

# TRAITEMENT PREVENTIF DES MYCOSES SYSTEMIQUES

Anne Thiébaud

HEH

Hospices Civils de Lyon

# ECIL : 1st European Conference on Infections in Leukemia sept 2005, Juan les Pins, France

- Chimio prophylaxie antifongique utilisée :  
questionnaire
  - > 80% en allogreffe
  - 60% en autogreffe, induction de chimio pour LA et MDS
  - Fluco (57%) > itra (20%) > ampho B per os (15%)
- 60 essais cliniques, > 7000 patients randomisés ⇒  
pas de conclusion solide
- Difficultés méthodologiques +++
- Choix de la prophylaxie :
  - Efficacité, tolérance, interactions, résistances, coût
- Nouveaux antifongiques

# Objectifs

## 1. La chimioprophylaxie antifongique a un impact sur

1. L'incidence des IFI?
2. La mortalité globale?
3. La mortalité imputée à l'IFI?
4. L'utilisation empirique d'antifongiques?
5. Toxicité?

## 2. Système de grading du CDC

# Résumé des recommandations

- **Allogreffe**
  - Fluco 400mg/j : **AI**
  - Itraco IV/per os : **BI** (en l'absence de contre-indication et si tolérance correcte)
  - Echinocandines (micafungine) **C** (ou **D**) **I**
  - Polyènes **CI**
- **Chimiothérapie non-myélo-ablative**
  - Fluco (50-400mg/j) : **CI**
  - Itraco sol. buv. 2,5mg/kgX2/j : **CI**
  - Echinocandines : **pas de résultat**
  - Polyènes : **CI-II**
- **Pas de recommandation possible sur la durée de traitement, sur la prophylaxie secondaire**

# Perspectives

- **Méthodologie satisfaisante**
  - Echantillon de taille suffisante
  - Incidence des IFI > 10%
  - Double-aveugle
  - Critères de jugement :
    - Incidences des IFI prouvées/probables
    - Mortalité globale et imputée à l'IFI
    - Toxicité
    - Colonisation et résistance

# Posaconazole

- Triazolé à spectre large
  - *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *Fusarium* spp, Zygomycetes
- Traitement de 2° ligne dans l'aspergillose :  
42% de succès



**Posaconazole vs Azolés Standards en  
prophylaxie antifongique chez les patients  
neutropéniques avec LAM ou MDS :  
Impact sur la mortalité**

**OA Cornely, NEJM, Janv 2007**

# Etude contrôlée, randomisée, multicentrique, de phase III

- **Population**

- LAM, MDS au diagnostic ou en 1° rechute, traitées par chimiothérapie intensive
- neutropénie attendue (PNN  $\leq 0,5$  G/l) pendant  $\geq 7$  jours

- **Traitements étudiés (solution ou susp. orale)**

- Posa 200 mg 3x/j versus Azolé standard
- |    |     |        |      |
|----|-----|--------|------|
|    | FLU | 400 mg | 1x/j |
| ou |     |        |      |
|    | ITZ | 200 mg | 2x/j |

- **Traitement débuté à chaque cycle de chimiothérapie**
- **Durée maximale de 84 jours**



