

# Evolution de la prise en charge des patients cancéreux par les anti-infectieux : de la théorie à la pratique

---

Dominique BREILH

EA 525 Laboratoire de Pharmacocinétique Clinique et  
Pharmacie Clinique Université Victor Segalen Bordeaux 2 et  
Pharmacie Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux

5èmes journées SFPO 15.10.05 Cannes Mandelieu

# Classification des infections

(selon la Société Européenne de Microbiologie Clinique et des Maladies Infectieuses)

- Infections microbiologiquement documentées :
  - Bactériennes, mycosiques, virales, parasitaires
  - Prélèvement sanguin ou à partir d'un foyer clinique
- Infections cliniquement documentées :
  - Foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique
  - Peau et tissus mous, poumons (Rx Thorax), tube digestif...
- Fièvre d'origine inconnue (FUO)
- Surinfections et rechutes

# Origine de la Fièvre

Années	73-78	83-86	92-94
Nb de patients (pt)	453	872	706
Microbiologique	51%	35%	29%
dont bactériémie	32%	25%	22%
Clinique	25%	26%	30%
<b>FUO</b>	24%	39%	41%

(Etudes EORTC-IATCG . *Klastersky La Lettre de l'Infectiologue 1996*)

## Epidémiologie : Infections documentées

Années	80-83	86-88	92-94
nb de bactériémies	141	213	161
Gram -	85(59%)	78(37%)	53(33%)
Dont <i>P. aeruginosa</i>	23	14	10
Gram +	58(41%)	135(63%)	108(67%)
<i>S aureus</i>	14	20	10
<i>S coag négative</i>	24	49	53
strepto	18	50	40

(Etudes EORTC-IATCG. *Klastersky La Lettre de l'Infectiologue 1996*)

# Epidémiologie : Infections documentées

- Années 60-70 : 2/3 d'infections documentées (BGN prépondérants, cocci Gram + minoritaires)
- Depuis les années 80, diminution relative des BGN et augmentation des cocci G+, liée à :
  - Décontamination digestive, antibioprophylaxie, chambres implantables
  - Antibiotiques à large spectre sélectionnant des cocci G+
  - Chimiothérapies de plus en plus agressives pour les muqueuses
- Récemment, de nombreux centres ont rapporté une augmentation de l'incidence des bactériémies à BGN (*Viscoli et al. Curr Opin Infect Dis 2002*)

# Epidémiologie : Infections documentées

- **Staphylocoques coagulase négative :**
  - **Les plus fréquents**  
(Couillod et al. Supportive Care in Cancer 1993)
  - **Résistants à la méticilline dans près de 80% des cas**  
(Vendetti et al. Eur J Epidemiol 1991)
  - **Mortalité faible** (Martin et al. Ann Intern Med 1989)  
**autorisant un délai dans l'administration d'un antibiotique actif** (Rubin et al. Ann Intern Med 1988)
- *S aureus* :
  - **Bien moins fréquents** (8 à 10 %) mais généralement SAMR.
  - Evolution nettement plus péjorative; risque de mortalité allant de 10 à 70% selon la maladie sous-jacente et la porte d'entrée  
(Whimbey et al. J Infect Dis 1987)

# Epidémiologie : Infections documentées

- *Streptococcus viridans* :
  - Devenu un souci majeur
  - Bactériémies pouvant s'accompagner de **graves complications** : SDRA, état de choc, endocardite...
  - **Taux de mortalité compris entre 6 et 30%**
  - **Facteurs de risque** : neutropénie intense, antibioprophylaxie par les quinolones ou le cotrimoxazole, absence d'antibiothérapie par voie IV au moment de la bactériémie, administration de fortes doses de cytosine arabinoside, mucite oropharyngée et colonisation massive par des *S. viridans* (Bochud et al. Am J Med 1994)
  - **Porte d'entrée** : cavité buccale, particulièrement lors des mucites induites par la chimiothérapie (Richard et al. Lancet 1995)

# Epidémiologie : Infections documentées

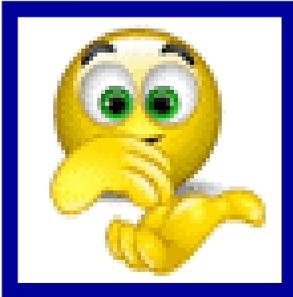
- Infections fongiques :
  - peu fréquentes lors des neutropénies courtes, problématiques lors des neutropénies longues
  - *Candida albicans* et non *albicans*...
  - Aspergillose (TDM +++ pour le diagnostic)
- Viroses problématiques :
  - neutropénies brèves principalement HSV et VZV
  - neutropénies longues : HSV, VZV, CMV
- Germes anaérobies rarement mis en évidence

