

**POUR ou CONTRE**  
**une**  
**Prophylaxie antifongique en**  
**Hématologie?**

**GERICCO 31-03-2011**

**Thomas Gastinne**

# ROUND 2



T  
•  
G

Hématologie  
Contre

Maladie  
Infectieuse  
Pour

J  
•  
P  
•  
T

**Peut-on vraiment être  
contre la prophylaxie?**

## Contre:

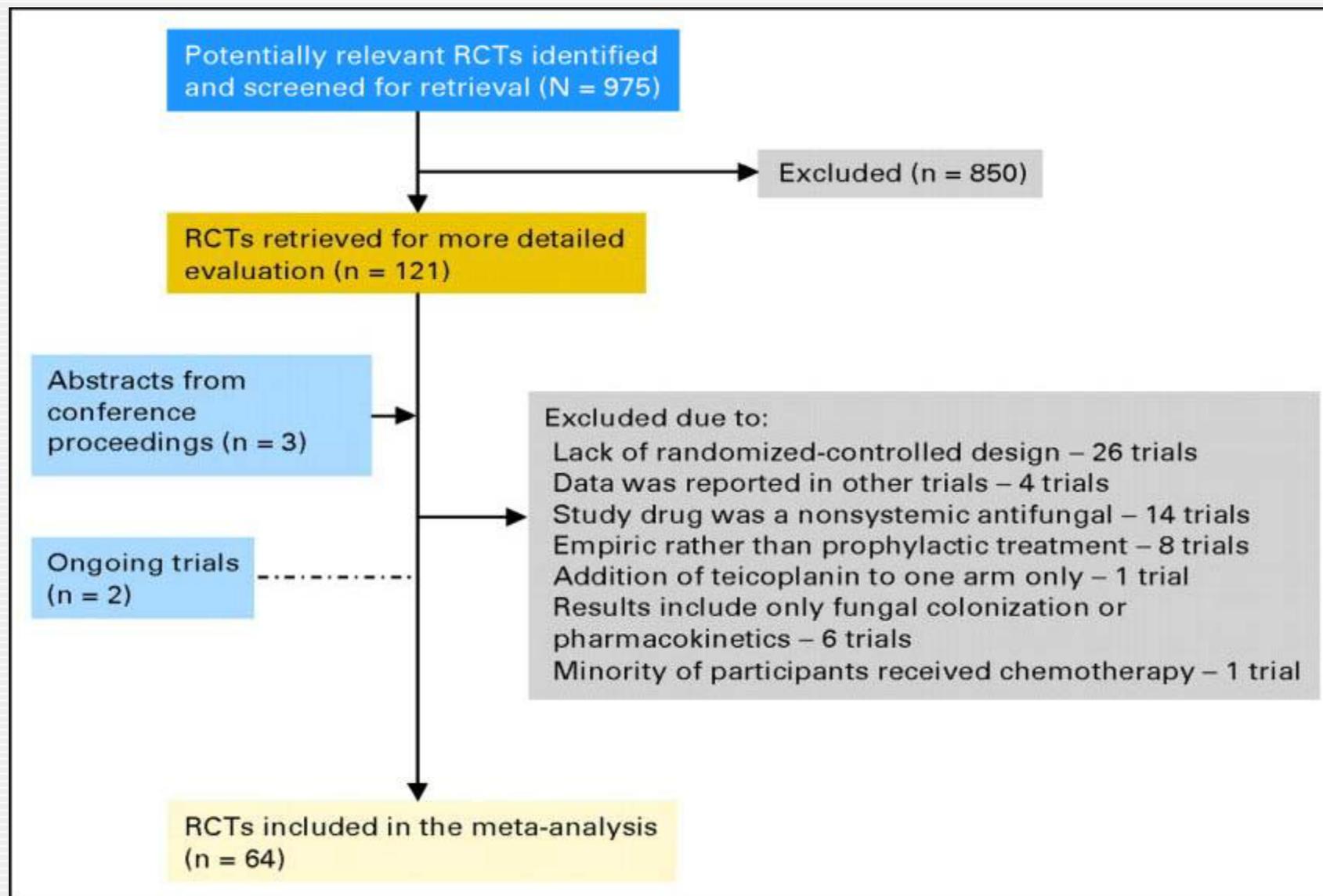
- o Mesures d'isolement
- o Le contrôle microbiologique de l'eau (boisson, toilette) dans les secteurs d'hospitalisation
- o Régimes alimentaires
- o L'hospitalisation des patients avec filtration HEPA  
**Levine et al, NEJM 1973:**  
**Passweg et al, BMT 1998 (OR 0.5, 5% FI)**
- o La réduction de la durée de la neutropénie
- o La réduction de l'immunosuppression



