

# Impact de la lymphopénie précoce sur la survenue de neutropénie fébrile et de toxicité hématologique.

## Impact of early lymphopenia on the risk of febrile neutropenia and hematological toxicity.

Sonia Ben Nasr<sup>1</sup>, Sami Zriba<sup>2</sup>, Karima Kacem<sup>1</sup>, Yosra Yahyaoui<sup>1</sup>, Houda El Benna<sup>1</sup>, Raoudha Mansouri<sup>1</sup>, Rayhane Ben Lakhal<sup>1</sup>, Balkis Meddeb<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service d'Hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne, unité d'hématologie clinique, hôpital militaire de tunis, Tunisie  
Université Tunis El Manar. Faculté de Médecine de Tunis.

### R É S U M É

**Prérequis :** La toxicité hématologique constitue une complication sévère de la chimiothérapie. Le but de l'étude est d'évaluer l'impact de la lymphopénie précoce sur la survenue de neutropénie fébrile et de toxicité hématologique après chimiothérapie agressive pour lymphome Hodgkinien ou lymphome non Hodgkinien de haut grade.

**Méthodes:** Etude prospective incluant 42 patients ayant reçu 193 cycles de chimiothérapie durant l'année 2009. Nous avons évalué l'impact de la lymphopénie à J1 et à J8 du cycle sur la survenue de neutropénie fébrile et de toxicité hématologique et la liaison entre la toxicité hématologique après le premier cycle et celle des cycles suivants.

**Résultats:** Une neutropénie fébrile et une toxicité hématologique grade 3/4 étaient observées dans 25% et 63% des cycles. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques était notée dans 79% des cycles. Une lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 et à J8 était observée dans 21% et 65% des cycles. En cas de lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1, la neutropénie fébrile était significativement plus fréquente ( $p=0,042$ ) et la durée moyenne de l'antibiothérapie plus longue ( $p=0,013$ ). La lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J8 était associée à un plus grand risque de neutropénie fébrile en analyse univariée (OR=2,4;  $p=0,02$ ) et a augmenté le risque de toxicité hématologique ( $p=0,02$ ). Elle a constitué un facteur prédictif de prolongation de la durée d'aplasie ( $p=0,001$ ) et de la durée moyenne d'antibiothérapie ( $p=0,05$ ). Une toxicité hématologique au premier cycle a prédit sa survenue aux cycles suivants ( $p=0,028$ ).

**Conclusion:** Nos résultats ont confirmé l'impact d'une lymphopénie précoce sur la survenue de neutropénie fébrile et de toxicité hématologique après chimiothérapie agressive pour lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien de haut grade.

### Mots-clés

Lymphopénie, chimiothérapie, neutropénie fébrile, toxicité.

### S U M M A R Y

**Background:** Hematologic toxicity is a severe complication of chemotherapy. The objective of our study is to evaluate the impact of early lymphopenia on the risk of occurrence of febrile neutropenia and hematological toxicity after aggressive chemotherapy for Hodgkin lymphoma or high grade non-Hodgkin lymphoma.

**Methods:** This prospective study involved 42 patients who received 193 cycles of chemotherapy in 2009. We assessed the impact of lymphopenia on day 1 and 8 on the risk of occurrence of febrile neutropenia. We also investigated the relation between the occurrence of hematologic toxicity after the first cycle and the subsequent cycles.

**Results:** Febrile neutropenia was observed in 25% of cycles. Grade 3/4 hematologic toxicity occurred in 63% of cycles. Growth factors were used in 79% of cycles. Lymphopenia  $\leq 700/\text{mm}^3$  on day1 and 8 was noted in 21% and 65% of cycles. If the lymphocyte count was  $\leq 700/\text{mm}^3$  on day1, the risk of febrile neutropenia was significantly higher ( $p=0.042$ ) and the mean duration of antibiotic therapy longer ( $p = 0.013$ ). Lymphopenia  $\leq 700/\text{mm}^3$  on day 8 was associated with a greater risk of febrile neutropenia in univariate analysis (OR=2.4;  $p=0.02$ ). Moreover analyzes showed that this factor was significantly associated with increase in hematologic toxicity ( $p=0.02$ ), duration of neutropenia ( $p=0.001$ ) and duration of antibiotics ( $p=0.05$ ). Hematologic toxicity during the first cycle was predictive of its occurrence in subsequent cycles of chemotherapy ( $p=0.028$ ).

