



# La Prophylaxie Antifongique en Hématologie

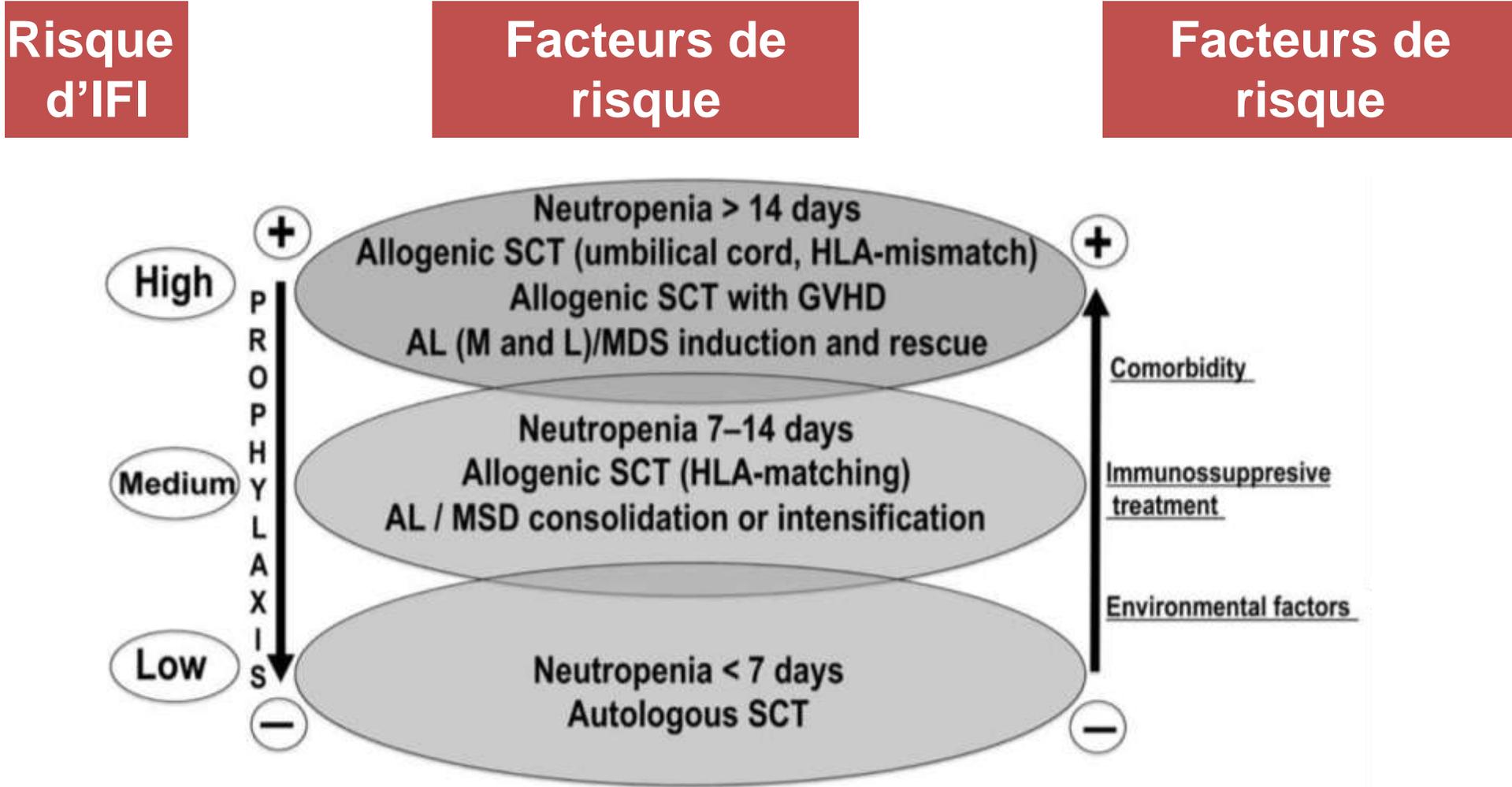


***Mauricette Michallet  
Centre Anticancéreux Léon Bérard  
Service d'Hématologie  
Lyon -France***



# La Prophylaxie Antifongique : Pour qui?

# Facteurs de Risque infectieux en Hématologie



## 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

## 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

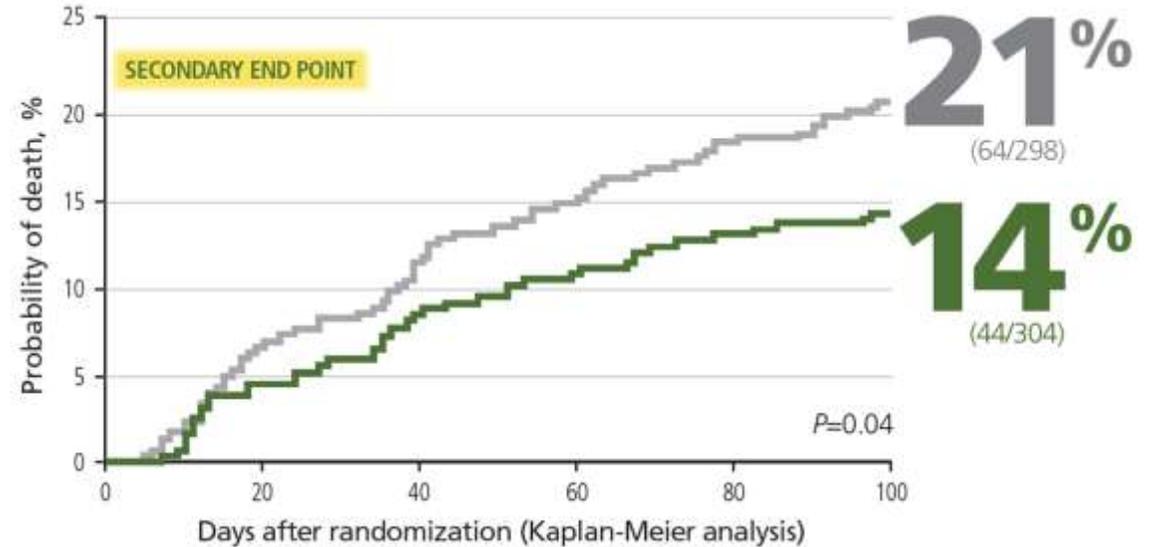
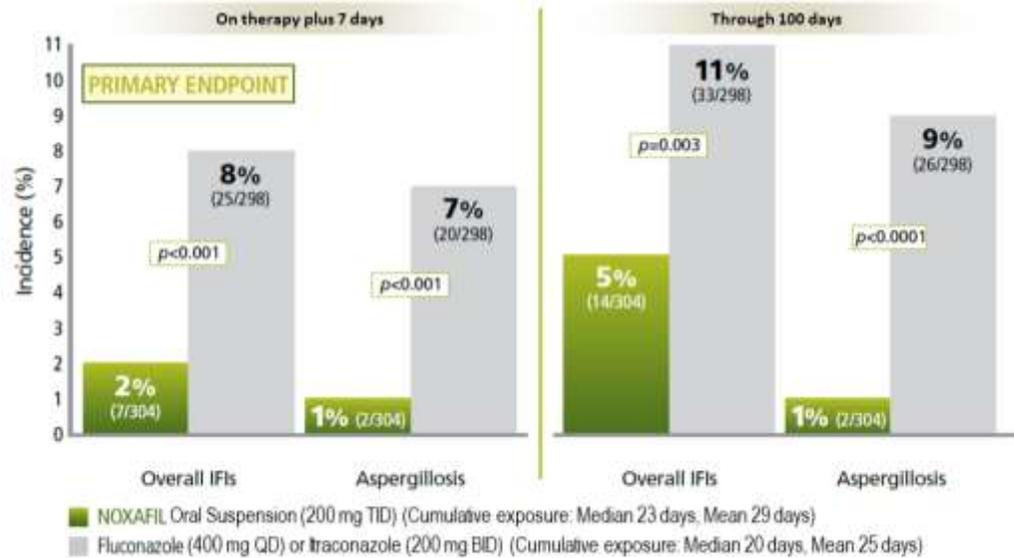
Les maladies à CMV

