



La Prophylaxie Antifongique en Hématologie

Pr Mauricette Michallet

Service d'Hématologie 1G

Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud



La Prophylaxie antifongique : Pourquoi?

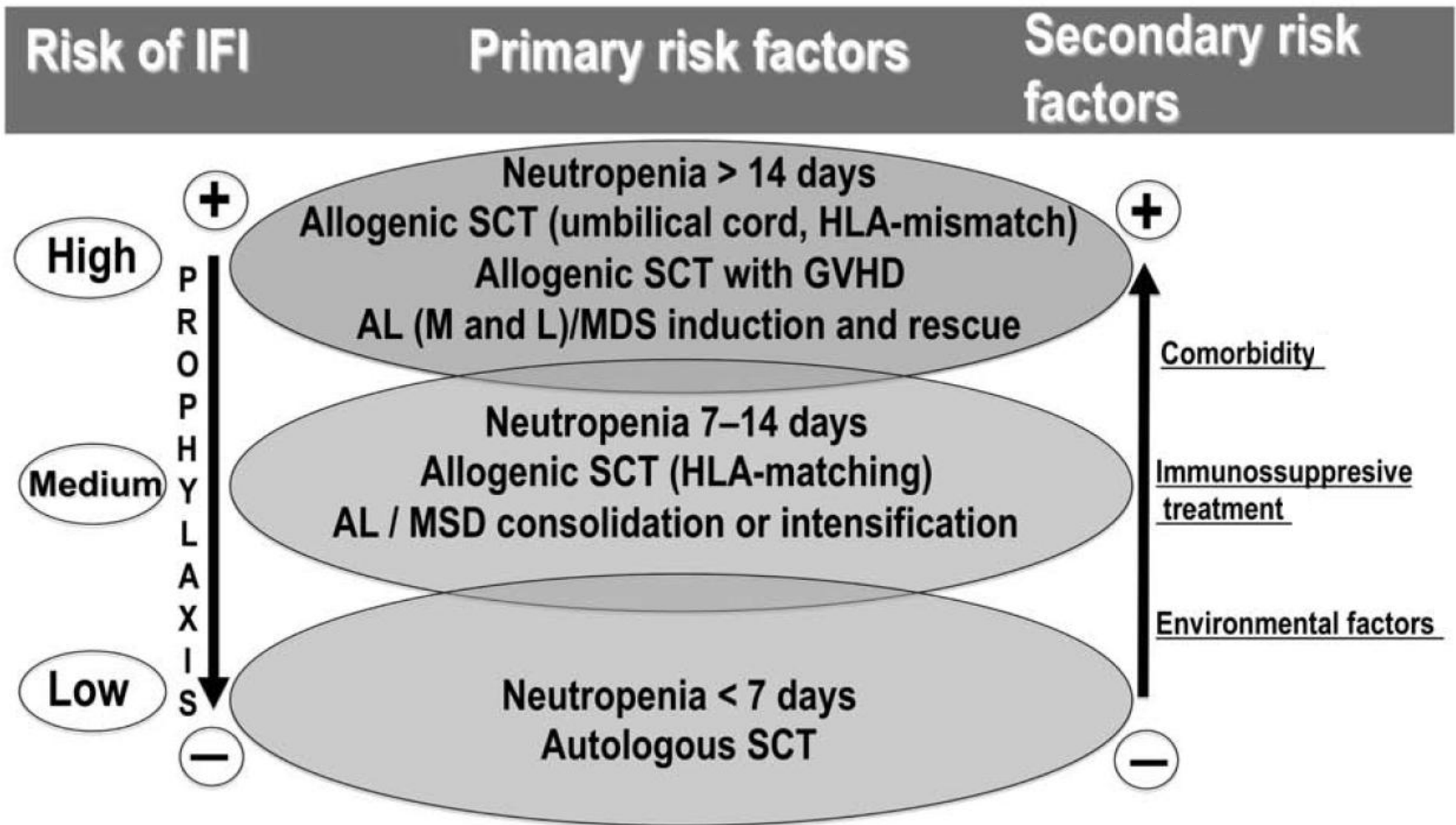
■ Objectifs de la Prophylaxie Primaire

- Diminution de l'incidence des IFI
- Diminution des TT probabilistes (baisse consommation AF)
- Amélioration de la survie sans IFI
- Amélioration de la survie globale

■ Objectifs de la Prophylaxie Secondaire

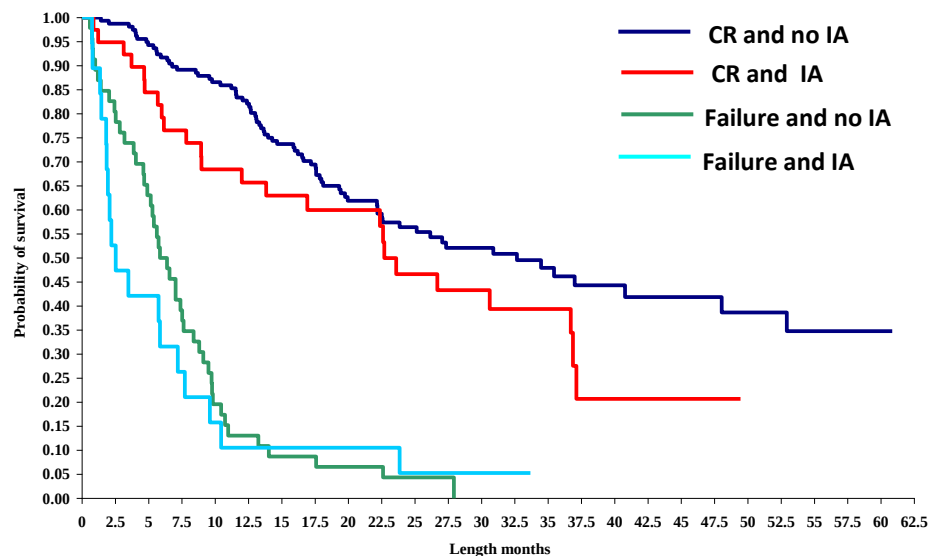
- Poursuite du calendrier de chimiothérapie/greffe
- Réalisation de la greffe malgré l'existence d'une IFI préalable
- Diminution du risque des IF après la greffe

Facteurs de Risque d'IFI



La Prophylaxie antifongique : Pourquoi?

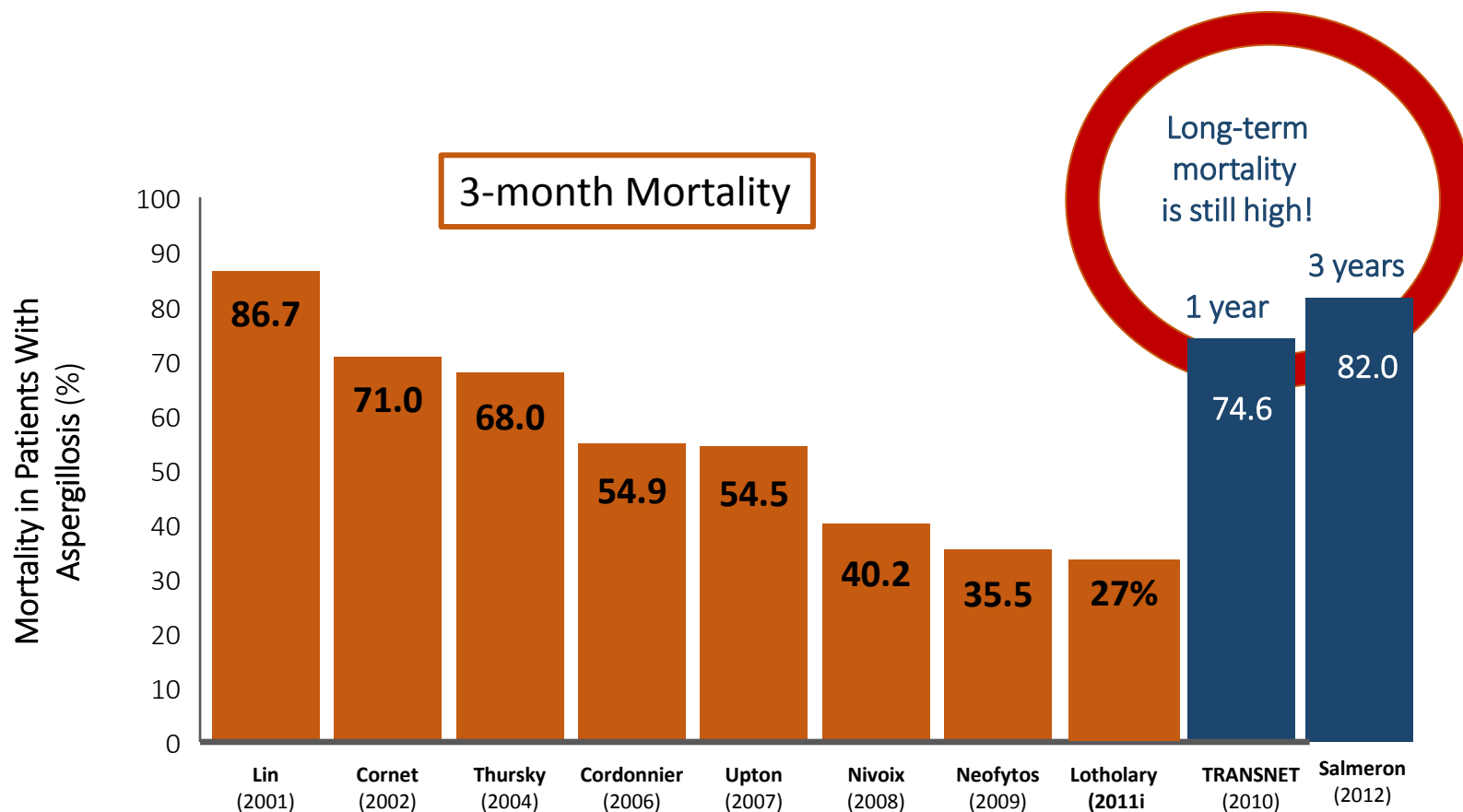
Characteristics	HR	95% CI	P
IA and post-induction Evaluation : No IA and CR	1.00 (Ref.)	-	-
IA and CR	1.63	(1.02-2.61)	0.043
No IA and failure	6.30	(4.18-9.49)	<0.001
IA and failure	6.49	(3.76-11.23)	<0.001
WHO status			
<2	1.00 (Ref.)	-	-
≥2	1.86	(1.32-2.64)	<0.001
Cytogenetic (Favorable)	1.00 (Ref.)		
Intermediate	4.52	(1.62-12.62)	0.004
Unfavorable	5.32	(1.93-14.72)	0.001
Not classified or not done	8.11	(2.81-23.42)	<0.001
Induction (Intensive)	1.00 (Ref.)	-	-
Standard	2.07	(1.41-3.04)	<0.001