**Conclusion:** Our results confirmed the impact of early lymphopenia on the occurrence of febrile neutropenia and hematologic toxicity after aggressive chemotherapy for Hodgkin lymphoma or high grade non Hodgkin lymphoma.

### Key - words

Lymphopenia, chemotherapy, febrile neutropenia, toxicity.

La toxicité hématologique constitue une complication sévère de la chimiothérapie anticancéreuse. La neutropénie induite par la chimiothérapie peut se compliquer d'infection potentiellement grave. La gravité de la neutropénie est conditionnée par sa profondeur et sa durée [1,2]. Plusieurs facteurs de risque de neutropénie fébrile (NF) ont été identifiés tels que le type et l'intensité de la chimiothérapie (CT), la corticothérapie associée, la maladie sous-jacente, l'altération de l'état général, l'âge et la malnutrition. Des facteurs de risque biologiques ont été aussi reconnus tels que l'anémie, la thrombopénie, l'hypoalbuminémie, le taux élevé des LDH [1,2]. Des études ont été publiées identifiant la lymphopénie (LPN) comme un facteur prédictif de complications infectieuses au cours des périodes de neutropénie chimioinduite.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact de la LPN dans la survenue de NF au cours du traitement des lymphomes agressifs. L'objectif secondaire est d'étudier la relation entre la toxicité hématologique (TH) du premier cycle et celle des cycles suivants.

## MÉTHODES

Cette étude prospective a été menée au service d'Hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis durant l'année 2009 et incluant 42 patients, ayant un lymphome agressif, âgés de plus de 15 ans. Le nombre total de cycles était de 193 cycles. La chimiothérapie reçue était de type CHOP14 ou 21±R (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ± Rituximab), ACVBP±R (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Bleomycine, Prednisone, Methotrexate intrathécal ± Rituximab), BEACOPP renforcé, BEACOPP standard (Cyclophosphamide, Etoposide, Doxorubicine, Procarbazine, Bleomycine, Prednisone, Vincristine) et IGEV (Ifosphamide, Uromitexan, Gemcitabine, Vinorelbine, Prednisone).

La NF était définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) <500/mm<sup>3</sup> ou pouvant l'être dans les 48 heures associé à une température supérieure ou égale à 38,3° une seule fois ou supérieure ou égale à 38° sur deux déterminations en moins de 12 heures ou une température inférieure à 36° une seule fois [1-5]. La LPN était définie par un taux de lymphocytes circulants <1500/mm<sup>3</sup>. La TH était définie par la survenue d'une neutropénie, d'une anémie ou d'une thrombopénie grade 3/4 selon le grading de l'OMS [1-4].

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SPSS® version 11.0. L'analyse a consisté à générer des fréquences et des moyennes, à faire des comparaisons de pourcentages à l'aide de test Khi deux et des comparaisons de moyennes à l'aide de test-t de Student. Le seuil de signification a été fixé à p<0,05. A côté de l'analyse univariée, nous avons procédé à une analyse multivariée par régression logistique.

## RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 42 patients étaient inclus. Les patients porteurs de lymphome hodgkinien (LH) appartenaient tous au groupe défavorable du protocole national MDH 2008. Parmi les patients ayant un lymphome non hodgkinien (LNH), 7 faisaient partie du groupe 1 du protocole national de traitement des lymphomes GELT 2008, 5 dans le groupe 2A, 4 dans le groupe 2B et 5 dans le groupe 3. Trente-neuf

patients ont reçu une première ligne de CT et 3 patients ont reçu une deuxième ligne pour une maladie réfractaire. Les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques ont été répertoriées dans le tableau n°1.

**Tableau 1:** Caractéristiques des patients.

	N (%)
Age médian (extrêmes)	33 ans (15-68)
≤ 65 ans / > 65	38 (90) / 4 (10)
M / F	27 (64) / 15 (36)
LH	21 (50)
Lymphome B à grandes cellules	16 (38)
Lymphome T	5 (12)
Stades I-II	18 (42)
Stades III-IV	24 (57)
Symptômes B	18 (42)
VS élevée	25 (59)
LDH > 1N	39 (92)
IPI 0-1	10 (47)
IPI ≥2	11 (52)
SPI <3	11 (52)
SPI ≥3	10 (47)
Nb de cycles de CT	193
CHOP14±R / CHOP21±R	70/31 (36/16)
ACVBP±R	15 (8)
BEACOPP renforcé/standard	56/17 (29/9)
IGEV	4 (2)

Cent quatre-vingt-treize cycles de chimiothérapie étaient étudiés. La compliance aux différents protocoles était observée dans 75% des cas et un retard médian au traitement de 7 jours. Ces retards étaient dus essentiellement à une infection dans 11 cas, la présence d'une neutropénie dans 10 cas et d'une thrombopénie dans 5 cas.