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

Les facteurs environnementaux

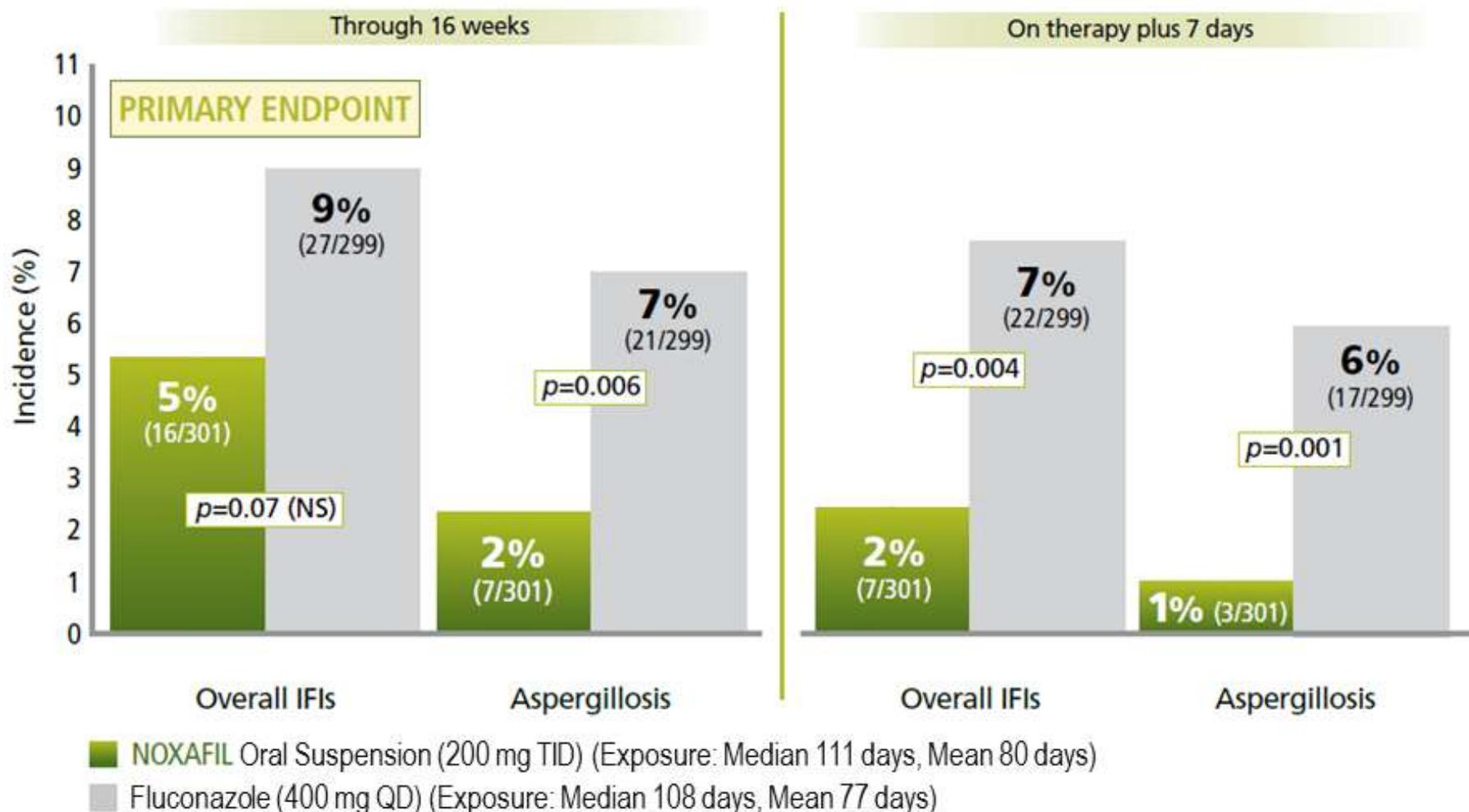
# Quel traitement?