# Caractéristiques démographiques

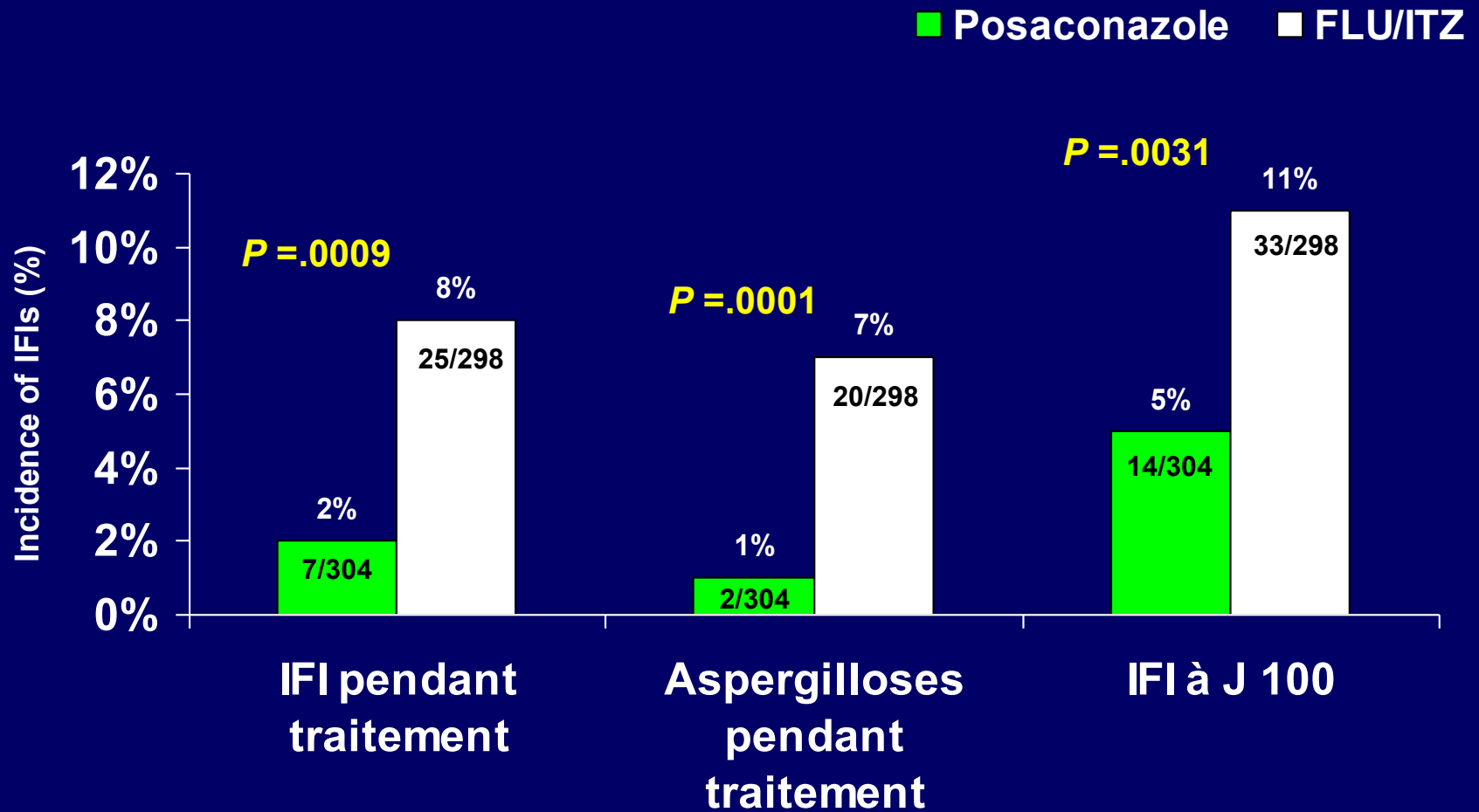
Caractéristiques	POS (n = 304)	FLU/ITZ (n = 298)*
Age, médiane (extrêmes)	53 (13–82)	53 (13–81)
Homme, n (%)	158 (52)	160 (54)
Diagnostic, n (%)		
LAM	213 (70)	222 (74)
LAM 1° rechute	42 (14)	38 (13)
MDS	49 (16)	38 (13)
Neutropénie, n (%)		
J1 PNN $\leq$ 500 cells/mm <sup>3</sup>	192 (63)	189 (63)
Nadir ** PNN < 500 cells/mm <sup>3</sup>	298 (98)	290 (97)
Nadir ** PNN $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup>	264 (87)	261 (88)

\*FLU, n = 240; ITZ, n = 58. \*\* sous traitement

# Caractéristiques des patients pendant le traitement

<b>Caractéristiques</b>	<b>POS (n = 304)</b>	<b>FLU/ITZ (n = 298)</b>
<b>Durée de la neutropénie, n (%)</b>		
0–7	21 (7)	21 (7)
>7–21	141 (46)	143 (48)
>21	142 (47)	134 (45)
Moyenne	25+/-17	23+/-13
<b>Nombre de cycles de chimio, n (%)</b>		
1	174 (57)	182 (61)
≥2	130 (43)	116 (39)