Le taux de PNN a commencé à baisser à J5 du cycle avec un nadir à J12 suivie d'une réascension jusqu'à la correction vers J15. Une LPN était présente à J1 du cycle dans 67% des cas avec un taux 700/mm<sup>3</sup> dans 21% des cas. Le taux médian de lymphocytes était inférieur à 1500/mm<sup>3</sup> à J1, J5, J8, J12 et J15 du cycle et inférieur à 700 à J8 et J12. La baisse du taux des lymphocytes a précédé celui des PNN lui donnant une valeur prédictive dans l'installation d'une neutropénie. Les facteurs de croissances hématopoïétiques (G-CSF) à la dose de 5 gamma/kg/j étaient utilisés dans 79% des cycles. Ils étaient essentiellement utilisés avec une durée médiane de 4 jours dans les protocoles CHOP14±R, ACVBP±R, BEACOPP-renforcé et IGEV. Leur emploi en prophylaxie primaire lors du premier cycle était observé dans 30% des cas. Nous avons observé une TH dans 63% des cycles avec une neutropénie grade 4 dans 61% et une durée médiane d'aplasie de 3 jours. Les G-CSF étaient utilisés en situation de neutropénie grade 3/4 dans 94% des cycles.

Une NF est survenue dans 49 cycles (25% des cas). Une documentation clinique était retrouvée dans 10 cas. Quatre cas de NF étaient microbiologiquement documentés. La porte d'entrée infectieuse était cutanée dans la plupart des cas (Zona dans 2 cas, abcès de la marge anale dans 1 cas, fistule anale dans 1 cas, abcès axillaire dans 1 cas et une bulle cutanée dans 1 cas). Le foyer était

bronchopulmonaire dans 3 cas (pneumopathie dans 2 cas et bronchite aiguë dans 1 cas). Les germes isolés sur un prélèvement cutané étaient une *Klebsiella pneumoniae* dans 1 cas et une *Klebsiella pneumoniae* associée à un *Staphylococcus xylosus* dans 1 cas. Une hémoculture est revenue positive à *Escherichia coli*. La durée moyenne de l'antibiothérapie était de  $5,4 \pm 2,7$  jours, médiane = 5 jours (1-13 jours). La Tazocilline était l'antibiothérapie la plus prescrite (75%) suivie par le l'Impipénème (18%).

La relation entre la NF et la LPN était étudiée au seuil de  $700/\text{mm}^3$  à J1 et à J8 du cycle. La LPN  $\leq 700$  à J1 a multiplié le risque de NF de 2,2 selon l'analyse univariée (38% vs 22% ;  $p=0,042$  ; Odds ratio 2,2 : 95% CI [1 ; 4,6]). La LPN  $\leq 700$  à J8 a multiplié le risque de NF de 2,4 selon l'analyse univariée (31% vs 15% ;  $p=0,02$  ; Odds ratio 2,4 : 95% CI [1,1 , 5,2]). L'étude de l'impact de la LPN chez les patients non neutropéniques (PNN  $>500/\text{mm}^3$ ) a noté une fréquence de NF de 24% chez les patients ayant eu une LPN  $\leq 700$  et de 14% pour ceux ayant eu un taux supérieur à 700 à J8 avec  $p=0,15$ . A l'association des 2 facteurs à J8 (lymphocytes  $\leq 700/\text{mm}^3$  et PNN  $<500/\text{mm}^3$ ), 65% vs 24% ont développé une NF ( $p=0,0001$ ). Ces résultats ont permis de conclure que la LPN  $\leq 700$  à J8 n'était pas un facteur indépendant dans la survenue de NF.

L'analyse multivariée a montré que la neutropénie inférieure à  $500/\text{mm}^3$  à J8 était un facteur de risque indépendant de neutropénie fébrile ( $p<0,001$  ; Odds ratio 5,8 : 95% CI [2,2 , 15,3]). Ces résultats ont permis de conclure que la lymphopénie  $700/\text{mm}^3$  à J8 n'était pas un facteur indépendant dans la survenue de NF.