**Peut-on être vraiment être  
contre la chimio-prophylaxie?**

**1- La prophylaxie:  
est-ce une attitude bien étudiée ?**

## Publications identified for study and exclusions



**Etudiée= Oui**

## **2- Efficacité de la chimioprophylaxie ?**

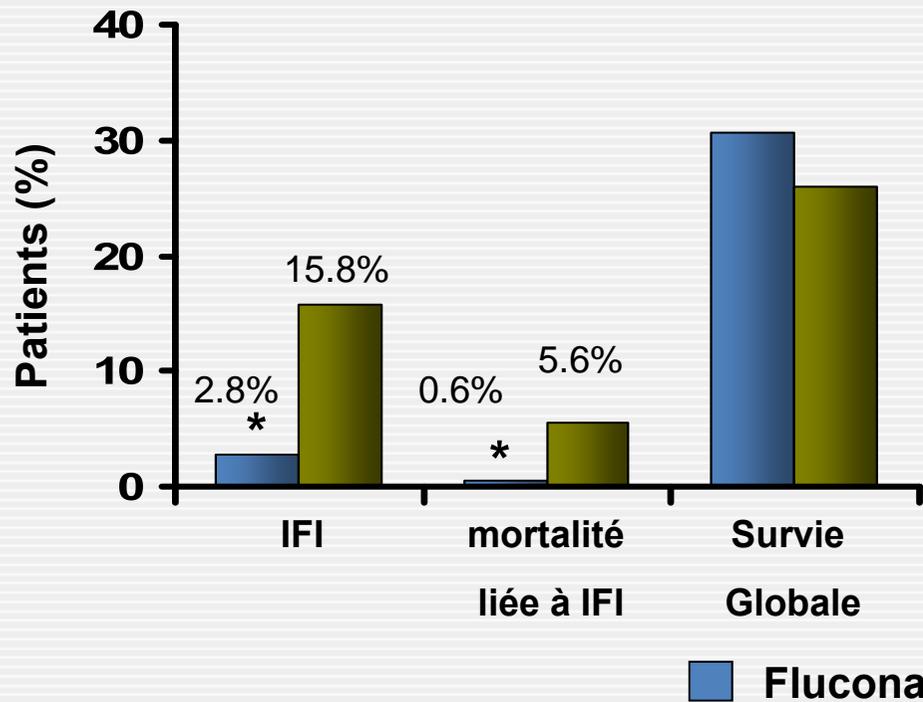
**Allogreffe**  
Fluco vs Placebo

# Fluconazole

*Goodman et al. N Engl J Med 1992 (n=356)*

Etude randomisée contre placebo, double aveugle

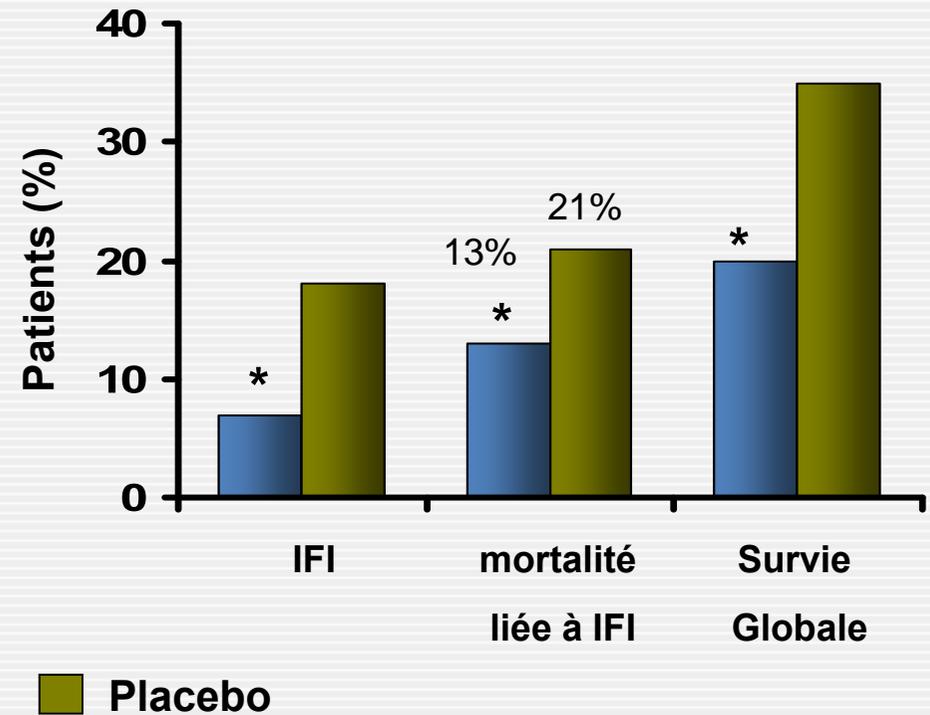
52% Allogreffes/ 48% Auto, Fluc (400 mg/d)  
vs Placebo → prise de greffe