# Propriétés de l'antibiotique « idéal »

- Bactéricide.
- Puissance en terme d'efficacité.
- Discuter le spectre: large, étroit??... car la notion de faible documentation bactériologique ne facilite pas le choix et le changement n'est pas toujours justifiable.
- Modèle pharmacodynamique connu : temps et/ou concentration dépendance.



# Propriétés de l'antibiotique « idéal »



- Propriétés PK adaptées aux types d'infections :
  - Vd central favorisant une résidence plasmatique pour les bactériémies,
  - Vd périphérique élevé pour assurer une large distribution dans les tissus en cas d'infection profonde notamment pulmonaire.
- Temps de demi-vie d'élimination à discuter en fonction des propriétés pharmacodynamiques.
- Élimination

# Modifications PK chez le patient neutropénique

- Paramètres pharmacocinétiques de distribution et d'élimination sont modifiés.
- Augmentation du volume de l'eau totale (intersticielle et intracellulaire) entraîne une « dilution » de l'antibiotique : diminution des  $C_{ss}$ .
- Perturbation possible au niveau de la fixation aux protéines plasmatiques mais l'augmentation consécutive du  $V_d$  notamment central accentue le phénomène de « dilution » de l'antibiotique.
- Augmentation des clairances (rénale +++).

# Evolution traitements antibiotiques

Infection potentiellement fulminante à BGN, en particulier à *P aeruginosa* (50% de décès en 48 h)

1

Concept d'antibiothérapie empirique à large spectre  
(Schimpff et al. *N Engl J Med* 1971)

2

3

+++ des associations synergiques d'antibiotiques dans le traitement des bactériémies à BGN  
Ceftazidime + Amikacine > à la même association dans laquelle Amikacine n'était utilisée qu'au début  
(EORTC-IATCG *N Engl J Med* 1987) et (Klastersky et al. *Rev Infect Dis* 1982)

# Evolution traitements antibiotiques

Diminution de la fréquence des infections à BGN.

Toxicité des aminosides

Validation de la monothérapie

*(Pizzo et al. N Engl J Med 1986, Freitfeld et al J Clin Oncol 1995)*

Nécessité de réévaluer le traitement initial en vue d'assurer une réponse clinique optimale

*(Pizzo et al. N Engl J Med 1986)*

# Nouveaux antibiotiques

- Oxazolidinones (linézolide).
- Nouvelles cyclines (tygécycline).
- Nouveaux carbapénèmes (ertapénème) et ceux en développement...
- Positionnement spécifiques le plus souvent sur documentation bactériologique avec connaissance des CMI...peu de recul et surtout spectre étroit.
- Avantages +++ dans BMR, BLSE, etc...
- Développer des études pour améliorer la connaissance PK et pharmacodynamique.

# Recommandations de Prise en Charge Nouvelles Etapes

- Définitions de patients à faible et à haut risque
- Antibioprophylaxie
- Antibiothérapie orale
- Prise en charge ambulatoire
- Durée du traitement en cas de succès
- Place des FCH
- Place des nouvelles molécules (antiviraux, antibiotiques, antifongiques)...et des nouvelles modalités d'administration « optimisées » du point de vue PKPD.

# Facteurs de Risque

- **Modèle défini** sur une cohorte monocentrique (N=1051) recevant une première cure de chimiothérapie en 1996 et **validé** sur 3 cohortes prospectives (nouveaux patients pris en charge en 1997, cohorte de LMNH agressifs, cohorte de cancer du sein métastatique)
- **En analyse univariée**, facteurs de risque (FDR) corrélés à la survie : ( $p < 0,01$ )
  - Age  $> 60$  ans
  - PS  $> 1$
  - Lymphocytes  $< 700/\text{mm}^3$  à J1 de l'administration de la chimiothérapie
  - Plaquettes  $\leq 150 \text{ G/l}$  à J1
- **En régression logistique**, PS  $> 1$  et lymphocytes  $< 700/\text{mm}^3$  sont les 2 facteurs prédictifs indépendants de la survie. Le risque de décès précoce est de **20%** (IC 95% 10-31%) chez les patients ayant ces 2 FDR, **6%** avec 1 FDR (IC 95% 4-9) et **1,7%** (IC 95% 0,9-3) si aucun de ces 2 FDR ne sont présents.