Les patients ayant eu une LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 ont manifesté une TH dans 66% des cas versus 63% ( $p=0,69$ ). Ceux ayant une LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J8 ont développé une TH statistiquement plus significative que le reste des patients (69% vs 52% ;  $p=0,02$ ). Ceci était retrouvé en élevant le seuil de LPN à  $1500/\text{mm}^3$  à J8 (53% vs 27%,  $p=0,032$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre la durée d'aplasie chez les patients avec ou sans LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 ( $4,43 \pm 1,75$  vs  $3,74 \pm 1,88$  jours ;  $p=0,12$ ). Par contre la différence était significative à J8 ( $4,24 \pm 1,82$  vs  $2,8 \pm 1,05$  jours ;  $p=0,001$ ). La LPN  $\leq 700$   $\text{mm}^3$  à J1 et à J8 est intervenue dans la prolongation de la prescription de l'antibiothérapie ( $6,93 \pm 3,47$  vs  $4,84 \pm 2,25$  jours ;  $p=0,013$  et  $5,56 \pm 2,54$  vs  $3,91 \pm 2,2$  ;  $p=0,05$ ). Vingt-trois patients ont développé une TH au premier cycle (52%). Parmi eux, 22 ont développé une TH lors des cycles suivants soit 95%. D'autre part, 69% des patients n'ayant pas présenté une TH lors du premier cycle ont développé une TH lors des cycles suivants ( $p=0,028$ ).

## DISCUSSION

Nos résultats ont confirmé l'impact d'une lymphopénie précoce sur la survenue de neutropénie fébrile et de toxicité hématologique après chimiothérapie agressive pour lymphome hodgkinien ou lymphome non hodgkinien de haut grade et l'influence de la survenue de toxicité hématologique du premier cycle sur les cycles suivants.

Nous avons montré au début qu'une lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 était significativement associée à la survenue de NF (38% vs 22% avec  $p=0,042$ ).

L'impact de la LPN à J5 sur le risque de survenue de NF n'a pas pu être étudié par manque de données permettant l'analyse statistique. L'impact d'une lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 sur le risque de NF a été

étudié dans les séries CLB-1996 (950 patients) [3]. Une NF a été notée dans 9,7% des cas. La lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  et la CT à forte dose étaient identifiées comme facteurs de risque indépendants de survenue de NF. Ces deux facteurs ont permis de définir 3 groupes de patients : risque élevé (présence des 2 facteurs), risque intermédiaire (présence d'un facteur) et faible risque (aucun facteur). L'incidence de NF dans ces 3 groupes était respectivement de 44%, 13% et 8%. Le risque relatif de NF dans le groupe à risque élevé était de 4,75 en comparaison avec les groupes à risque intermédiaire et à faible risque. Aussi bien une lymphopénie à J1 et celle à J5 sont associées à un risque accru de NF, le modèle J1 présente une sensibilité inférieure à celui J5. En effet, la VPP de la lymphopénie  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 était de 42% alors qu'elle était de 66% à J5. La VPN était de 89% à J1 et 91% à J5. La spécificité était de 98% à J1 et 94% à J5, alors que la sensibilité était de 8% à J1 et 55% à J5 [3]. Blay et al [4] en 1996, ainsi que Choi et al [5] en 2003, ont montré clairement que le taux de lymphocytes à J5 était un facteur prédictif de NF après CT. Dans le travail de Blay et al, l'analyse multivariée a montré que seuls la chimiothérapie intensive et le taux de lymphocytes à J5 étaient des facteurs de risque indépendants de NF. Le risque de NF en présence de ces deux paramètres était de 69%. Ce rôle prédictif de NF de LPN précoce est lié au fait que les lymphocytes sont plus sensibles à la CT et leur cinétique de diminution précède celle des PNN. Dans notre étude, la médiane des Lymphocytes était déjà inférieure à  $700/\text{mm}^3$  à J5 du cycle alors qu'il n'y avait pas de neutropénie et le nadir des PNN et des Lymphocytes était observé à J12. L'ascension des Lymphocytes était plus lente, la moyenne des PNN à J15 était multipliée par un facteur de 5,6 alors que celle des Lymphocytes n'a augmenté que d'un facteur de 1,6 et était restée inférieure à  $1500/\text{mm}^3$ . Nos résultats confirment que la LPN précoce peut être un marqueur de la sensibilité aux agents cytotoxiques. D'autre part, la LPN altère la production de cytokines qui sont importantes pour la restauration d'une hématopoïèse normale après une chimiothérapie cytotoxique. La lymphopénie joue également un rôle favorisant dans le développement d'une infection chez des patients par ailleurs neutropéniques [4,5].