2 études : *Slavin et al. JID 1995; Marr et al. Blood 2000*

Double aveugle, randomisées

88% Allogreffes/ 12% Auto, Fluc (400 mg/d)  
vs Placebo → jour75

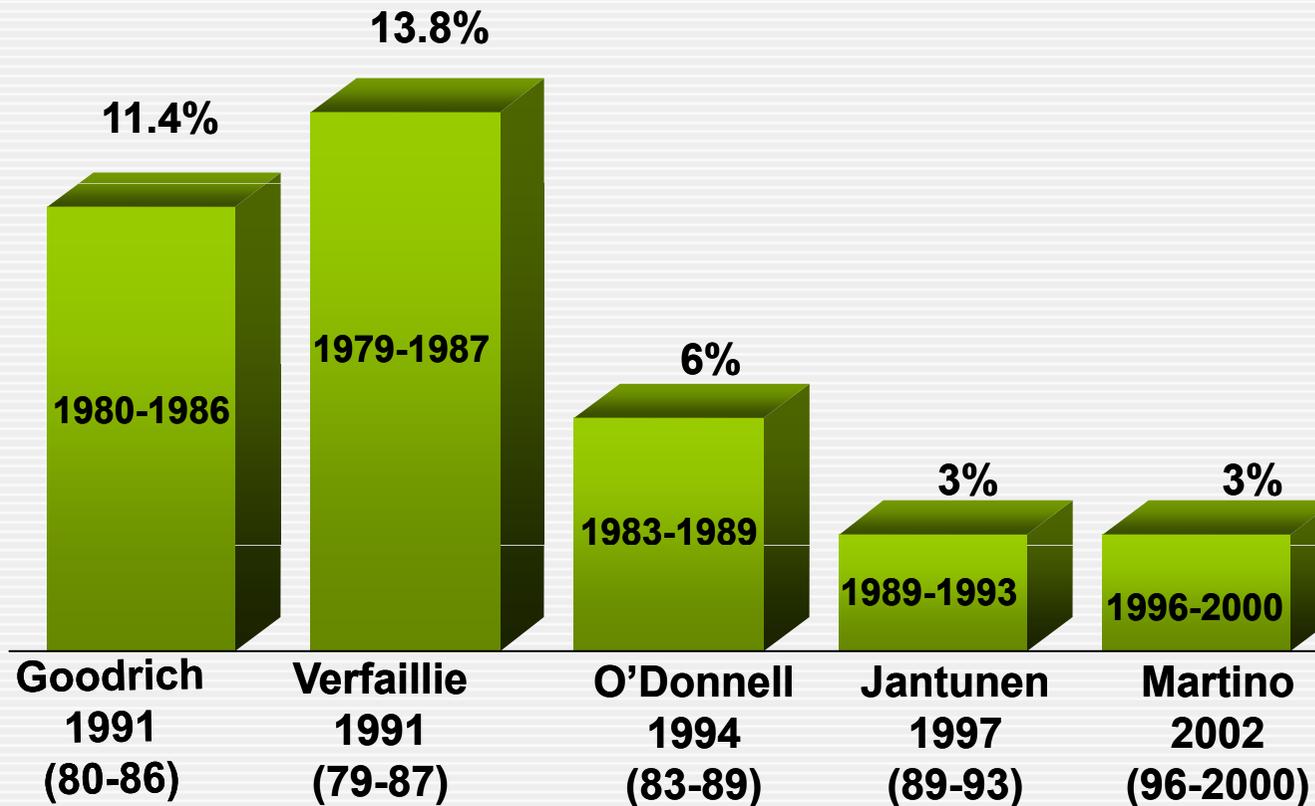


\*Statistiquement significatif

*Goodman JL, et al. N Engl J Med. 1992;326:845-851, Slavin MA, et al. J Infect Dis. 1995;171:1545-1552.*