# NOXAFIL™ (posaconazole) Oral Suspension Prophylaxis in Neutropenic Patients: (AML + MDS)



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

# Posaconazole Oral Suspension Prophylaxis in Allogeneic HSCT patients with GVHD



# Experience of Lyon

143 Patients LAM

Chimiothérapie Intensive

83 (Nov 2006 - 2007)

60 (Nov 2007 - 2008)

Without Noxafil

With Noxafil

*Age, Sex, Fab Classification , cytogenetics and molecular markers*

121 (59 Males and 62 Females)

66

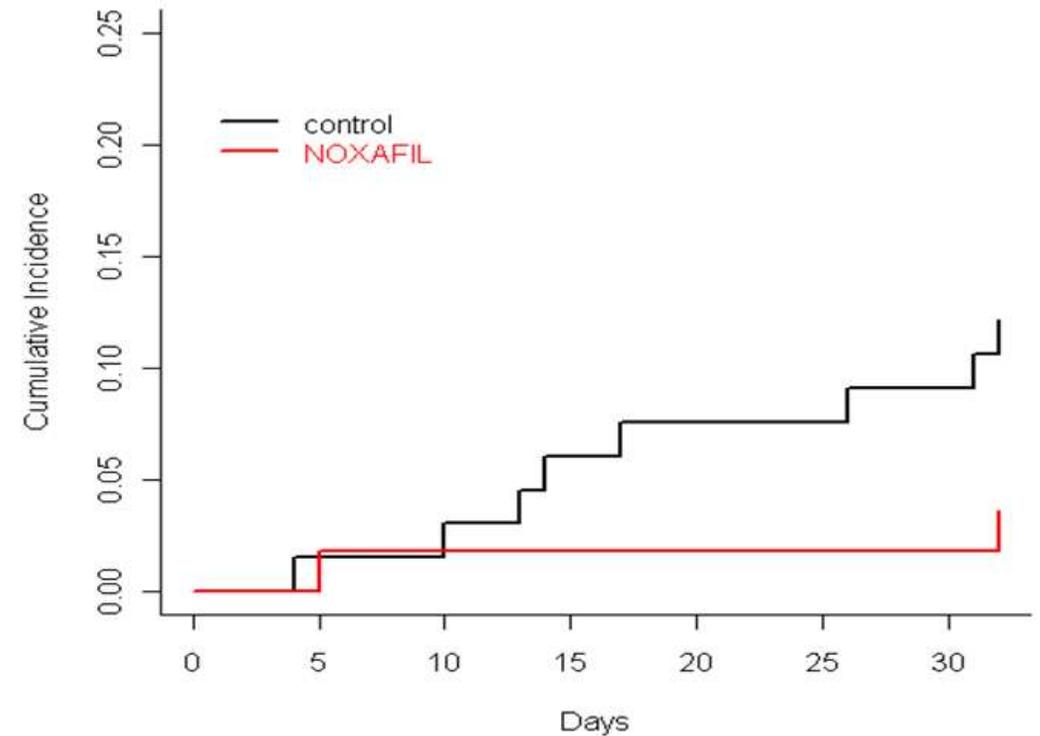
Matched population

55

# Experience of Lyon

## CI of IA at Day 32

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

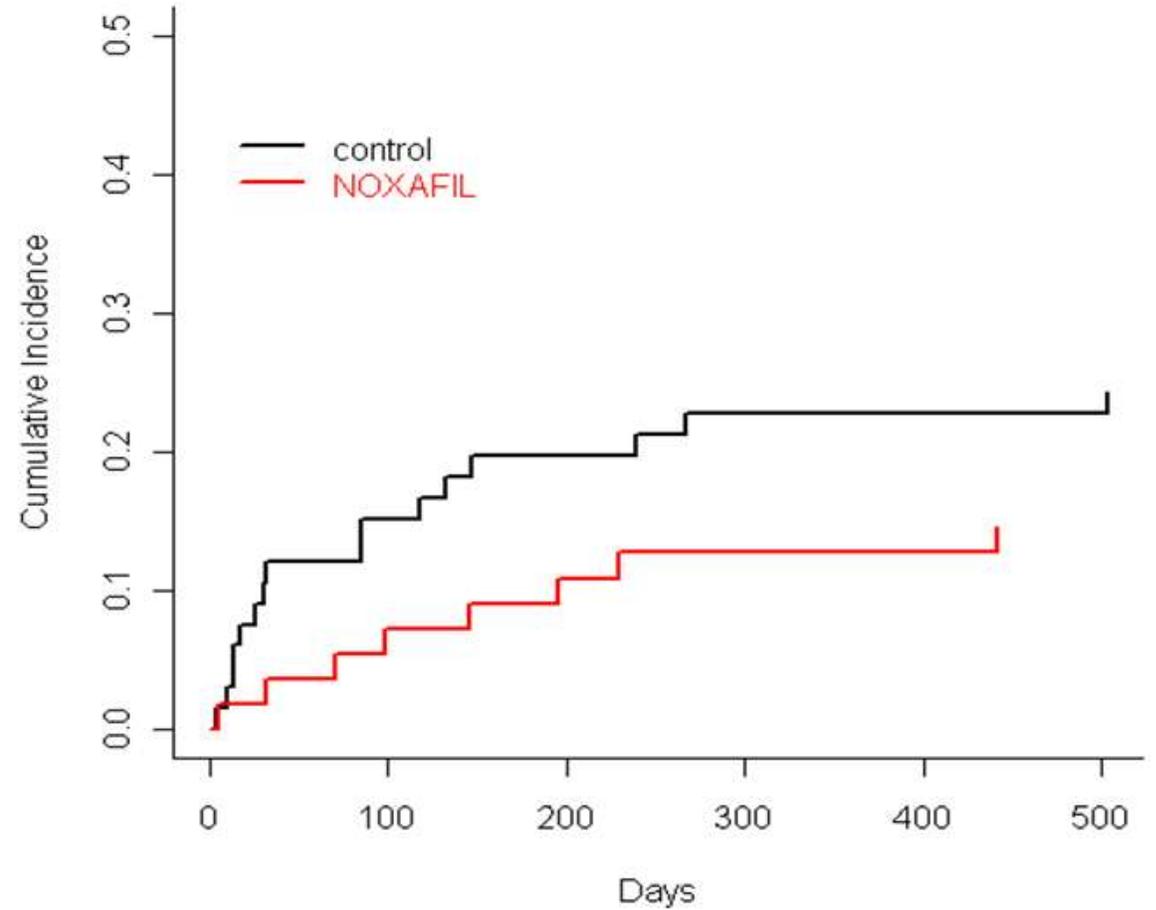


## In the Control Group (n=66)

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

# Experience of Lyon

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



# La Prophylaxie antifongique



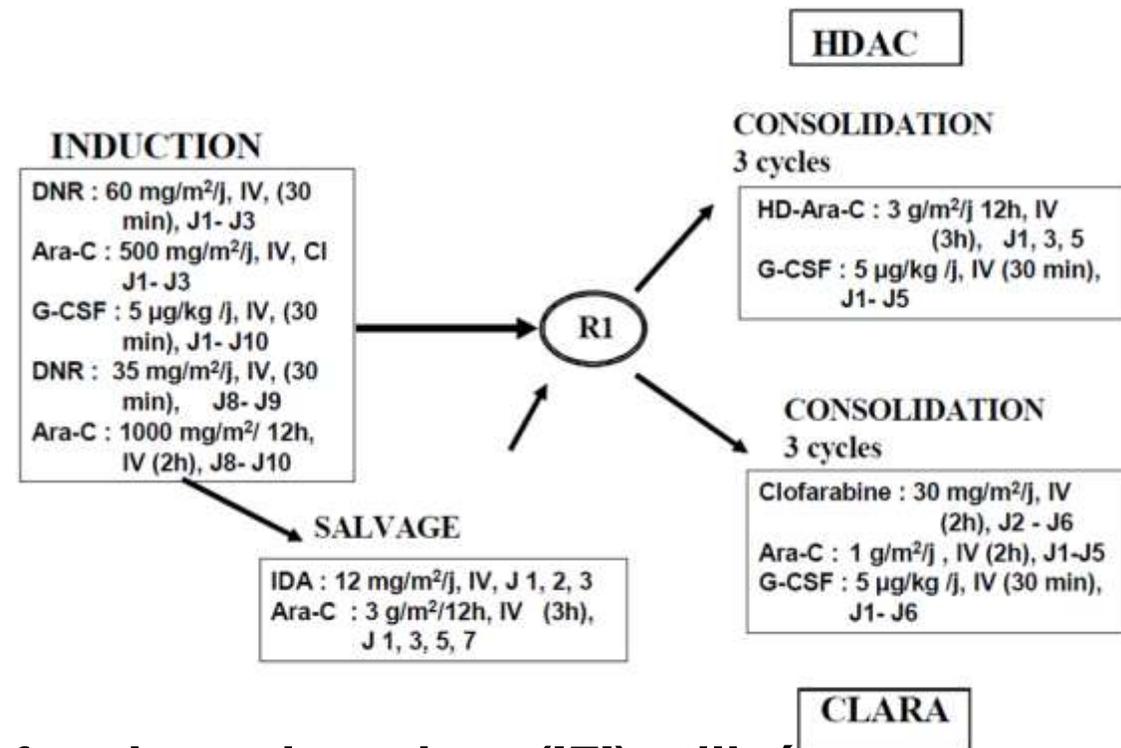
Hospices Civils de Lyon

## Antifungal prophylaxis in AML patients receiving intensive induction chemotherapy A prospective observational study from the Acute Leukemia French Association (ALFA) Group

Mauricette Michallet, Mohamad Sobh, Alexandre Deloire, Emmanuel Raffoux, Stephane de Botton, Denis Caillot, Oumedaly Reman, Stephane Girault, Celine Berthon, Françoise Huguet, Stephane Lepretre, Thibaut Leguay, Sylvie Castaigne, Bruno Royer, Cecile Pautas, Jean-Valere Malfuson, Jose Fernandes, Thomas Prebet, Thorsten Braun, Lauris Gastaud, Felipe Suarez, Aline Schmidt, Remy Gressin, Jacques Delaunay, Caroline Bonmati, Karine Celli-Lebras, Mohamed El-Hamri, Herve Dombret, Xavier Thomas and Anne Bergeron  
Hematology Department, Centre Hospitalier Lyon sud, Pierre Bénite, France and the Acute Leukemia French Association (ALFA) group