*(Ray-Coquard et al. Br J Cancer 2001)*

# Antibioprophylaxie ?

En règle : **NON !!!**

*(Hughes et al. CID 2002, Biron et al. Bull Cancer 1998)*

# Antibiothérapie Orale

- Intérêts :
  - Diminution de l'utilisation des dispositifs vasculaires centraux
  - Facilite la prise en charge ambulatoire
  - Réduit les coûts
- 2 grandes études randomisées chez le patient à faible risque...hospitalisé
  - Amox acide clav + ciprofloxaciné équivalent à des traitements de référence (ceftriaxone + amikacine, ceftazidime)

*(Kern et al. et Freifeld et al N Engl J Med 1999)*

# Prise en Charge à Domicile ?

- Proposée dans les aplasies courtes, chez des patients à faible risque
- D'emblée ou après une brève hospitalisation
- Intérêts :
  - diminution des coûts
  - Amélioration de la qualité de vie
  - Diminution du risque d'infections nosocomiales
- Nécessite :
  - Traitement par voie orale ou une structure de soins infirmiers à domicile (voie IV)
  - Une surveillance para-médicale et médicale +++ (médecin généraliste ? Equipe mobile ?)
  - Un service d'urgence onco-hématologique ?

*(Talcott Int J Antimicrob Agents 2000, Rolston et al. Oncology 2000), (Paganini et al. Cancer 2000), (Rolston et al. Oncology 2000), (Girmenia et al. Leuk 1999)*

# Quelle Place pour les FCH ?

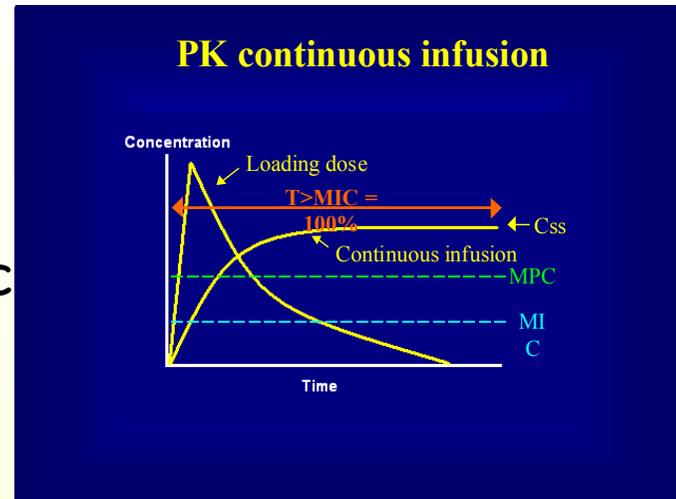
- Bénéfice prophylactique démontré : diminution du nombre, de la durée des épisodes et des hospitalisations) ...sans bénéfice sur la survie
- Coûts +++
- Recommandations : (à revoir à la baisse !)
  - Empirique : chimiothérapie avec un risque de neutropénie fébrile ( NF) > 40%
  - Après un premier épisode de NF
  - pas en routine !!!
- Pas de bénéfice établi sur l'évolution d'une NF installée : rapports bénéfice/risque (pneumopathie) et coût/bénéfice non établis

*(Hartmann et al. N Engl J Med 1997)*

*(Hughes et al. CID 2002)*

# Nouvelles modalités d'administration

- Et la perfusion continue...
  - Son utilisation vis à vis des  $\beta$  lactamines, vanco mais aussi AG, permet de diminuer le risque d'échec clinique par rapport au bras administration discontinue... mais aucune différence n'a été rapportée en terme de mortalité et de toxicité.
- Intérêt majeur chez le patient neutropénique compte tenu des variations de ces paramètres PK.
- Intérêt en terme de coût : consommables mais aussi TDM.



S.K. Kasiakou et al. Lancet Infect Dis  
2005;5:581-589.