# Incidence Candidoses invasives allogreffe

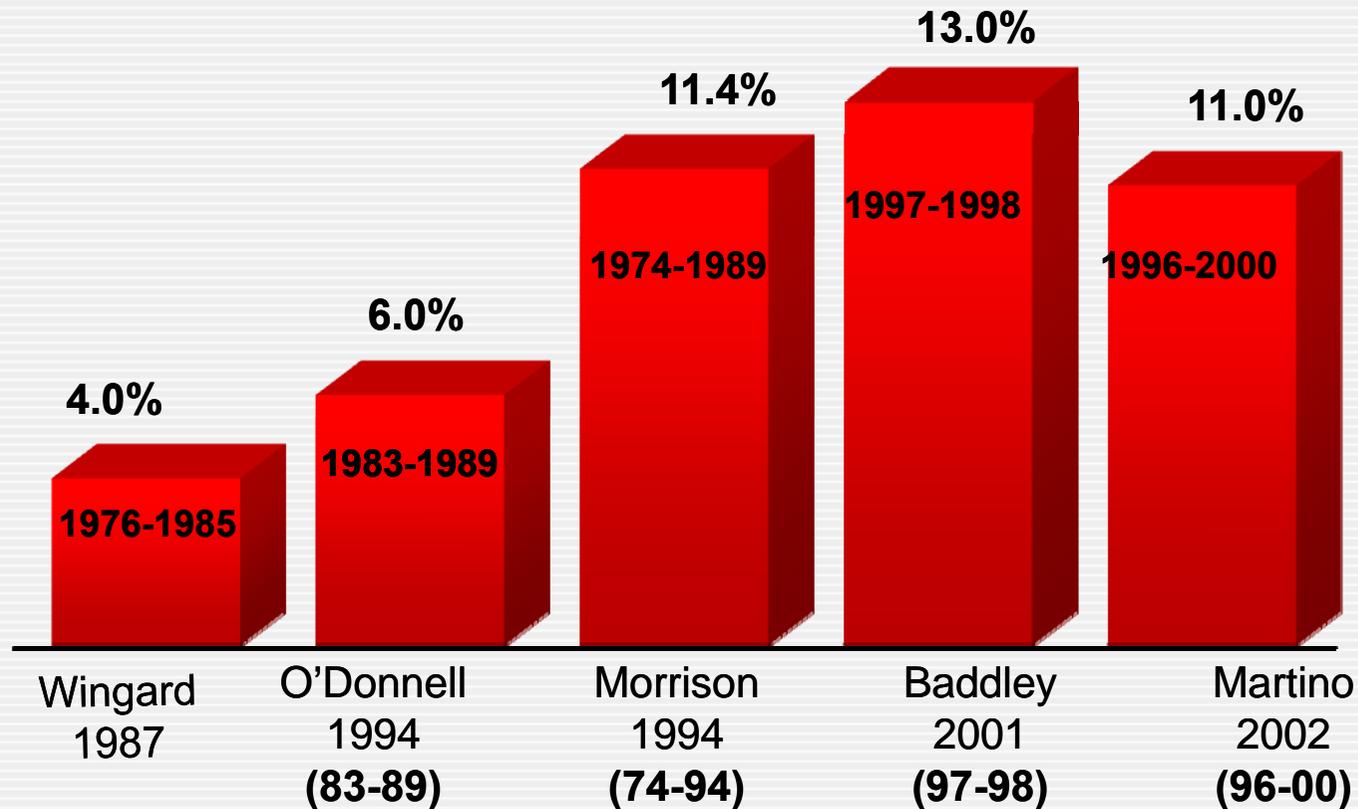
*candida spp*



Martino R, Subira M. *Ann Hematol.* 2002;81:233-243.

# Incidence API

*Aspergillus* spp



Martino R, Subira M. *Ann Hematol.* 2002;81:233-243.

# Attention modification de l'épidémiologie des candida

**Martin et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005**

*C. krusei* : 34% des *Candida* à Lyon

**Hachem et al. CANCER 2009; 115 :4745**

*C. Non albicans*: 75%

*C. Glabrata* et *Krusei*: 23%

→ **Fluconazole n'est pas actif !!!**

*C. Parapsilosis* :24%

→ **Risque de sensibilité  
diminuée aux candines!!!**

Species	No. of Patients (%)		
	1988-1992, <sup>17</sup> n=230	1993-2002, <sup>18</sup> n=281	2001-2007, n=173
<i>C. albicans</i>	79 (34)	38 (13)	41 (24)
Non- <i>albicans</i> species	139 (60)	227 (81)	129 (75)
<i>C. glabrata</i>	28 (12)	86 (31)	8 (5)
<i>C. krusei</i>	17 (7)	68 (24)	30 (17)
<i>C. parapsilosis</i>	33 (14)	39 (14)	42 (24)
<i>C. tropicalis</i>	53 (23)	27 (10)	37 (21)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (1)	4 (1)	4 (2)
<i>C. lusitanae</i>	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Other*	—	—	6 (3)
Mixed <i>Candida</i> spp.	12 (5)	16 (6)	3 (2)

\* *C. kefyr* (1), *Torulopsis famata* (1), and nonspecified non-*albicans Candida* spp. (4).