# IFI probables ou prouvées jusqu'à J100 de la randomisation

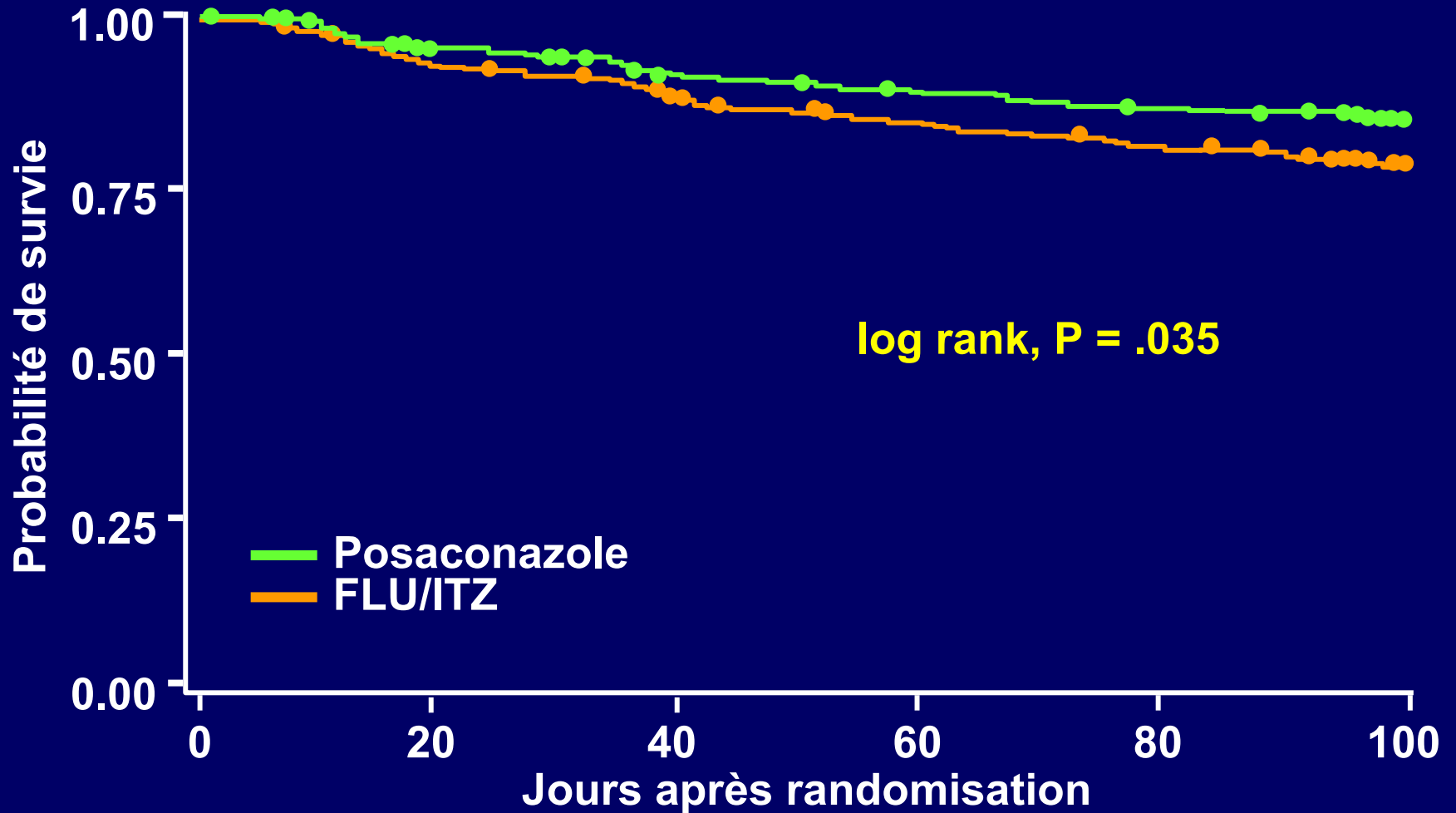


# Toute cause de mortalité : Comparaison

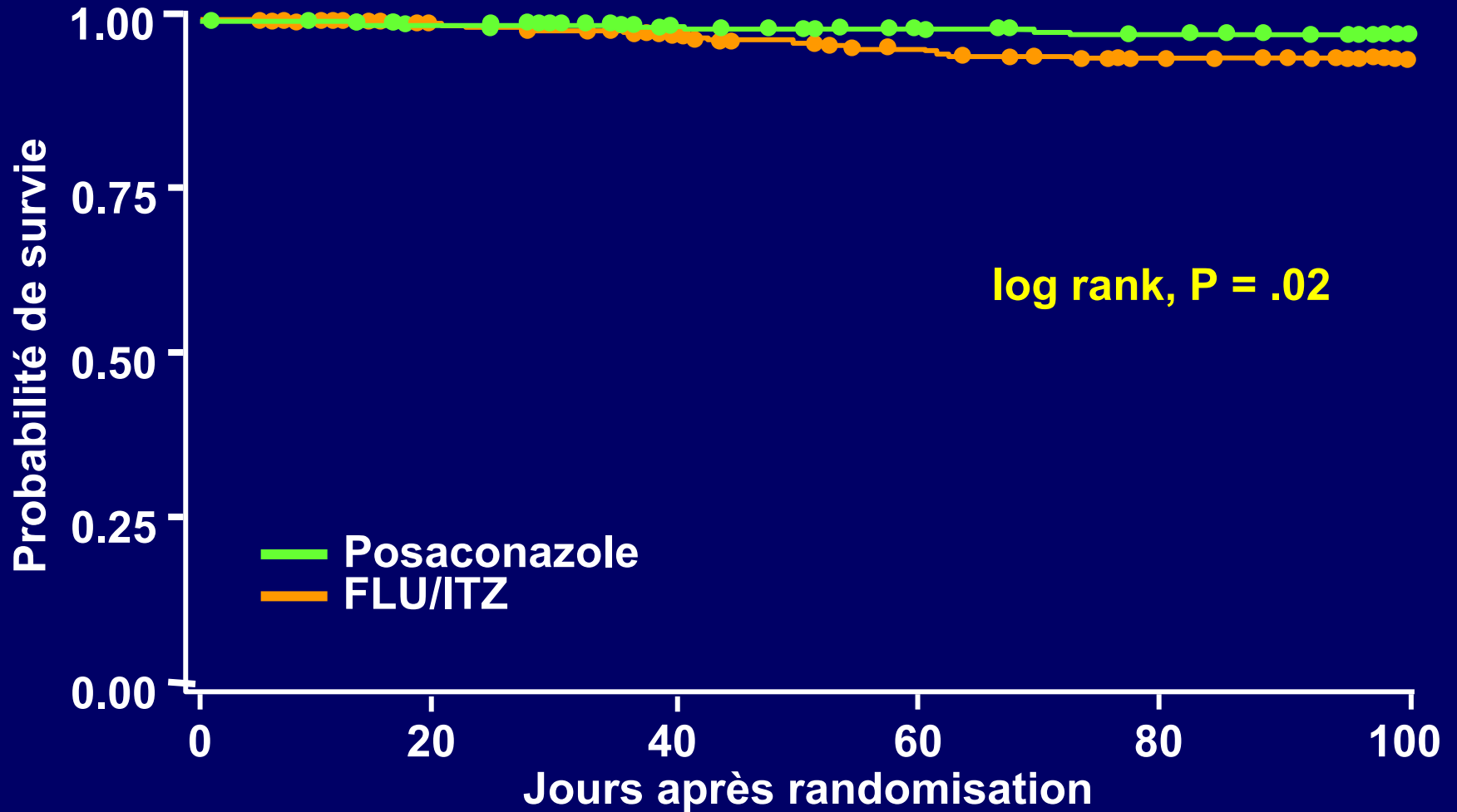
<b>n (%)</b>	<b>POS (n = 304)</b>	<b>FLU/ITZ (n =298)</b>	<b>P, chi<sup>2</sup></b>
<b>Total de décès</b>	<b>49 (16)</b>	<b>67 (22)</b>	<b>.048</b>
IFI*	5 (2)	16 (5)	.012
LAM/MDS*	24 (8)	21 (7)	
Autres pathologies*	20 (7)	30 (10)	
<b>Décès de la randomisation à J100</b>	<b>44 (14)</b>	<b>64 (21)</b>	<b>.025</b>

\*cause imputée par l'investigateur

# Mortalité globale



# Mortalité liée à l'IFI



# Conclusions

## Patients recevant une chimiothérapie pour LAM ou MDS

- **Posaconazole comparé à FLU/ITZ en prophylaxie est associé à des améliorations significatives**
  - **Survie globale**
  - **Survie liée à l'IFI**
  - **Survie sans infection fongique**
- **Posaconazole est supérieur à FLU/ITZ pour la prévention des IFI probables et prouvées (ASH 2005)**
- **La tolérance de Posaconazole est comparable à celle de FLU/ITZ**

# Besoins de nouveaux traitements prophylactiques pour les patients greffés à haut risque

- **Augmentation de l'incidence des IFI chez les greffés (1)**
  - Incluant les aspergilloses chez les allogreffés
  - Incidence : 35% en GVHD aiguë, 39% en GVHD chronique (1)
- **Augmentation de la prévalence des *Candida* sp. résistants au fluconazole (2, 3)**
- **Emergence des zygomycoses sous voriconazole (4)**

1Jantunen E et al. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:801-808.