- 261 patients with AML (148 969 day-patient at risk)
- Follow-up Maximum : 5.1 years
- 58 Invasive Aspergillosis
 - 5 (9%) proven
 - 24 (41%) probable
 - 29 (50%) possible

IFI et Allogreffe de CSH

(Mortalité à 12 semaines et à Long Terme)



HSCT, hematopoietic stem cell transplant;

1. Lin SJ, et al. Clin Infect Dis. 2001;32:358-366.

2. Cornet M, et al. J Hosp Infect. 2002;51:288-296.

3. Thursky K, et al. Bone Marrow Transplant. 2004;34:115-121.

4. Cordonnier C, et al. Clin Infect Dis. 2006;42:955-963.

5. Upton A, et al. Clin Infect Dis. 2007;44:531-540.

6. Nivoix Y, et al. Clin Infect Dis. 2008;47:1176-1184.

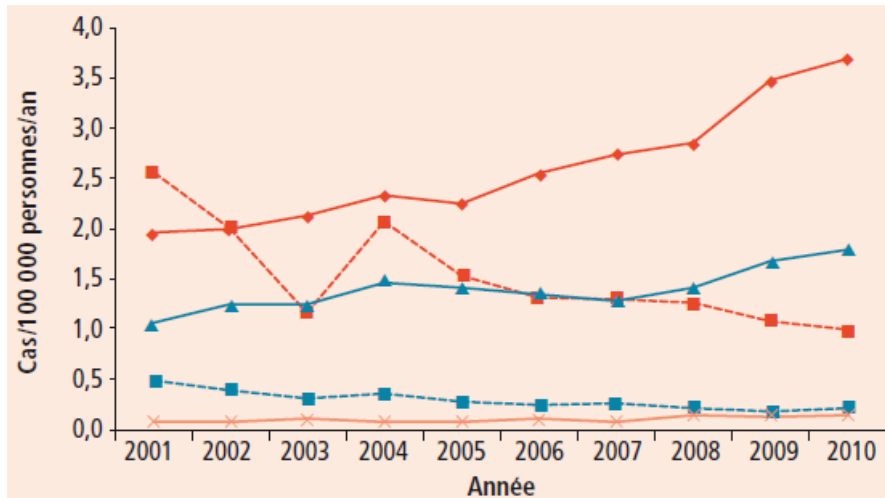
7. Neofytos D, et al. Clin Infect Dis. 2009;48:265-273.

8. Kontoyiannis DP, et al. Clin Infect Dis. 2010;50:1091-1100.

9. Salmeron G, et al. Haematologica. 2012;97:1357-1363..

Mycoses invasives en France 2001-2010

Incidence



Létalité



—●— Candidémies -■- Pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* —▲— Aspergilloses invasives -■- Cryptococcoses —×— Mucormycoses

3 IFI émergentes ($p < 0,05$)

- Candidémies + 7,8% par an
- Aspergilloses Invasives + 4,4% par an
- Mucormycoses + 7,3% par an

Facteurs de Risque

Prophylaxie du patient allogreffé

Principaux facteurs de risque d'aspergillose précoce*

Le risque semble exister même si la greffe est faite en milieu protégé (HEPA filtration)

Maladie hématologique évolutive à la greffe

LAM (dans certaines études)

Age avancé

Greffes de sang placentaire

Greffes haplo-identiques (dans certaines études)

Greffes T-déplétées ou CD 34 sélectionnées

Et pour les complications post-greffe : prise de greffe retardée, pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa*, infections à virus respiratoires

*avant la prise de greffe et avant la GVH

Facteurs de Risque

Prophylaxie du patient allogreffé

GVHD et risque aspergillaire

Toutes les GVHD ne sont pas à risque. Doivent être considérées avant tout :

Les GVHD aiguës de grades 3 et 4

Les GVHD aiguës corticorésistantes

Les GVHD chroniques extensives corticorésistantes ou corticodépendantes

Les neutropénies secondaires

Les lymphopénies prolongées

Les infections à virus respiratoires

Les maladies à CMV

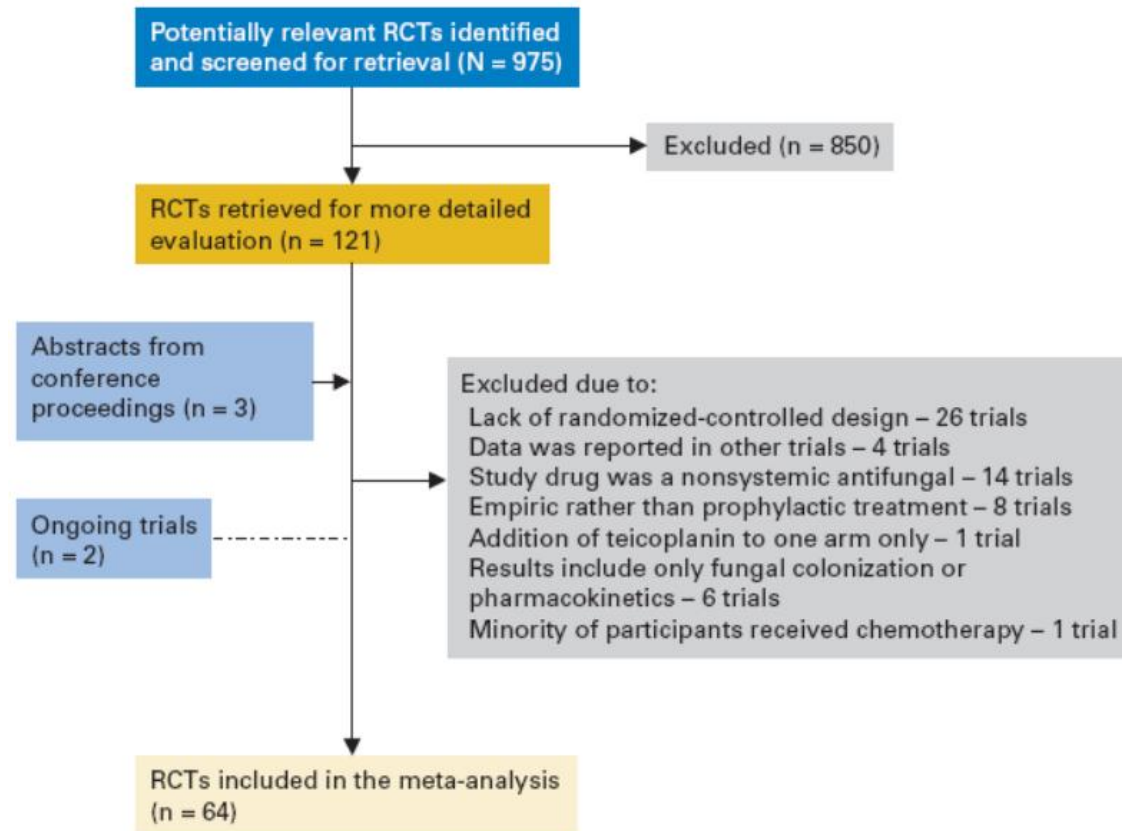
L'épidémiologie locale (centre à « risque aspergillaire »)