# Prévention des infections Fongiques

- Augmentation de la fréquence des infections fongiques ces dernières années + difficultés diagnostiques et thérapeutiques : intérêt de la prophylaxie ?
- Réduction de fréquence des infections fongiques superficielles et profondes sous prophylaxie par fluconazole chez les greffés de moelle osseuse et chez le neutropénique
- Mais augmentation de la colonisation par *C. krusei* et *C. Glabrata* rapportée dans certains centres utilisant le F

(Goodman et al. *N Engl J Med* 1992, Ellis et al. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1994), (Rostein et al. *CID* 1999), (Wingard et al. *N Engl J Med* 1991)

# Prévention des infections Fongiques

- Recommandations :
  - Pas d'utilisation en routine des antifongiques systémiques
  - Indication fluconazole à 400 mg/j à partir du jour de la greffe de cellules hémapoïétiques jusqu'à la sortie d'aplasie
  - Si fréquence +++ des infections à *C. albicans* et rares infections dues aux autres *Candida species* et *Aspergillus species*.
- Itraconazole :
  - Diminution significative de la fréquence des candidoses et même de la mortalité dans un essai

*Hughes et al. CID 2002), (Menichetti et al. CID 1999, Nucci et al. CID 2000)*

# Traitements Anti-Fongiques

- Infections fongiques chez 1/3 des patients
- Référence = Amphotéricine B IV
  - Efficacité +++, tolérance moyenne, toxicité rénale +++)
- Formulations lipidiques d'Amphotéricine B :
  - Efficacité comparable de la forme liposomale au traitement de référence mais diminution des rechutes et surtout de la toxicité
  - Efficacité comparable de la forme liposomale versus la forme complexe lipidique mais toxicité moindre
  - Indication LAMB dans les FOU
  - Indication ABLC dans les infections documentées d'aspergilloses pulmonaires

*(Pizzo et al. Am J Med 1982, EORTC-IATCG Am J Med 1989),  
(Walsh et al. N Engl J Med 1999), (Wingard et al., CID 2000)*

# Traitements Anti-Fongiques

- Alternative possible du Fluconazole dans des institutions ayant peu de *C. glabrata* et de *C. krusei*
- Itraconazole :
  - Efficacité équivalente versus Ampho B et toxicité moindre.
  - Résorption soumise à variabilité et temps de mise en place de l'équilibre long à se mettre en place
- Voriconazole : +++
  - Taux de succès équivalent mais toxicité moindre
  - Alternative semblant intéressante
- Caspofungine : intérêt dans les FUO

(Bow et al. Microbiology 2000), (Boogaerts et al. Ann Intern Med 2001), (Walsh et al. N Engl J Med 2002)

# Propriétés PK de l'antifongique systémique « idéal »

- Fongicide.
- Discuter le spectre: le plus large possible car la difficulté à documenter le champignon ne facilite pas le choix.
- Modèle pharmacodynamique non connu : temps et/ou concentration dépendance???
- Utilisable en association avec les autres antifongiques afin de réaliser une synergie ou au pire une addition des activités... difficile car souvent antagonistes.



## Propriétés PK de l'antifongique systémique « idéal » (2)

- Peu soumis à des interactions médicamenteuses : attention avec les triazolés qui utilisent le CYP450 fongique et qui interfèrent avec les CYP450 humains responsables de nombreuses interactions médicamenteuses.
- Peu soumis à la pression de sélection pour éviter l'émergence rapide de mutants résistants : nécessité d'utilisation la bonne dose...
- Bien toléré.



# Nouveaux antifongiques

- Echinocandines : caspofungine, micafungine, anidulafungine... intérêts possibles dans les associations, sur la tolérance générale et sur la maniabilité PK.
- Triazolés : voriconazole, posaconazole, ravuconazole.
- Positionnement spécifiques le plus souvent sur champignons résistants candida et aspergillus sp. Et autres espèces émergentes fusarium, mucor...
- Développer des études pour améliorer la connaissance PK et pharmacodynamique.

# Conclusion

---

- Syndrome en perpétuelle évolution depuis 30 ans
- Objectifs dans l'avenir :
  - Adaptation constante des stratégies prophylactiques et surtout thérapeutiques à l'émergence de souches bactériennes et fongiques +/- résistantes
  - Meilleure définition des facteurs de risque
  - Révision des algorithmes pratiques pour l'adaptation des thérapies empiriques
  - Développement des stratégies ambulatoires...
  - Réduction des coûts...perfusion continue.

## Conclusion (2)

---

- Développer les bonnes pratiques.
- Développer le bon usage en optimisant les traitements via les propriétés PK/PD :
  - connaissance patient, anti-infectieux et agent pathogène.