2Nucci M et al. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2002;6:124-128.

3Marr KA. *Oncology (Huntingt).* 2004;18(suppl 13):9-14.

4Kontoyiannis DP et al. *J Infect Dis.* 2005;191:1350-1360.



Posaconazole versus fluconazole  
en prophylaxie des infections  
fongiques invasives chez les  
patients allogreffés de CSH avec  
une maladie du greffon

**Ullmann et al., NEJM Janv 2007**

# Objectifs de l'étude

- Evaluer la tolérance et l'efficacité du posaconazole en prophylaxie des IFI chez des patients à haut risque
  - Patients allogreffés de CSH (>13 ans) avec une maladie du greffon grade II-IV
  - Ou une maladie du greffon chronique, extensive
  - Traités par immunosuppression intensive (au moins 2 dont corticocoides)

# Traitement

- **Double-aveugle**
  - Posaconazole susp. buvable 200 mg X 3/j
  - Fluconazole gélules 400 mg/j
- **Durée**
  - Jusqu'à J112 ou arrêt si
    - émergence d'une IFI
    - effet indésirable imposant l'arrêt du traitement
    - décès
  - Suivi : 2 mois

# Caractéristiques démographiques

	<b>Posaconazole</b>	<b>Fluconazole</b>
	<b>N = 301</b>	<b>N = 299</b>
<b>Age médian (extrêmes)</b>	<b>42 (13-72)</b>	<b>40 (13-70)</b>
<b>Hommes %</b>	<b>67</b>	<b>63</b>
<b>GVHD aiguë % I</b>	<b>1</b>	<b>&lt; 1</b>
<b>II</b>	<b>45</b>	<b>45</b>
<b>III</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
<b>IV</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>GVHD chron. Limitée</b>	<b>1</b>	<b>&lt; 1</b>
<b>Extensive</b>	<b>32</b>	<b>33</b>