Les facteurs environnementaux

**Est-ce qu'on a la preuve
d'une efficacité ?**

Prophylaxie antifongique chez les patients sous chimiothérapie ou recevant une greffe de CSH: Méta-analyse

Robenshtok et al. JCO. 2007; 25-34



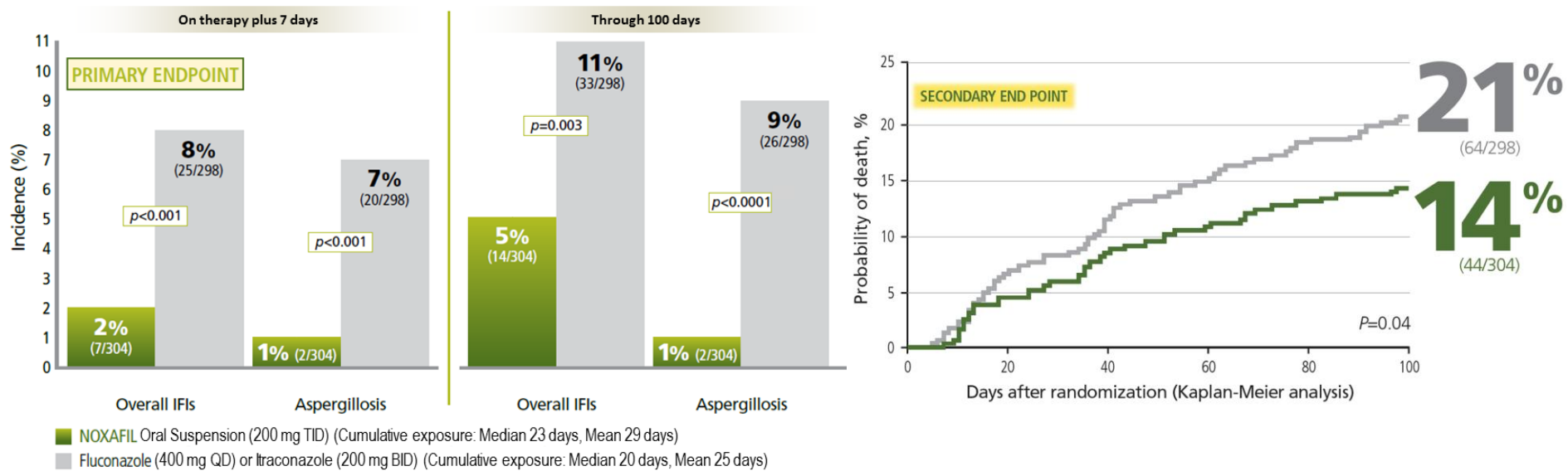
- Diminution de la mortalité toute cause confondue et de l'incidence des IFI en comparaison au placebo et sans traitement (RR, 0.84; 95% CI, 0.74 - 0.95)
- Chez les allogreffés: diminution de la mortalité toute cause confondue (RR, 0.62; 95% CI, 0.45 - 0.85), la mortalité liée à l'IFI et l'incidence des IFI

Quel traitement?

NOXAFIL™ (posaconazole) Oral Suspension

Prophylaxis in Neutropenic Patients: (AML + MDS)

Cornely OA et al. N Eng J Med. 2007; 356 : 348-359



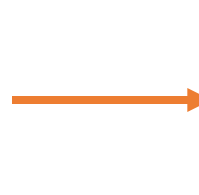
IFI-related mortality at Day 100 was 1% (2/304) in the posaconazole oral suspension group versus 5% (16/298) in the fluconazole/itraconazole group

Fluco vs Vorico en prévention des IFI chez 600 patients Allogreffés: Étude randomisée en double aveugle

Wingard et al. Blood. 2010, 116; 5111-8

	Vorico (305)	Fluco (295)	P
38/55 IFI prouv./prob.	14 (5%)	28 (8%)	-
26 Aspergilloses	9 (3%)	17 (6%)	0.09
6 Candidoses	3	3	-
6 Autres	2	4	-

IFI sous prophylaxie

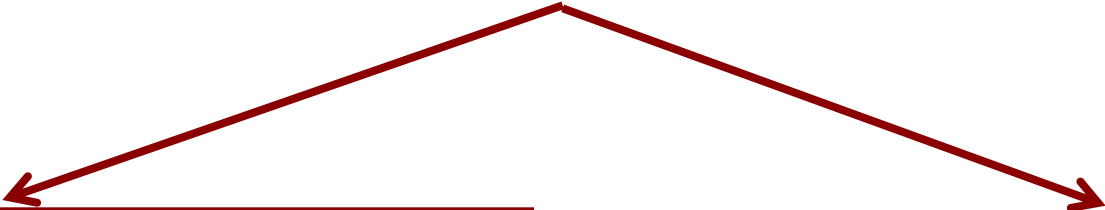


2/3 Aspergilloses
1/6 Candidoses
1/6 Autres

Voriconazole vs. Itraconazole en prévention des IFI chez les patients Allogreffés de CSH

Marks et al. BJH. 2011, 155; 318-327

Objectif: Tolérance du traitement jusqu'à J100
avec survie à J180 sans IFI



Bras Voriconazole, N=234

Bras Itraconazole, N=255

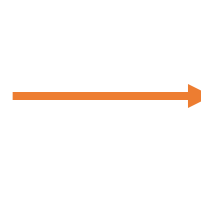
- Voriconazole mieux toléré à J 100:
53.6% vs 39%, $p < 0.01$; durée médiane de traitement 96 J vs 68 J
- Pas de différence en terme d'incidence d'IFI: 1.3% vs 2.1%
- Pas de différence en terme de survie globale à J180: 81.9% vs 80.9%

Micafungine vs Fluconazole en prophylaxie pendant la période de neutropénie chez les patients Allogreffés

JA van Burik. CID. 39; 2004

	Mica (425)	Fluco (457)	P
18 IFI prouvées	7 (1.6%)	11 (2.4%)	-
8 Aspergilloses	1	7	0.07
6 Candidoses	4	2	-
4 Autres	2	2	-