Etude observationnelle associée au protocole prospectif ALFA 0702 de chimiothérapie intensive chez les patients porteurs d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM)



## Objectifs:

- Décrire les stratégies de prophylaxie des infections fongiques invasives (IFI) utilisées
- Evaluer la concordance au niveau de l'évaluation des IFI
- Calculer l'incidence cumulée des IFI selon différentes stratégies
- Evaluer la survie globale et la mortalité liée à l'IFI
- Evaluer l'impact du dosage des antifongiques sur l'incidence des IFI

# Résultats: Stratégies suivies

- **Au total, 677 patients avec LAM inclus dans le protocole ALFA 0702**
- **45% Hommes, âge médian= 46 ans (18-60)**
- **Pronostique: favorable (23%), intermédiaire (53%) défavorable (14%)**
- **383 (57%) ont reçu une prophylaxie par posaconazole**
- **Durée médiane de d'administration du posaconazole: 25 jours (7-253)**
- **Posa. introduit après un temps médian de 3 jours après chimiothérapie**

**Nous avons distingué 4 groupes:**

- **Groupe 1: patients sans prophylaxie N= 203 (30%)**
- **Groupe 2: posaconazole seul N= 241 (36%)**
- **Groupe 3: posaconazole plus autre prophylaxie N= 142 (21%)**
- **Groupe 4: patients recevant d'autres prophylaxies N= 91 (13%)**

**Autres prophylaxies :**

**Candidas : 54%, Ambisome : 25%, Fluconazole: 11%, Voriconazole : 10%**

- **72 aspergilloses invasives (AI) [34 (47%) possibles, 38 (53%) probables/prouvées]**
- **17 candidoses invasives (CI) (toutes probables/prouvées)**
- **7 mycoses invasives (MI) [1 possible, 6 probables/prouvées]**
- **Délai médian entre la prophylaxie l'apparition de l'IFI:**

## Pozaconazole

- **22 jours (7-50) pour l'AI**
- **18 jours (15-60) pour la CI**
- **26 jours (13-28) pour la MI**