Facteurs de risque comparables dans les 2 groupes

# Traitement

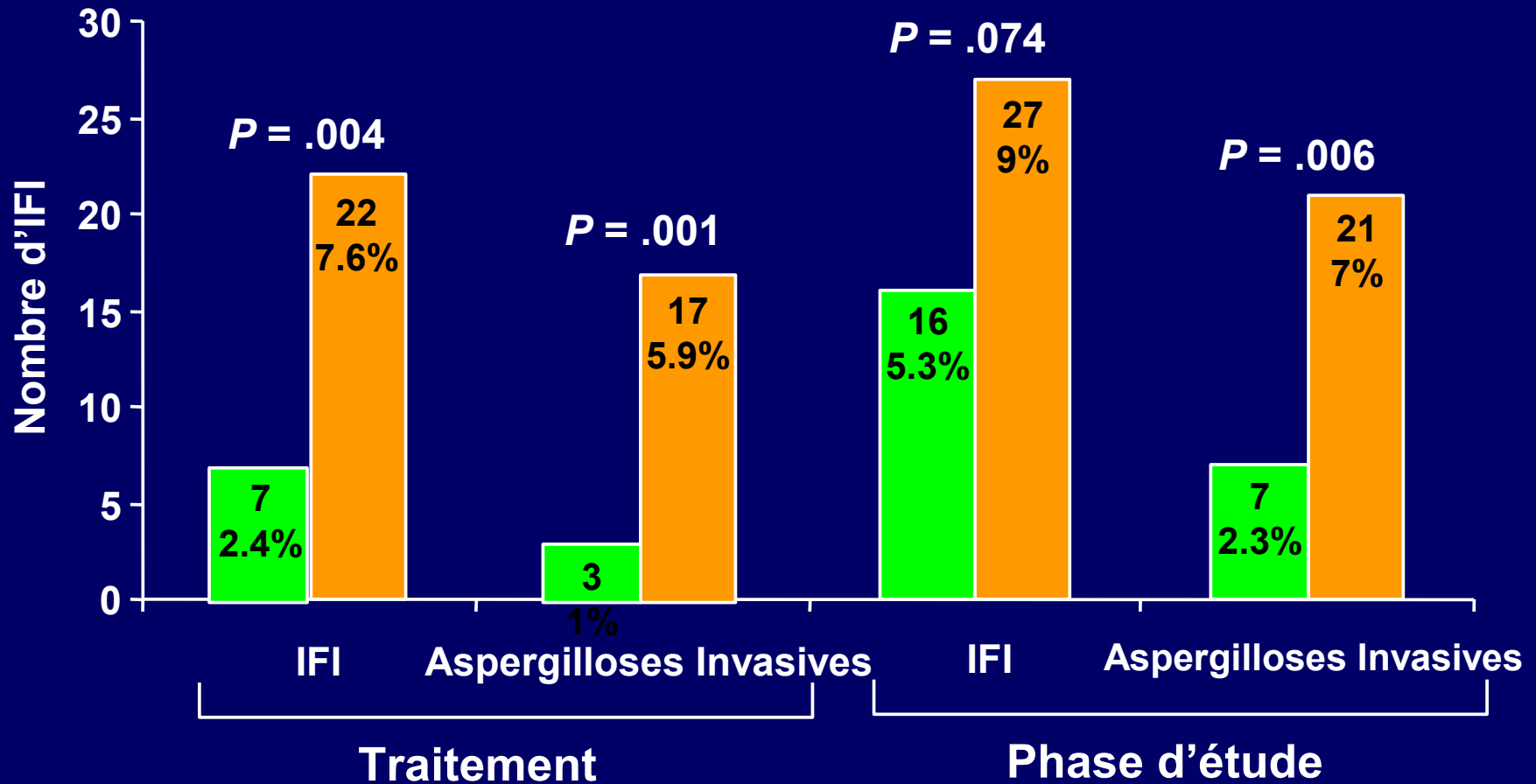
posaconazole

fluconazole

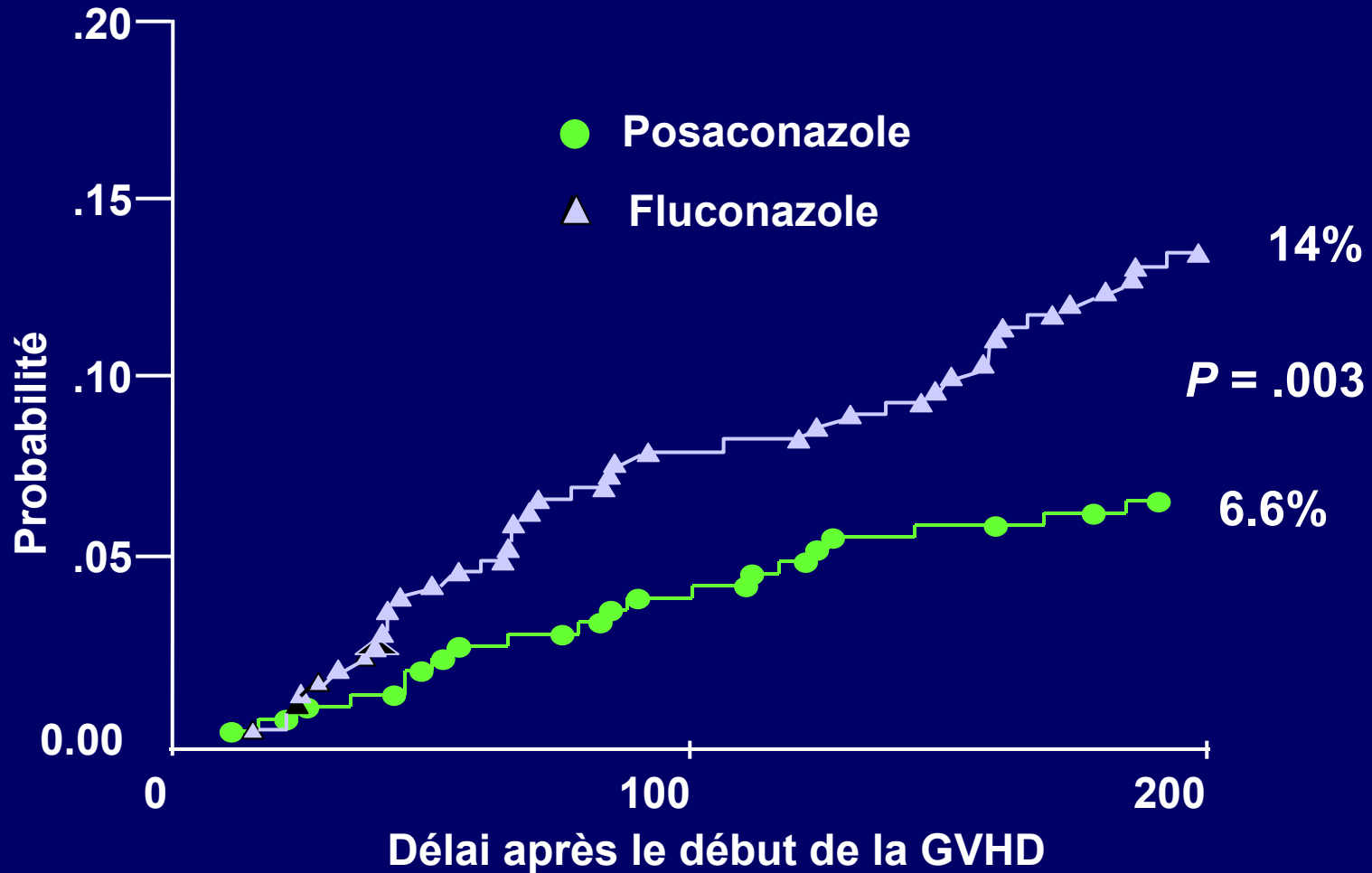
<b>ITT</b>	<b>301</b>	<b>299</b>
<b>Patients traités</b>	<b>291</b>	<b>288</b>
<b>Durée moyenne</b>	<b>80,3</b>	<b>77,2</b>
<b>Traitement de 112 j (%)</b>	<b>55</b>	<b>48</b>
<b>Arrêts traitements (%)</b>	<b>45</b>	<b>52</b>
<b>effets indésirables</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
<b>mauvaises compliances</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>échecs</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>autres</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

