant une cure précédente. Un traitement prophylactique antibiotique pour ces patients doit être sérieusement envisagé. Cependant la durée de la prophylaxie devrait être aussi courte que possible, couvrant seulement la période de risque maximal. Des consensus thérapeutiques pour l'utilisation des antibiotiques et des facteurs de croissance en prophylaxie chez les patients atteints de SMD nécessite de façon urgente de larges études traitant de leur bénéfice pour la prévention de l'infection, la mortalité liée à l'infection, la survie globale et appréciant la balance efficacité-coût. Les patients à faible risque d'infection qui n'ont pas de pathologie associée, n'ont pas fait d'infection dans le passé et ont une neutropénie modérée (supérieure à 500/mm³) nécessitent une simple surveillance.

CONCLUSION

Les patients atteints de SMD ont surtout des infections bactériennes communes, notamment lorsqu'ils sont profondément neutropéniques. Cependant, la grande variété des autres infections rencontrées chez ces patients suggère que, outre la neutropénie, d'autres mécanismes pourraient contribuer à une suppression du système immunitaire, au moins chez certains patients. Alors que les agents hypométhylants procurent maintenant un bénéfice réel pour nombre d'entre eux, il existe un besoin urgent de réaliser des travaux épidémiologiques sur les complications infectieuses, afin de développer des stratégies de prévention des infections sévères observées chez ces patients.

COMMENT JOINDRE CCM

Courrier au siège social :

Association CCM

19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

Appels permanence téléphonique :

06 37 22 79 87 (le jeudi de 15 h à 19 h)

Courrier électronique :

associationccm@yahoo.fr

Site Internet :

<http://www.myelodysplasies.org>

Association CCM

Président : Patrick Festy

Vice-présidente : Sarah Jenny

Secrétaire : Nicole Béquart

Trésorière : Josyane Wurth

Bulletin publié

Avec le soutien institutionnel de