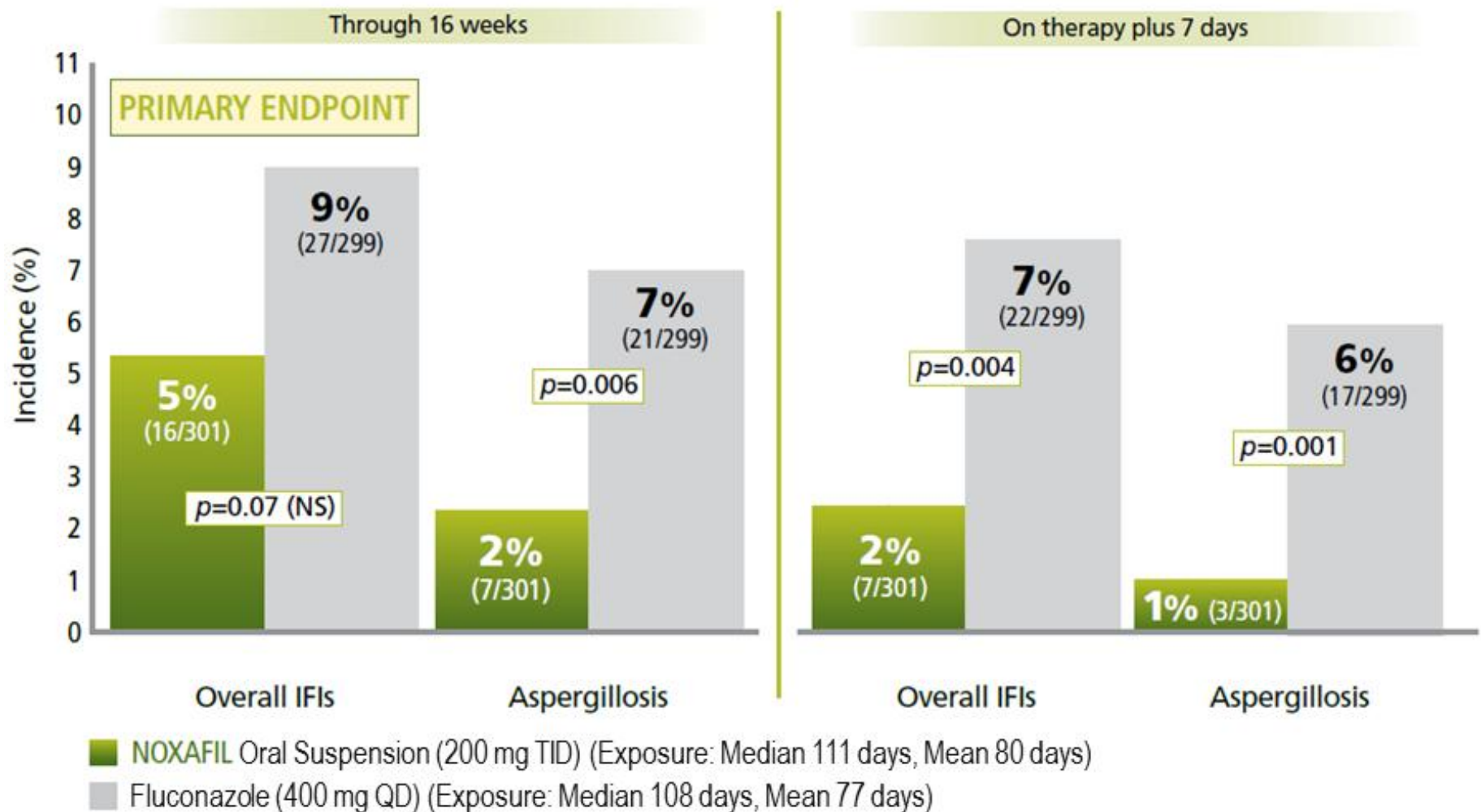
IFI sous prophylaxie



1/2 Aspergilloses
1/3 Candidoses
1/6 Autres

Posaconazole Oral Suspension Prophylaxis in Allogeneic HSCT patients with GVHD

Ullmann AJ et al. N Eng J Med. 2007; 356 : 3335-47



Experience of Lyon

143 Patients

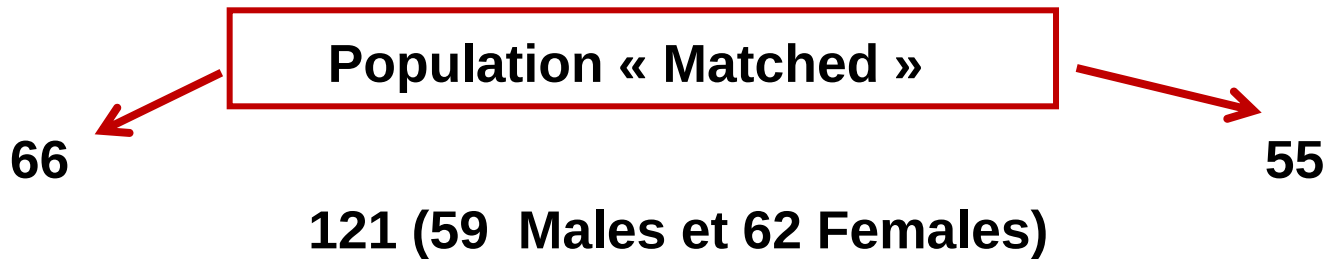
83 (Nov 2006 - 2007)

60 (Nov 2007 - 2008)

Without Noxafil

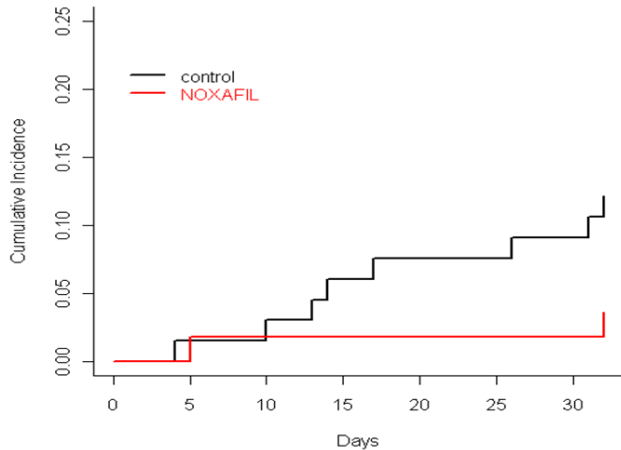
With Noxafil

Age, Sex, Fab Classification , cytogenetics and molecular markers



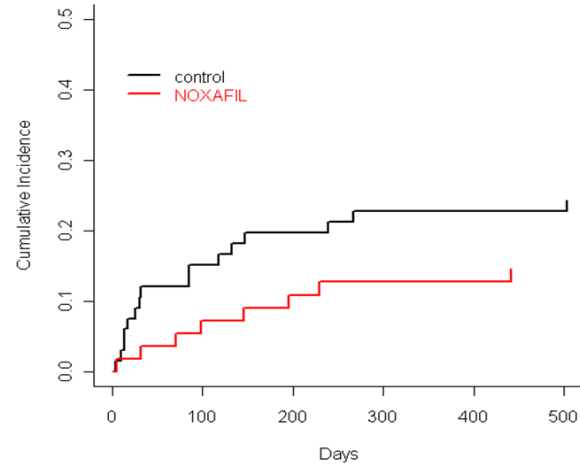
- Median Age : 54.9 years (18.4 – 77)
- Type of AML : 91 *de novo* and 30 secondary
- FAB 0 to 7 : 3, 19, 26, 18, 7, 23, 1, 3 (20 unclassified)
- Cytogenetics : Good / Intermediate/ Poor : 18/43/58 (2 NE)
- Prognosis : Good (n=29), Bad (n=75) (Interm 2+ Unfavorable), ND (n=17)
- Presence of molecular markers : 79 / No marker : 28 (14 NE)

Experience of Lyon



CI of IA at Day 32

- Control Group : 12% (+/- 4.3%)
- Noxafil Group : 3.6% (+/-3%)



	<i>D32</i>	<i>D100</i>	<i>1 year</i>	<i>18 months</i>
Control	12.1% (+/-4.3%)	15.15% (+/-4.5%)	22.72% (+/-5.3%)	24.24% (+/-5.5%)
Noxafil	3.6% (+/-2.5%)	7.27% (+/-3.7%)	12.72% (+/-4.8%)	14.54% (+/-5.1%)

In the Control Group (n=66)

- 4 IA Possible (6%)
- 4 IA Probable (6%)
- IA Possible + Probable (12%)

In the Group Noxafil (n=55)

- 2 IA Probable (3.6%)

Attitude bien suivie?



Groupe 1

Patients ayant bénéficié d'une allogreffe
(N=147)

Groupe 2

Patients atteints d'une LAM ou d'un
SMD non-allogreffés (N=131)

Groupe 3

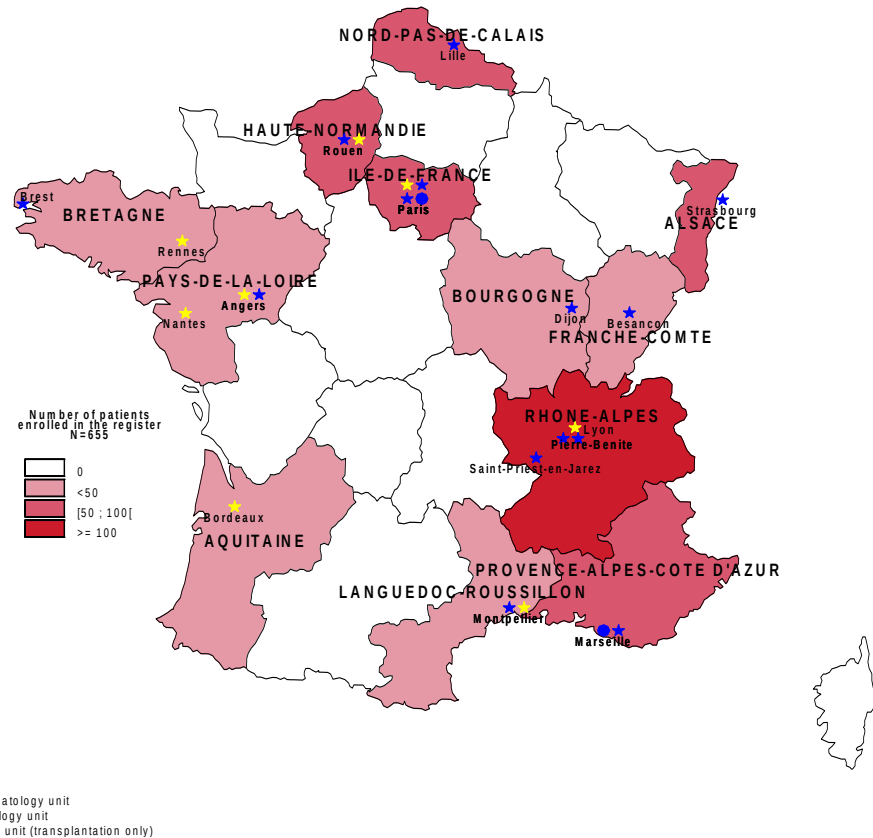
Patients atteints d'une LAL non-
allogreffés (N=71)