# Incidence des IFI Prouvées / Probables

■ Posaconazole ■ Fluconazole



# Probabilité d'IFI après le début de la GVHD



# Mortalité

	Posaconazole n = 301	Fluconazole n = 299
<b>Mortalité globale n (%)</b>	<b>76 (25)</b>	<b>84 (28)</b>
<b>Effets indésirables</b>	<b>39 (13)</b>	<b>37 (12)*</b>
<b>Complication liée à l'IFI</b>	<b>4 (1)</b>	<b>12 (4)**</b>
<b>Progr. hémopathie/GVHD</b>	<b>31 (10)</b>	<b>33 (11)</b>
<b>Autres</b>	<b>2 (1)</b>	<b>2 (1)</b>

\*p = 0.01

\*\*p = 0.046

**Pas de différence significative au niveau du délai du décès**



# Tolérance

Allogreffe

LAM

El%	POSA	FLU	POSA	FLU/ITZ
Arrêt ttt	34	38		
El sévères (2%)	13	10	12	9
				P = 0.01
↑bili	3	2	5	3
↑enz.hép.	3	2	3	1
↑QT			12	9
nausées	1	0		
vomissements	1	<1		

# Résumé

- **Pendant traitement**
  - Posa > fluco pour prévention des AI émergentes (p = 0.001) et des IFI (p = 0.004)
- **Pendant période d'étude**
  - Posa > fluco pour prévention des AI émergentes (p = 0.006)
  - Posa = fluco pour prévention des IFI (p = 0.07)
- **Posa augmente le délai d'apparition des IFI vs fluco (p = 0.048)**
- **Posa diminue la mortalité dues aux IFI vs fluco (p = 0.04)**

# Conclusion

- **Premières études randomisées démontrant une efficacité de la prophylaxie antifongique chez des patients allogreffés avec une GVHD et chez des patients LAM/MDS**
- **Réduction de la mortalité due à l'IFI**

# Questions en attente

- **Pas de données pharmacologiques fiables pour l'instant pour le posaconazole.**
- **Nombreuses interrogations sur l'absorption du posa en cas de GVH digestives d'autant que les patients sont à jeûn!...**
- **Budget des services d'hématologie?**
- **Ecologie mycologique?**
- **Arbre décisionnel thérapeutique chez les patients traités en prophylaxie par du posaconazole?**