## Autres prophylaxies

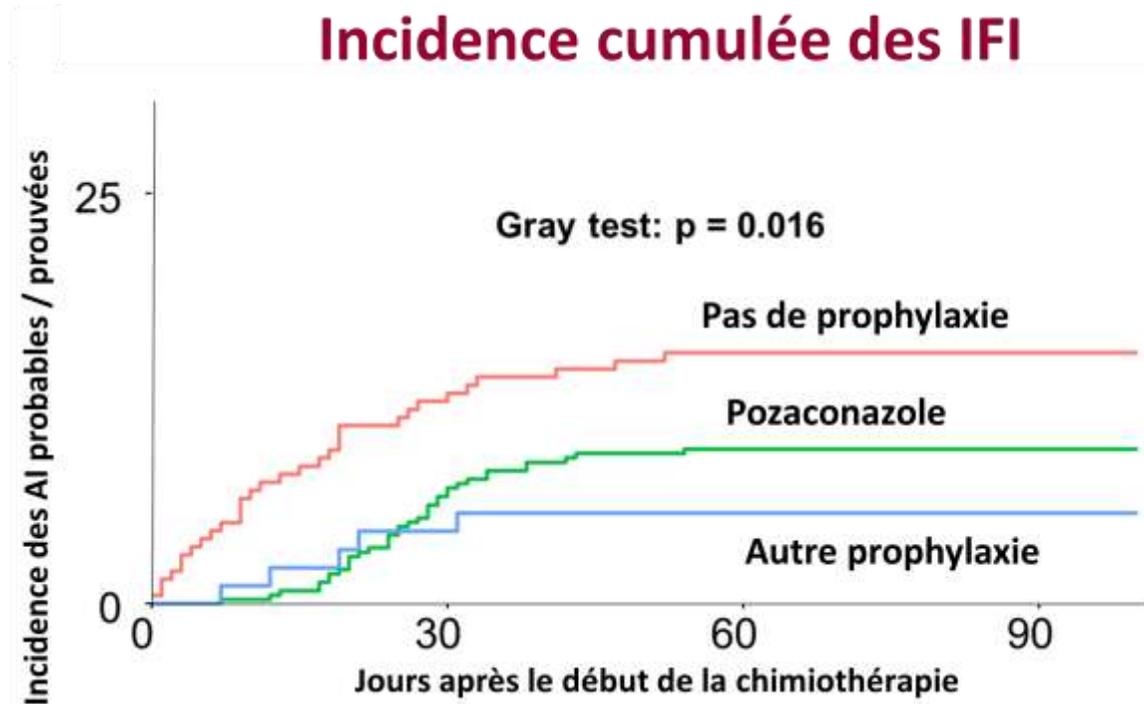
- **10 jours (3-180) pour l'AI**
- **8 Jours (3-32) pour la CI**
- **21 jours (10-32) pour la MI**

# Résultats : Classification des IFI

Récupération et relecture de 37 dossiers et Scanners des patients qui ont développé des IFI

**Concordance: 67 %** (p=0,219) Pearson's Chi2 Test with Monte-Carlo method

	AI (n=72)	CI (n=17)	MI (n=7)
Non classé-> possible	1 (1%)	-	1 (14%)
Non classé -> probable/prouvée	2 (3%)	15 (88%)	6 (86%)
Possible -> possible	20 (28%)	-	-
Possible -> probable/prouvée	8 (11%)	1 (6%)	-
Probable/prouvée -> possible	13 (18%)	-	-
Probable/prouvée -> probable/prouvée	28 (39%)	1 (6%)	-



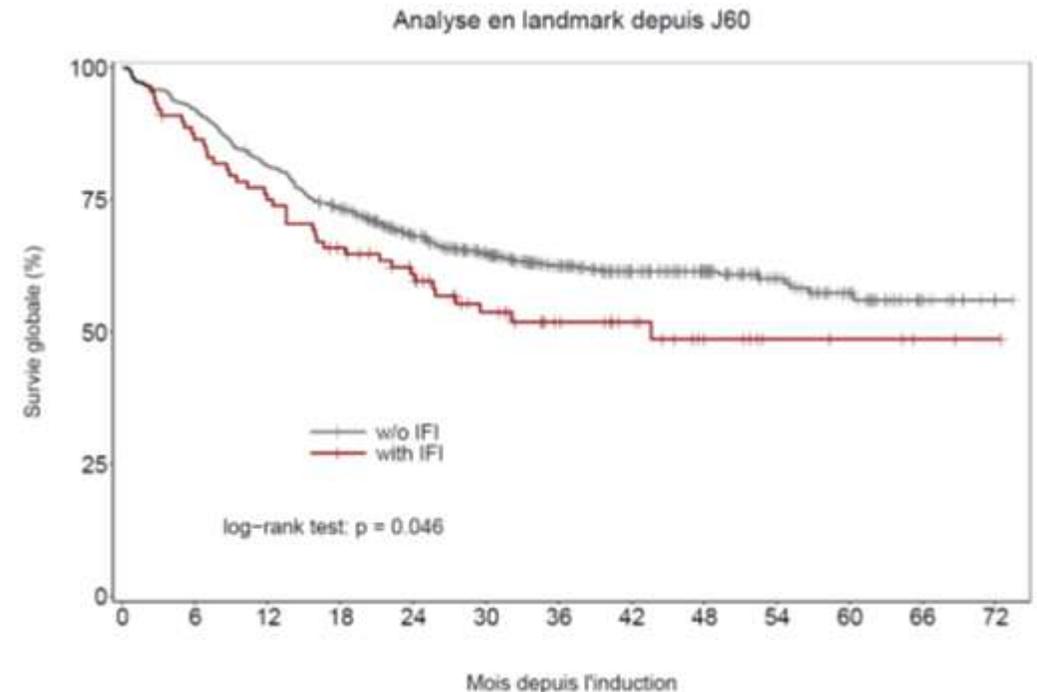
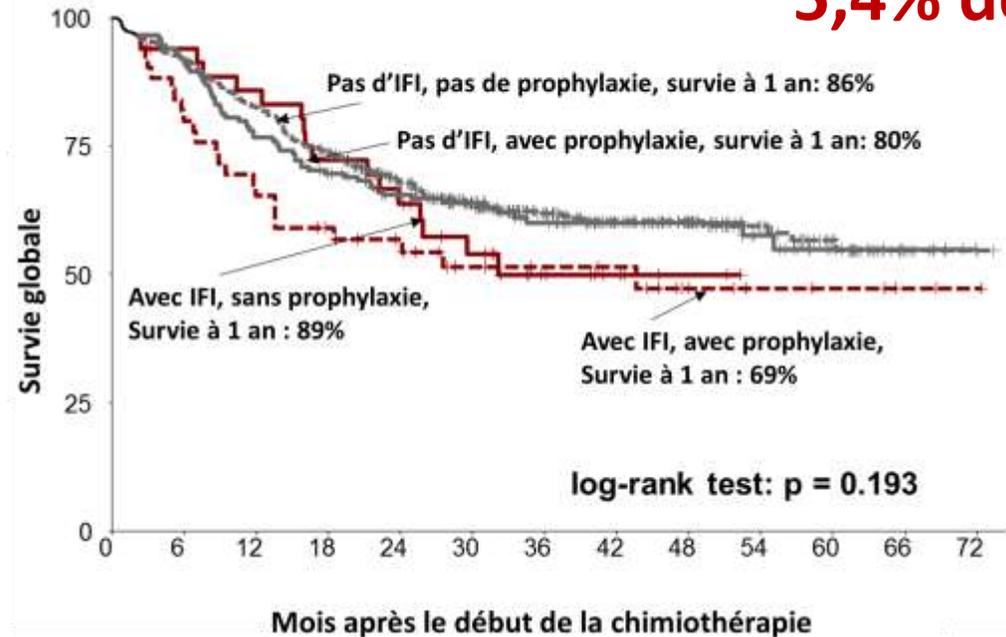
- 2,4% à J10 (AI: 2,4%, CI: 0%, MI: 0%)
- 11,2% à J30 (AI: 8,4%, CI: 2% )
- 14,2% à J60 (AI: 10,6%, CI: 2,5%, MI: 1%)
- 14,2% à J100 (AI: 10,6%; CI: 2,5%; MI: 1%)