Groupe 4

Autres patients non inclus dans les
groupes précédents (N=145)

Services actifs N=24

Patients inclus dans le registre N=655



SYSTEMIC ANTIFUNGAL STRATEGIES

FREQUENCIES OF SYSTEMIC ANTIFUNGAL STRATEGIES

REGISTRY (N = 627)

Patients treated with systemic antifungal strategy at least one day:

N = 276 / 627 (44%) $CI_{95\%} = [40\% ; 48\%]$

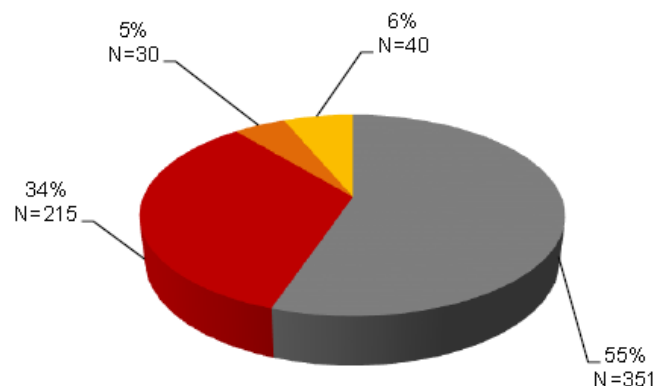
STUDY (N = 494)

Patients treated with systemic antifungal strategy at least one day:

N = 246 / 494 (50%) $CI_{95\%} = [45\% ; 54\%]$

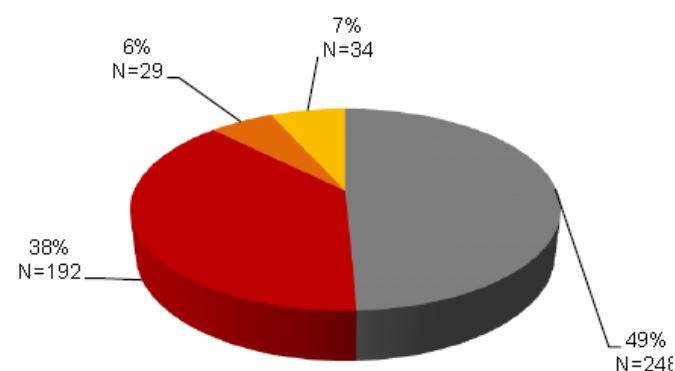
REPARTITION OF SYSTEMIC ANTIFUNGAL STRATEGIES

REGISTRY (N = 636)



■ no antifungal treatment
■ prophylactic strategy
■ empiric strategy
■ preemptive or curative strategy

STUDY (N = 503)

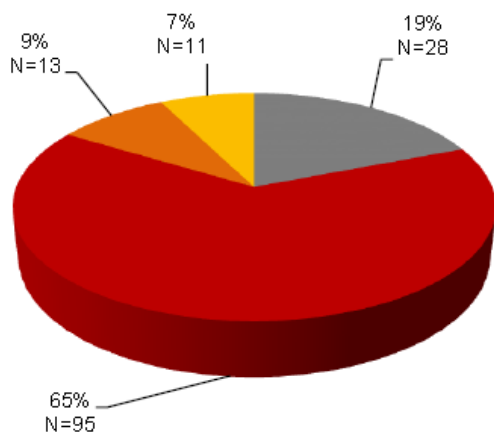


8 patients with several antifungal therapeutic strategies during the 5 observation days:

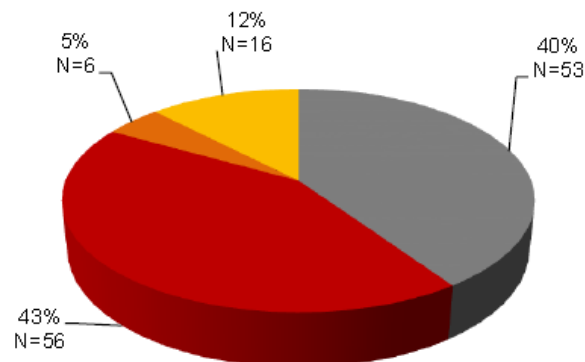
- Prophylaxis & Empiric & Preemptive: N=1
- Prophylaxis & Empiric: N=4
- Empiric & Curative: N=2
- Empiric & Preemptive: N=1

Patients in EASS (N=494)

Group 1 (N=147)

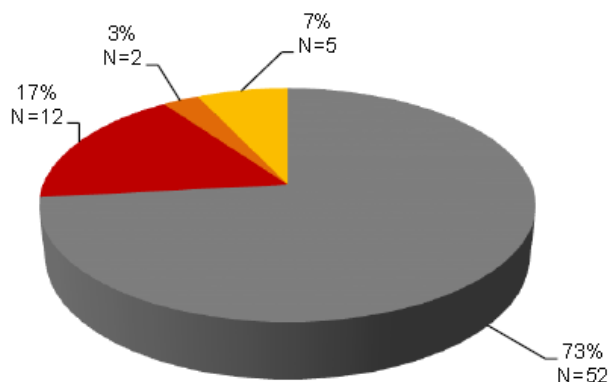


Group 2 (N=131)

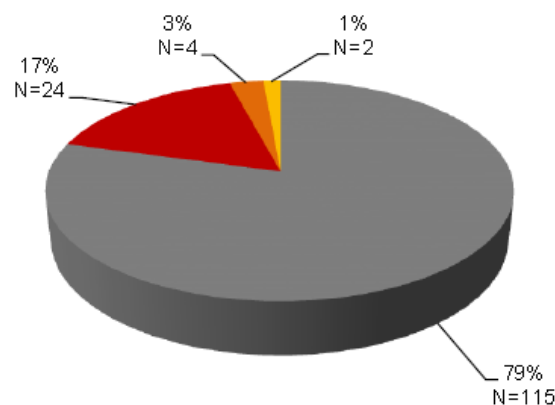


■ no antifungal treatment
■ prophylactic strategy
■ empiric strategy
■ preemptive or curative strategy

Group 3 (N=71)



Group 4 (N=145)