Le seuil fixé à moins de  $700/\text{mm}^3$  à J8 n'était pas un facteur de risque indépendant dans notre étude.

Certaines études ont montré qu'une LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J7 ou à J9 était fortement associée à la survenue de NF [5,6]. La LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J7 était définie comme un facteur de risque de NF au cours du traitement des tumeurs solides de l'enfant [5].

Dans notre série, une NF a été observée dans 25% des cycles. Une documentation clinique et bactériologique était notée dans respectivement 18% et 10% des cas. Les germes isolés étaient une *Klebsiella pneumoniae* (3 cycles), un staphylocoque Méricilline résistant (2 cycles) et un *Escherichia coli* (1 cycle). Dans la série de Gharbi et al [2], la documentation clinique et bactériologique étaient notées dans respectivement 68% et 12% des cas. Chez le neutropénique, l'infection provient de trois sites principaux : cutané, respiratoire, et digestif. Dans notre étude l'antibiothérapie empirique initialement prescrite en cas de NF était généralement la Pipéracilline/Tazobactam en association (76% des épisodes de NF). Les antibiotiques utilisés en deuxième intention étaient la Teicoplanine (17% des cas), la Vancomycine (8% des cas), l'Amphotéricine B (12% des cas), le Triflucan (8% des cas), la Ciprofloxacine (12% des cas),

l'Imipénème (17% des cas), le Metronidazole (4% des cas), la Colimycine (7% des cas), l'Amiklin (6% des cas) et le Zovirax (8% des cas). La durée moyenne de l'antibiothérapie était de  $5,4 \pm 2,7$  jours avec une médiane de 5 jours (1-13 j). La durée de l'antibiothérapie était significativement plus prolongée chez les patients ayant une LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 ou à J8 en rapport avec une durée d'aplasie significativement plus longue ( $4,2 \pm 1,8$  jours vs  $2,8 \pm 1,05$  jours ;  $p=0,001$ ). On a eu recours à une antibiothérapie de deuxième ligne dans 53% des cas. Dans notre série, la TH était observée dans 63% des cycles. Il n'y avait pas de relation entre la LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 et la survenue de TH. Par contre, la LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J8 était associée à une fréquence plus élevée de TH (59% vs 34% ;  $p=0,02$ ). Dans la littérature, la LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 était considérée comme un facteur de risque indépendant de TH essentiellement pour l'anémie et la thrombopénie grade 3/4. Elle est aussi un facteur de risque de mortalité précoce [3]. En concordance avec les données de la littérature [6], la TH au cours du premier cycle est prédictive de sa survenue lors des cycles suivants de CT. En effet, 95% des patients ayant présenté une TH au premier cycle l'ont développée lors des cycles suivants versus 69% chez le reste des patients ( $p=0,028$ ).

## Références

1. Choquet S. Neutropénies fébriles. EMC, traité de Médecine Akos 2007;9:1-5.
2. Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia N et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. Pathol Biol 2008;56:154-7.
3. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. Br J Cancer 2003; 88:181-6.
4. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A et al. Early Lymphopenia After Cytotoxic

---

## CONCLUSION

---

Une LPN  $\leq 700/\text{mm}^3$  à J1 est prédictive de survenue d'une NF et de la nécessité de prolongation de l'antibiothérapie. Une LPN  $\leq 700$  à J8 est un facteur prédictif de TH grade 3/4 et de prolongation de la durée d'aplasie et de l'antibiothérapie. La TH au cours du premier cycle est prédictive de sa survenue lors des cycles suivants de CT. Ces résultats sont intéressants et nous amènent à les exploiter sur le plan pratique surtout que la vérification de la numération lymphocytaire à J1 et à J8 est simple et applicable. Ceci nous permet de sélectionner les patients à haut risque de survenue de NF qui doivent bénéficier de certaines mesures telles que la prescription systématique de G-CSF ou d'une antibiophylaxie.

Chemotherapy as a Risk Factor for Febrile Neutropenia. J Clin Exp Oncol 1996;14:636-43.

5. Choi C, Sung H, Park K et al. Early lymphopenia as a Risk Factor for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. Am J Hematol 2003;73:263-6.
6. Aapro MS, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? Support Care Cancer 2010; 18:529-41.