➤ **Incidence cumulée d'AI P/P à J60**

- 8,37% pour le groupe 1 (pas de prophylaxie)
- 4,7% pour les groupes 2 et 3 combinés
- 3,3% pour le groupe 4 (autre prophylaxie)

Suivi médian: 27,5 mois (0,4-73,4), 418 patients vivants et 259 (38,3%)

**5,4% de décès liés à l'IFI**



L'analyse multivariée sur la mortalité à J100:

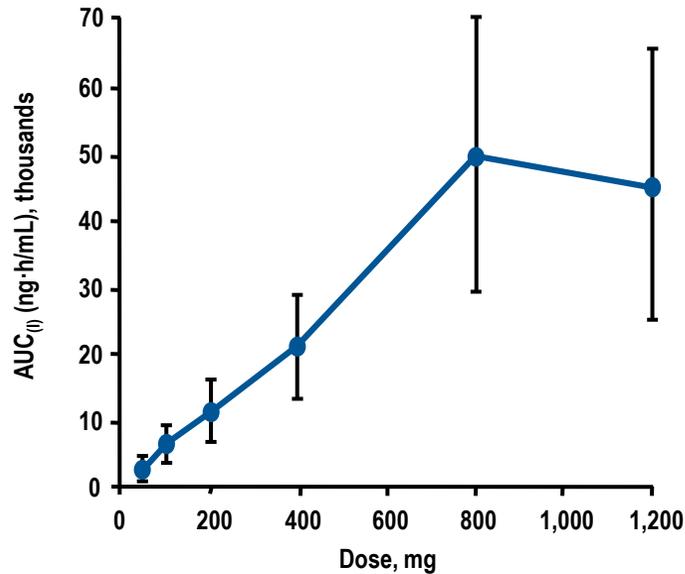
- Cytogénétique défavorable: HR = 3,34 (1-11,20)  $p = 0,05$
- Présence d'IFI: HR = 5,63 (2,62-12,08)  $p < 0,001$

- Parmi les patients qui ont reçu du posaconazole, 92 (19%) ont été dosés
- Sur les 92 patients dosés:
  - 10 IFI ont été observées 8 AI (6 possibles, 2 probables/prouvées)
  - 1 CI probable/prouvée
  - 1 MI probable/prouvée

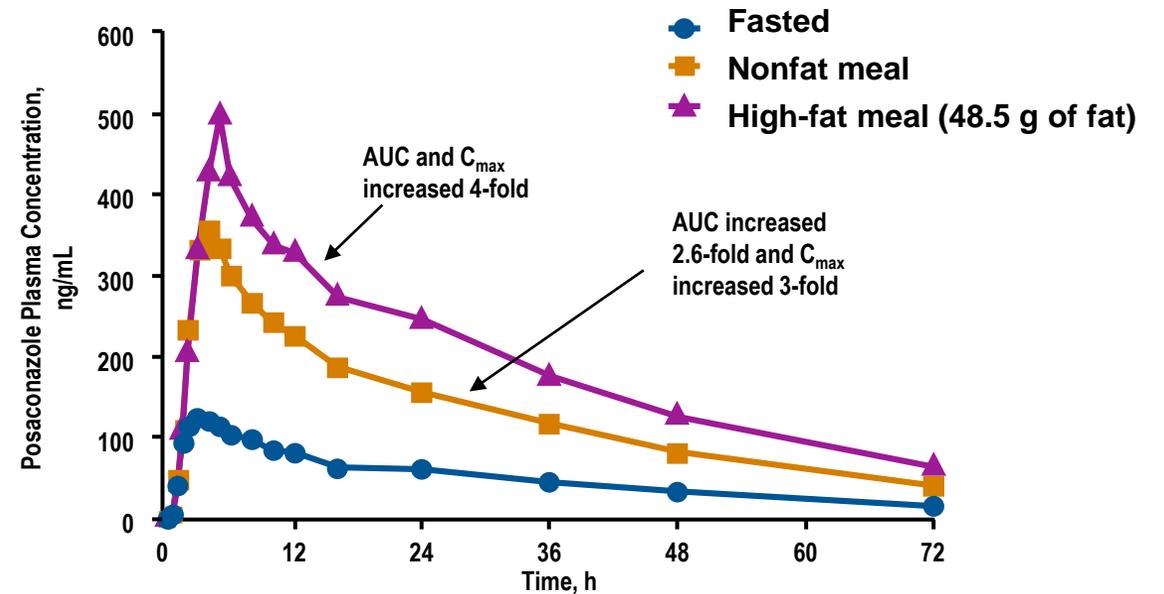
	< 0,5 mg N=18	0,5 – 0,7 mg N=44	> 0,7 mg N=20
Aspergillose	6	2	0
Candidose	1	0	0
Mycose	1	0	0