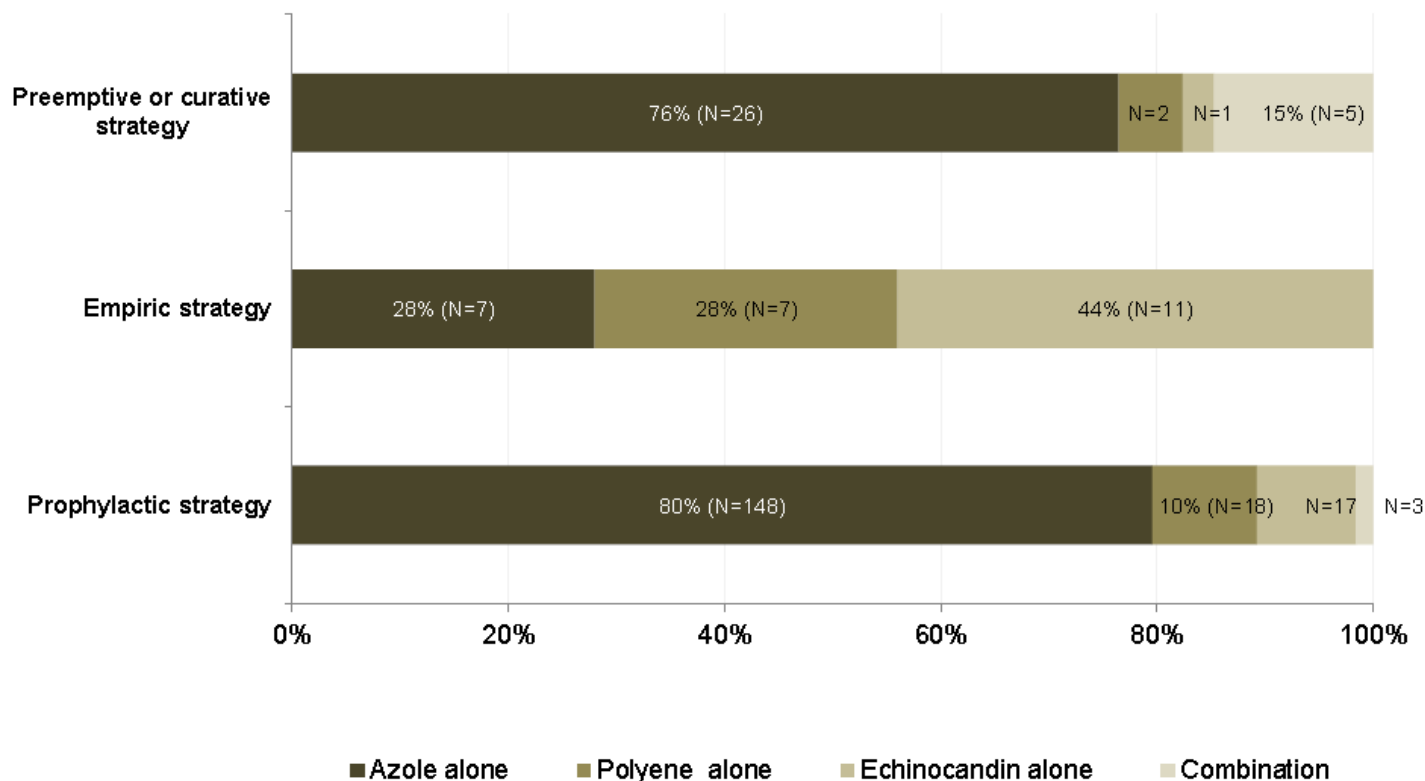
■ Group 1
HSCT

■ Group 2
AML or MDS without HSCT

■ Group 3
ALL without HSCT

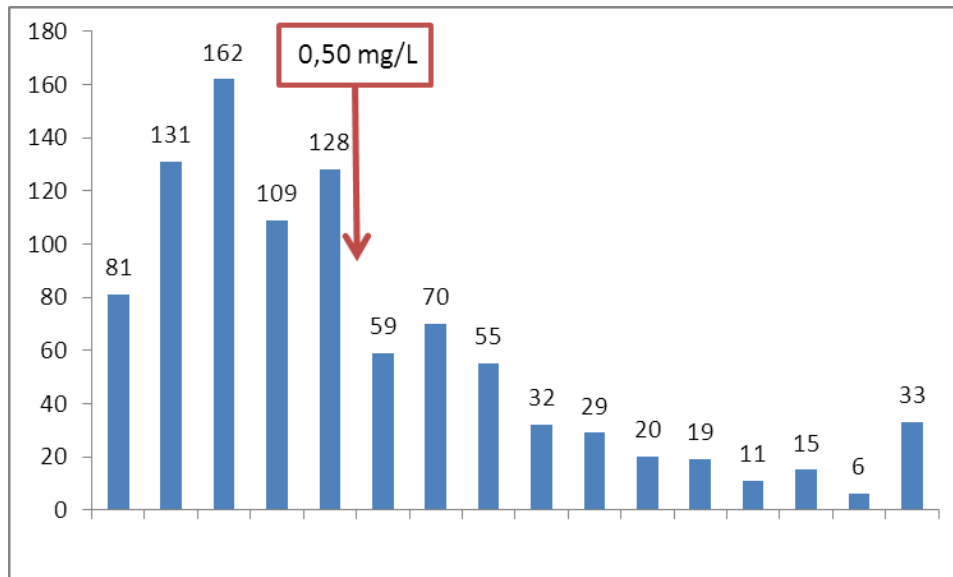
■ Group 4
All patients not included in groups 1, 2 or 3

Treated patients in EASS (N=246)

NATURE OF ANTIFUNGAL DRUGS ACCORDING TO LAST THERAPEUTIC STRATEGY (N=246)

Dosages de Posaconazole : Expérience de Lyon

- 274 patients ont eu des dosages de posaconazole de juin 2010 à fin 2013
Médiane d'âge : 54 ans (18-75)
- Au total, 1077 valeurs obtenues : 117 valeurs < à la limite de quantification (LOQ < 0,05 mg/L) - 11% des patients
960 valeurs > à 0,05 mg/L – Médiane : 0,40 (0,005 - 7,6)
 - Très large variabilité interindividuelle du niveau d'exposition résiduelle
 - et large variabilité de l'exposition à titre individuelle

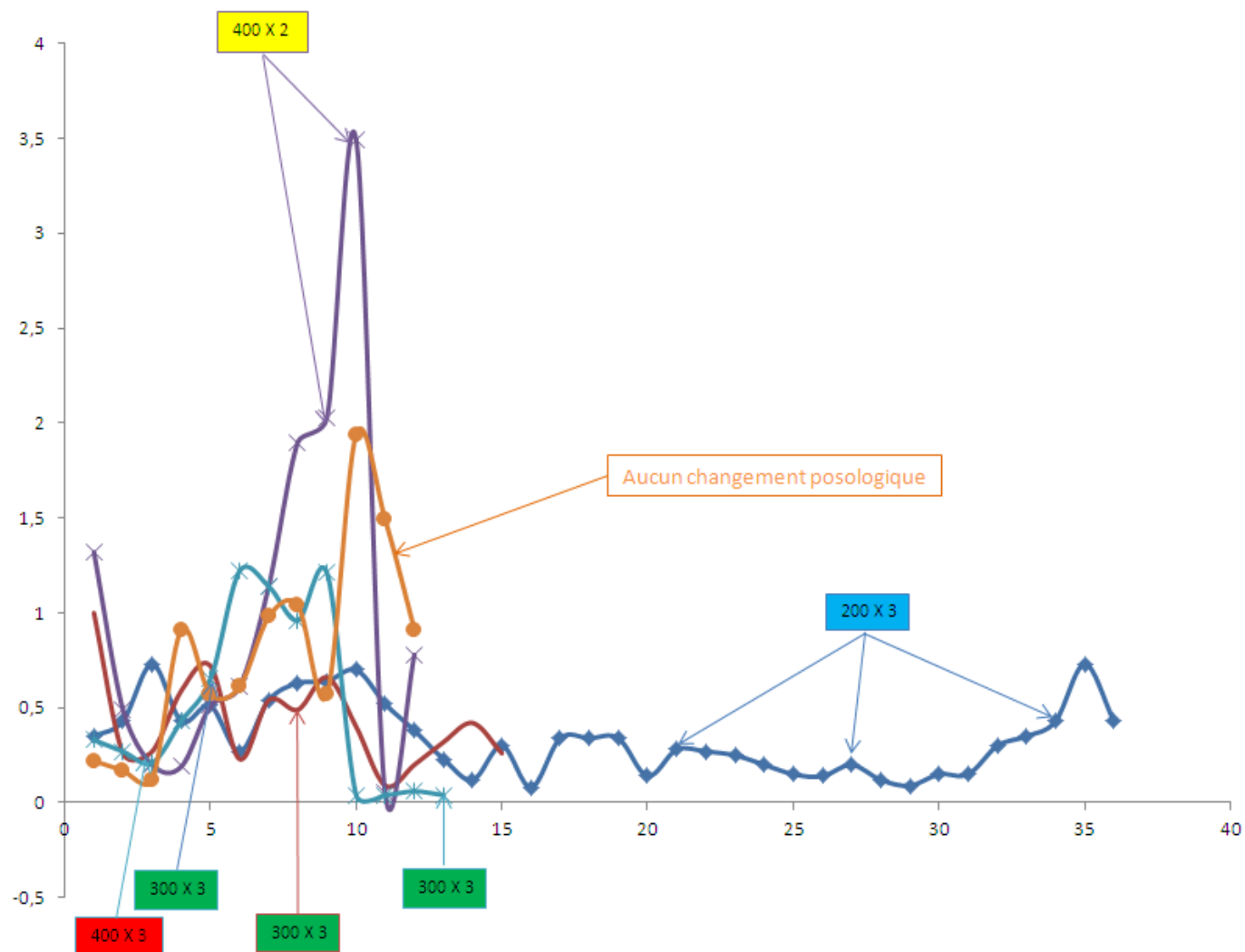


Dosages de Posaconazole : Expérience de Lyon

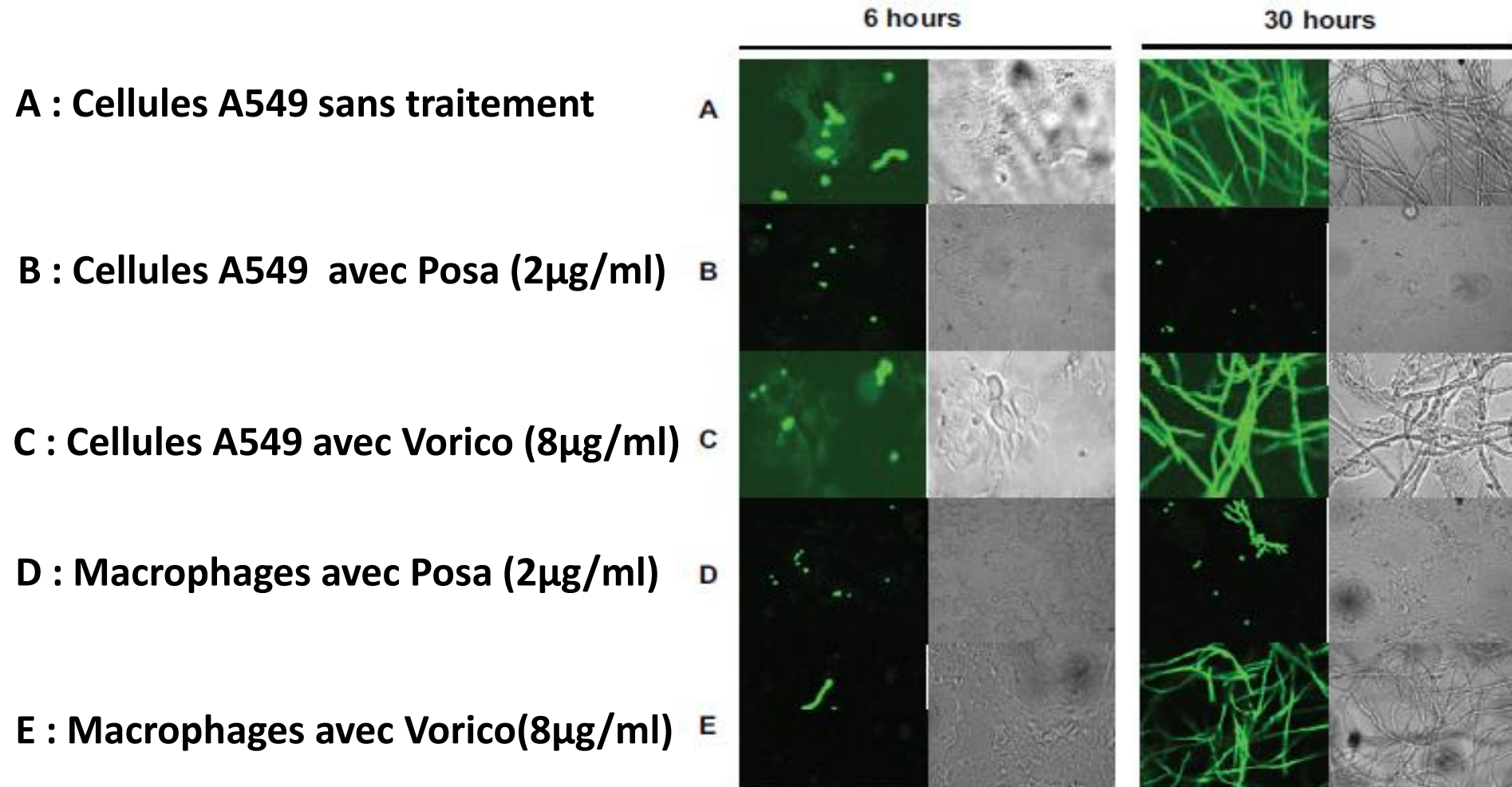
- **Au total, 155 patients avec LAM ont reçu du posaconazole en prophylaxie (73 hommes et 82 femmes)**
- **Non greffés (99 patients)**
 - 51 femmes et 48 hommes [Médiane d'âge : 58ans (18-75)]
 - **417 valeurs avec** 43 valeurs < à la limite de quantification (LOQ <0,05 mg/L) : 10%
 - **374 valeurs** >0,05 mg/L en mesure résiduelle
- **Greffés (56 patients) :**
 - 31 femmes et 25 hommes [Médiane d'âge : 49 (23-66)]
 - **244 valeurs avec** 26 valeurs < à la limite de quantification (LOQ <0,05 mg/L) : 12%
 - 218 valeurs >0,05 mg/L en mesure résiduelle

	Non greffés	Greffés	Tous
Médiane	0,42	0,34	0,40
1 ^e quartile	0,26	0,21	0,23
3 ^e quartile	0,67	0,51	0,64
Moyenne	0,51	0,48	0,50
CV %	74	133	98
Extrêmes	0,05 à 2,98	0,05 à 7,6	0,05 à 7,6

Dosages de Posaconazole : Expérience de Lyon

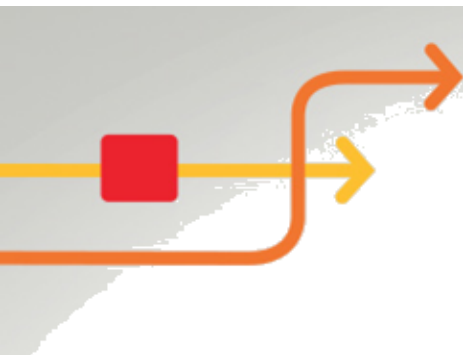


Problème du Dosage de Posaconazole



P.Campoli, DC Sheppard, AAC, 2011

Nouvelles Formulations : Comprimés, IV (Biodisponibilité)



**Rein et traitements antifongiques
chez le patient d'hématologie**



**Foie et traitements antifongiques
chez le patient d'hématologie**



**Interactions médicamenteuses chez le patient
d'hématologie traité par antifongiques**

Créatininémie et Fonction Rénale



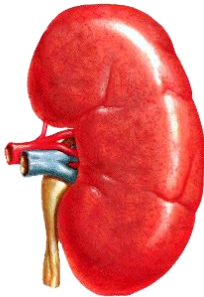
*Catabolisme
musculaire*

Doit être interprétée en fonction :

- du poids
- du sexe
- de l'âge

Créatinine sanguine

*Excrétion
urinaire*



- Exclusivement excrétée par le rein
- Filtrée par le glomérule et pas sécrétée ni réabsorbée dans le tubule
- Endogène
- Présente à une concentration sanguine constante dans le sang si les reins fonctionnent normalement

Une créatininémie « normale » ne signe pas toujours une fonction rénale normale



Amélie M.
35 ans, 75 kg

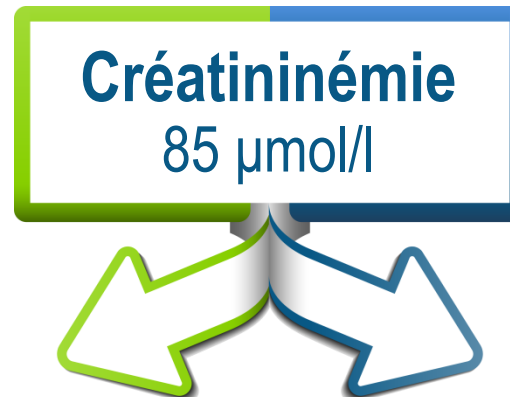


Fonction rénale
~ 100 ml/mn

Eglantine M.
89 ans, 51 kg



Fonction rénale
~ 40-50 ml/mn



Comment estimer la fonction rénale ?



Formule de Cockcroft & Gault

$$\text{ClCr (ml/min)} = k \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / \text{SCr } (\mu\text{mol/l})$$

Homme $k = 1,23$ et Femme $k = 1,04$



Sous-estimation de la valeur

Formule abrégée MDRD (aMDRD)

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = k \times 186 \times [\text{S}_{\text{Cr}}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203}$$

Homme $k = 1$ et Femme $k = 0,742$



Valide chez :

- L'adulte "jeune"
- Le sujet âgé (> 65 ans)
- L'obèse

Cockcroft DW and Gault MH. *Nephron* 1976; Levey AS et al. *Ann Intern Med* 1999.

Froissart et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; Stevens LA et al. *J Am Soc Nephrol* 2007.

Launay-Vacher V et al. *Rev Med Interne* 2011; Flamant M et al. *Presse Med* 2010. Launay-Vacher V et al. *Bull Cancer* 2012 ; Faluyi OO et al *Med. Oncol* 2012.