**OR: 0.71 [IC de 95% de 0.50 - 1.65], p=0,06**

# NOXAFIL™ (posaconazole) Oral Suspension Exposure Is Optimized at 800 mg/day and Food Increased its Absorption



Courtney RD et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2788–2795

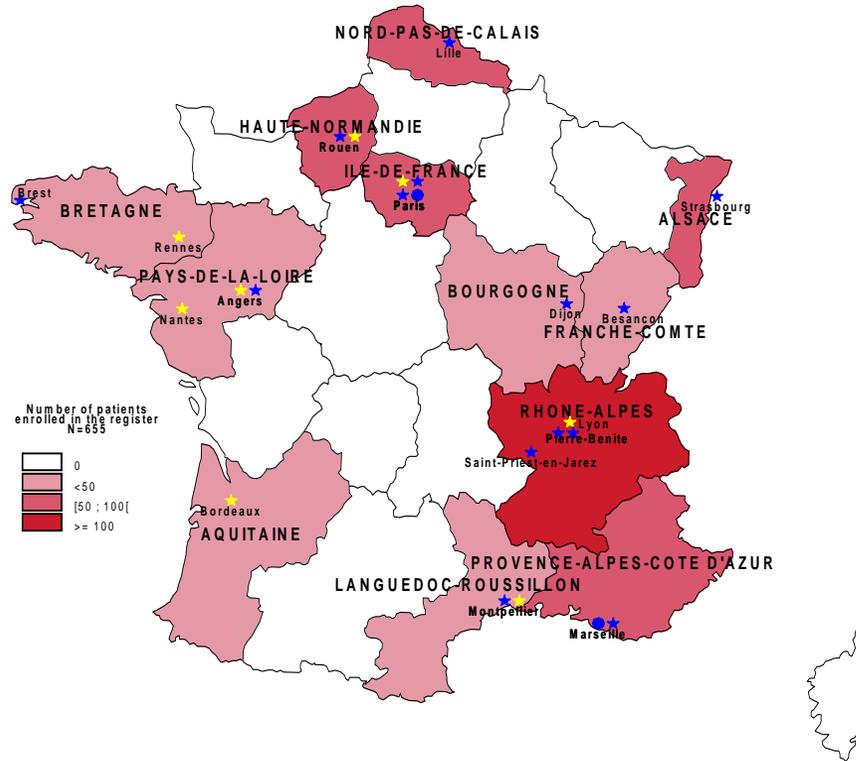


Courtney R et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:218–222

*AUC = area under the concentration-time curve; C<sub>max</sub> = maximum concentration*

**Attitude bien suivie ?**

**Services actifs N=24**  
Patients inclus dans le registre N=655

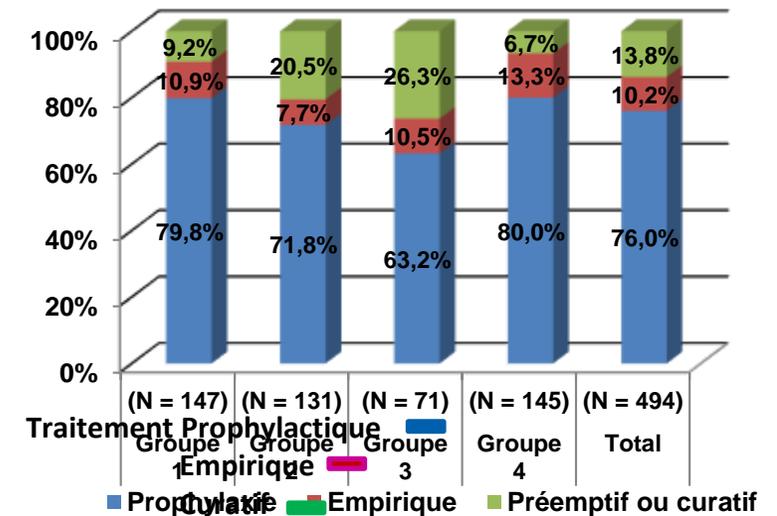
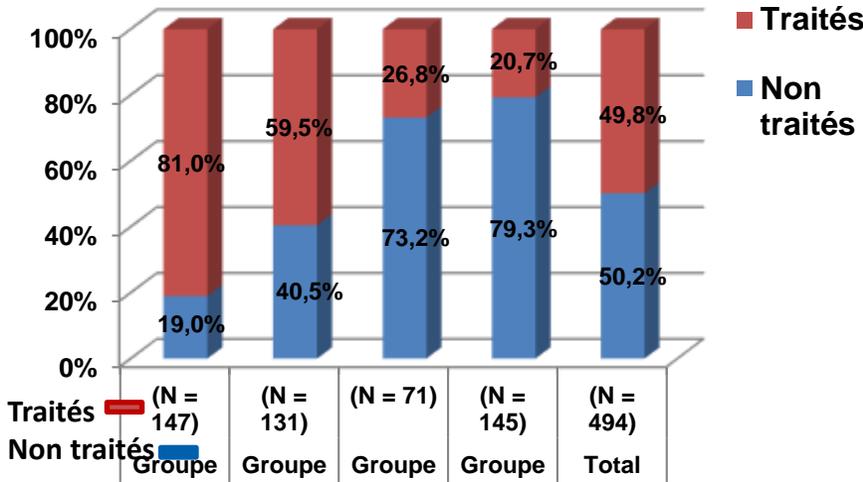


**Groupe 1 – Patients ayant bénéficié d'une allogreffe (N=147)**

**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)**



**Recommandée par les  
sociétés savantes?**

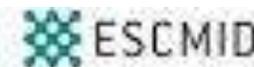
## Bon usage des Antifongiques (*Article en soumission*)

MICHALLET Mauricette, SOBH Mohamad, DERAY Gilbert, GANGNEUX Jean-Pierre, PIGNEUX Arnaud, LARREY Dominique, RIBAUD Patricia, MIRA Jean-Paul, NIVOIX Yasmine, YAKOUB-AGHA Ibrahim, TIMSIT Jean-François, ALFANDARI Serge, HERBRECHT Raoul

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**.