Tolérance rénale des antifongiques

1. Reconnaître les facteurs de risque et les supprimer si possible

2. Prévenir

- *Supprimer les traitements potentiellement néphrotoxiques : Hydrater avec du sérum salé isotonique :*
 - *1 litre dans les 12 heures qui précèdent et suivent le traitement*
 - *C'est la volémie qui compte pas seulement la diurèse donc pas de diurétique*
- *Pas de mélange avec des solutions lipidiques*
- *Pas de données claires sur l'intérêt d'un rythme d'administration très lente*

3. Reconnaître les anomalies rénales



Atteintes hépatiques et médicaments

Deux situations :

- 1) Atteinte hépatique existant déjà au moment de la prescription des médicaments**
- 2) Survenue d'une atteinte hépatique lors de la prise des médicaments (dans l'immense majorité des cas, atteinte hépatique aiguë)**



Quels paramètres utiliser ?

- ALT, AST
- Phosphatases alcalines
- Bilirubine totale et conjuguée
- TP, INR, facteur V
- (Accessoirement γ GT et albumine)



Classification des atteintes hépatiques aiguës selon les paramètres biochimiques

Hépatite cytolytique	$ALT > 2N$	ou	$\frac{ALT}{Phos. Alc.} \geq 5$
Hépatite cholestatique	$Phos. Alc. > 2N$	ou	$\frac{ALT}{Phos. Alc.} \leq 2$
Hépatite mixte	$\frac{ALT}{Phos. Alc.}$	entre 2 et 5	



Sévérité de l'atteinte hépatique aiguë

- 1.Minime :** Augmentation des transaminases ou P.A. avec bilirubine $< 2N$ et INR $< 1,5$
- 2.Modérée :** Augmentation des transaminases ou P.A avec bilirubine $\geq 2N$ ou INR $\geq 1,5$ ou « atteinte hépatique » justifiant une hospitalisation
- 3.Sévère :** Insuffisance hépatocellulaire (ictère + TP $< 50\%$) sans encéphalopathie
- 4.Grave :** Hépatite fulminante (ictère + TP/facteur V $< 50\%$ et encéphalopathie hépatique) justifiant l'indication d'une transplantation hépatique

Sévérité de la cirrhose

Score de Child-Pugh



Score

	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	Minime	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albuminémie (g/l)	> 35	28-35	< 28
TP (%)	> 50	45-50	< 45

Grade A : 5-6

Grade B : 7-9

Grade C : 10-15



- **Child-Pugh A (score minimal : 5-6) : cirrhose bien équilibrée :**
 - Habituellement pas/peu d'impact
 - La plupart des traitements sont permis aux doses standards

- **Child-Pugh B (score 7-9) : gravité moyenne**
 - Fréquemment, adaptations posologiques à faire pour médicaments métabolisés par le foie

- **Child-Pugh C (score 10-15) : atteinte sévère**
 - Limiter les prescriptions médicamenteuses
 - Considérer le rapport bénéfice/risque



Interactions médicamenteuses

- **Traitement antifongique chez des patients dont le terrain est fragilisé**
 - Maladie sous-jacente (greffe de CSH, maladie hématologique)
 - Traitement (chimiothérapie, Immunosuppresseur, ...)

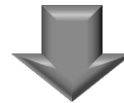
- **Type d'interactions médicamenteuses**
 - D'ordre pharmacocinétique : absorption, métabolisme et élimination
 - Enzymes de phase I ou II : CYP 450, UGT,
 - Transporteurs membranaires : P-gp, BCRP, ...
 - Addition d'effets indésirables : hypokaliémie, néphrotoxicité, risque de torsades de pointe....

- **Optimisation de l'utilisation des antifongiques par la connaissance des mécanismes d'interactions médicamenteuses et des effets indésirables associés**

**Recommandée par les
sociétés savantes?**

Synthèse des différentes Recommandations

Contenu produit par un Comité Scientifique **pluridisciplinaire** d'**experts** dans la prise en charge des **infections fongiques invasives** chez les **patients d'hématologie**.



Revue des **recommandations internationales** et de **publications récentes** par le Comité scientifique.



Rédaction de **modules pratiques** notamment un module « **Avis d'experts** », où le Comité Scientifique proposent des **options de prise en charge**.



Comité Scientifique

Dr Serge ALFANDARI – Infectiologue – CHRU de Lille

Pr Gilbert DERAY – Néphrologue – Hôpital de la Pitié Salpêtrière – Paris

Pr Jean Pierre GANGNEUX – Mycologue – CHR Pontchaillou - Rennes

Pr Raoul HERBRECHT – Hématologue – Hôpital de Hautepierre – Strasbourg

Pr Dominique LARREY – Hépatologue – Hôpital Saint-Eloi – Montpellier

Pr Mauricette MICHALLET – Hématologue – Centre Hospitalier Lyon-Sud

Pr Jean-Paul MIRA – Réanimateur – Groupe Hospitalier Cochin – Paris

Dr Yasmine NIVOIX – Pharmacien Hospitalier – Hôpital de Hautepierre – Strasbourg

Pr Arnaud PIGNEUX – Hématologue – CHU de Bordeaux

Dr Patricia RIBAUD – Hématologue – Hôpital Saint Louis – Paris

Pr Jean-François TIMSIT – Réanimateur – Hôpital Bichat Claude Bernard – Paris

Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA – Hématologue – CHRU de Lille

Attitudes Prophylactiques

Prophylaxie du patient allogreffé

Période pré-prise de greffe sans facteur de risque d'aspergillose précoce

1^{er} choix

Fluconazole PO
(400 mg/jour)

§

2^{ème} choix
(en cas de CI au fluconazole)

Micafungine IV
(50mg/jour)

§

§ AMM = prévention des IFIs à *Candida*

Attitudes Prophylactiques

Prophylaxie du patient allogreffé

Période pré-prise de greffe avec facteur de risque d'aspergillose précoce

1^{er} choix

Voriconazole PO (200 mg x 2/jour)
ou IV (4 mg/kg x 2/jour) après dose de charge

2^{ème} choix

Posaconazole PO ‡
solution (200 mg x 3/jour) ou comprimés
(300 mg en 1 prise) après dose de charge

Alternative
(Si contre-indication
aux azolés)

Micafungine IV : 100 mg/jour § ‡
Caspofungine IV : 50 mg/jour après dose de
charge (70 mg) §¶ ‡



‡ Hors AMM

§ Très peu de données disponibles

¶ Attention aux infections émergentes

Attitudes Prophylactiques

Prophylaxie du patient allogreffé

GVHD

1^{er} choix

Posaconazole PO
solution (200 mg x 3 /jour) ou comprimés
(300 mg en 1 prise) après la dose de charge

2^{ème} choix

Voriconazole ° ‡
PO (200 mg x 2/jour)
ou IV (4 mg/kg x 2/jour) après la dose de charge

Alternative
(Si contre-indication
aux azolés)

Micafungine IV : 100 mg/jour § ‡
**Caspofungine IV : 50 mg/jour après la
dose de charge (70 mg) §¶**

‡ Hors AMM

° Phase de GVHD non précisée dans l'AMM du voriconazole

§ Très peu de données disponibles

¶ Attention aux infections émergentes



Attitudes Prophylactiques

Prophylaxie du patient allogreffé

Durée de la prophylaxie

Ne fait l'objet d'aucune recommandation précise
Est logiquement à poursuivre tant que le risque existe

Si le facteur de risque principal
est la neutropénie

Arrêt de la prophylaxie lorsque les PNN sont
de manière stable $> 0,5$ G/L (3 jours)

Si le facteur de risque principal
est la GVHD

Poursuite de la prophylaxie tant que la GVHD
n'est pas contrôlée et que la corticothérapie
est prescrite à une dose ≥ 0.5 mg/kg.

La durée peut excéder plusieurs mois

Possibles problèmes de toxicité (attention à la
toxicité cutanée du voriconazole), d'émergence
de résistances, voire de coût

Attitudes Prophylactiques

Prophylaxie des patients LAM/SMD

Induction LAM/SMD : induction et consolidation intensives

1^{er} choix

Posaconazole PO, suspension
(200 mg x 3/jour) ou
comprimés (300 mg en 1 prise)
après la dose de charge
jusqu'à sortie d'aplasie et RC

Alternatives

Voriconazole ‡
PO (200 mg x 2/jour) ou IV (4mg/kg x
2/jour) après la dose de charge
si risque aspergillaire fort et CI
Posaconazole

Fluconazole PO 400 mg/jour §
si risque aspergillaire faible,
environnement stérile, et en
fonction de l'épidémiologie
locale



‡ Hors AMM

§ AMM = prévention des IFIs à *Candida*

Conclusions

- Population à risque d'IFI bien définie
- Mortalité des IFI encore trop élevée
- Efficacité prouvée
- Traitements disponibles avec toxicité acceptable
- Stratégie avec recommandations internationales
- Pratique suivie par la majorité des centres d'Hématologie