## Prophylaxie du patient allogreffé

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

1<sup>er</sup> choix

Fluconazole PO  
(400 mg/jour)

§

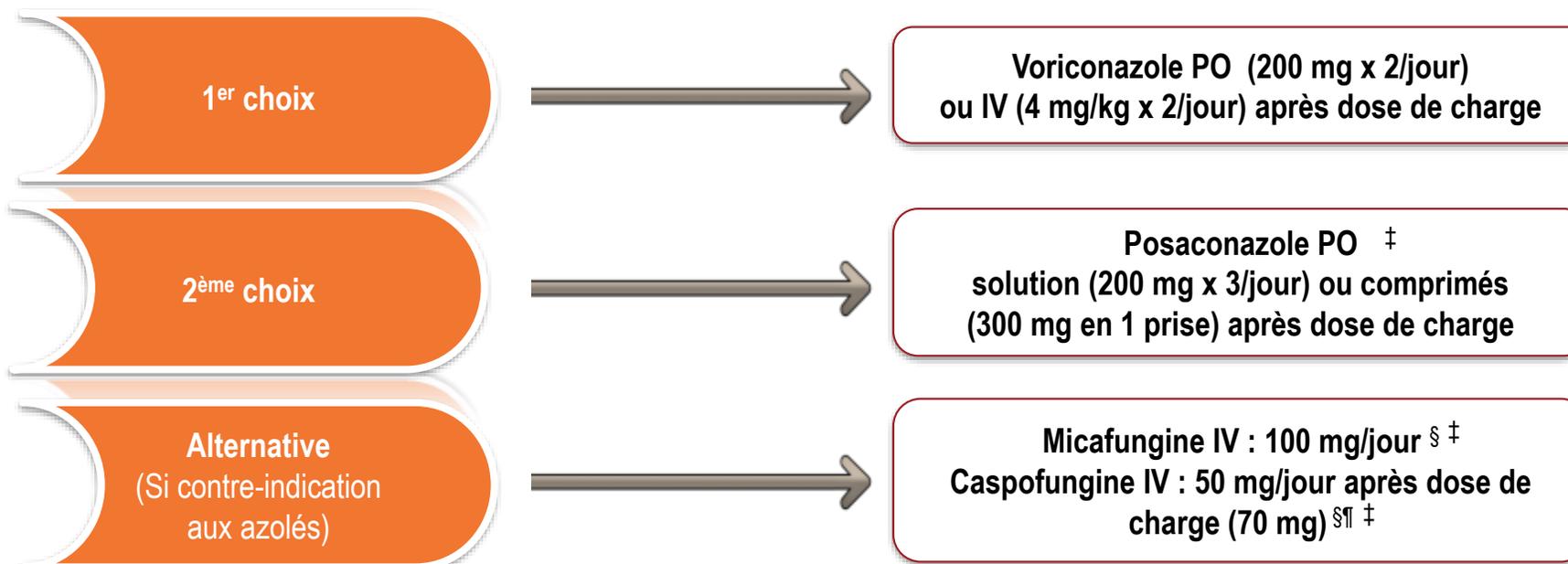
2<sup>ème</sup> choix  
(en cas de CI au fluconazole)

Micafungine IV  
(50mg/jour)

§

## Prophylaxie du patient allogreffé

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



‡ Hors AMM

§ Très peu de données disponibles

¶ Attention aux infections émergentes

## Prophylaxie du patient allogreffé

GVHD

1<sup>er</sup> choix

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

2<sup>ème</sup> 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<sup>‡</sup>) §¶

‡ Hors AMM

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

§ Très peu de données disponibles

¶ Attention aux infections émergentes



## 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  $\geq 0.5$  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

## Prophylaxie des patients LAM/SMD

### Induction LAM/SMD : induction et consolidation intensives

1<sup>er</sup> choix

Alternatives

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

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*



# SFGM-TC - ATELIERS D'HARMONISATION DES PRATIQUES EN ALLOGREFFE – Lille 2017

Groupe de travail: *Philippe Lewalle, Sylvain Chantepie, Cécile Pochon, Pascal Turlure, Mauricette Michallet*

Agents infectieux	Prophylaxie médicamenteuse	MAC	RIC	Donneurs Alternatifs	GVH aiguë ou chronique
HSV 1 et 2	Aciclovir 5 mg/kg x2à3/j IV ou 200 mg x 3 po ou 800mgx2 po ou Valaciclovir 500 mg x 2/j po	Sortie d'aplasie	Sortie Aplasie	Sortie Aplasie	Sortie Aplasie
VZV	Aciclovir 800 mg x 2/j po ou Valaciclovir 500 mg x 2/j po	12 mois	12 mois	12 mois minimum	Jusqu'à arrêt de tout immunosuppresseur, 12 mois minimum
Hépatite B	Entecavir or Tenofovir	en cas d'Ac anti HBc+, en cas de donneur Ac anti HBc+ : traitement au moins 12 mois après arrêt de l'IS			
Toxoplasmose	TMP/SMX po 400 mg/j ou 800 mgx3/sem Ou Atovaquone 750mgx2/j	6 mois	6 mois	12 mois	Jusqu'à arrêt de la corticothérapie
Pneumocystose	TMP/SMX po 800 mg x3/sem ou aerosol Pentamidine 300mg/mois ou Atovaquone 750mgx2/j Ou Dapsone 50mgx2/j	12 mois	12 mois	12 mois minimum	Minimum 12 mois, jusqu'à 6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs
Décontamination digestive	Antibiotiques non absorbés	Discutable	Non recommandée	Discutable	non recommandée
	Quinolones	Non	Non	Non	Non

Agents infectieux	Prophylaxie	MAC	RIC	Donneurs Alternatifs	GVH aiguë ou chronique
<b>Pneumocoque</b>	Oracilline 1MUlx2/j	si TBI uniquement jusqu'à vaccination	Non recommandée (pas de niveau de preuve)	Non recommandé (pas de niveau de preuve)	si GVH chronique extensive Jusqu'à résolution GVH chronique extensive et arrêt des immunosuppresseurs
<b>Tuberculose</b>	Isionazide 300mg/j	Pendant 6 mois si atcd de tuberculose ou de facteur de risque, IDR à la tuberculine+ et quantiféron+			
<b>Champignons</b>					
<b>Avant greffe</b>					
<b>Faible risque</b>	<b>Fluconazole 6-8mg/kg/j</b>	<b>J1-J100</b>	<b>Discutable pendant aplasie</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>
<b>Haut risque</b>	<b>Voriconazole 6mg/kgx2/j J1 puis 4 mg/kg x 2/j ou Posaconazole</b>	<b>J1-J100</b>	<b>J1-J100</b>	<b>J1-J100</b>	<b>NA</b>
<b>Après greffe</b>					
<b>Haut risque</b>	<b>Posaconazole 3cp de 200 mg x2/j J1 puis 3cp de 200 mg/j en 1 prise</b>				<b>si GVHD sous corticoïdes Jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie (J100 minimum) ou dose &lt; 0,3 mg/kg si corticothérapie prolongée</b> <b>Dosages recommandés</b>
<b>Prophylaxie secondaire</b>	<b>Voriconazole 6mg/kgx2/j J1 puis 4 mg/kg x 2/j</b>				

# 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 hémato.**