# Itraconazole

*Winston et al. Ann Int Med 2003 (N= 140)*

- **Etude randomisée, ouverte : itra versus fluco**

Itraconazole 400mg/j IV/solution buvable

Fluconazole 400mg/j IV ou per os

*100 Jours post greffe*

- **Résultats:**
  - **Diminution incidence IFI:**  
9% bras Itra versus 25% bras fluco
  - **Majoration des effets secondaires gastro-intestinaux :**  
**Bras itra :24% versus 9% bras fluconazole**
  - **Pas de différence :**  
En mortalité globale  
En mortalité liée aux IFI

# Itraconazole

*Marr et coll, Blood 2004 (N=304)*

## Etude randomisée, ouverte : itra versus fluco

Itraconazole 200mg/j IV, 2.5mg/kg x3/j sol buv

Fluconazole (400mg/j iv ou po)

120-180 Jours post greffe

## Résultats:

Pas de différence d'incidence d'IFI pendant durée étude: **27 vs 28**

Moins d'IFI pendant la prophylaxie

Bras Itra 7% vs bras flu 15% (11 vs 22),  $p=0.035$

Aspergilloses: **11 (7%) vs 22 (15%),  $p=0.055$**

Pas d'avantage de survie

Davantage d'arrêt pour toxicité :

Bras Itra 36% vs bras Flu 16% ( $p<0.001$ )

**33/55 Décès par IFI = 60% (12/27 Posa vs 11/28 Flu)**

# Itraconazole

*Vardakas et al. Br J Haematol 2005; 131: 22-28*

Fluconazole versus itraconazole, méta-analyse, prophylaxie

**Résultats :**

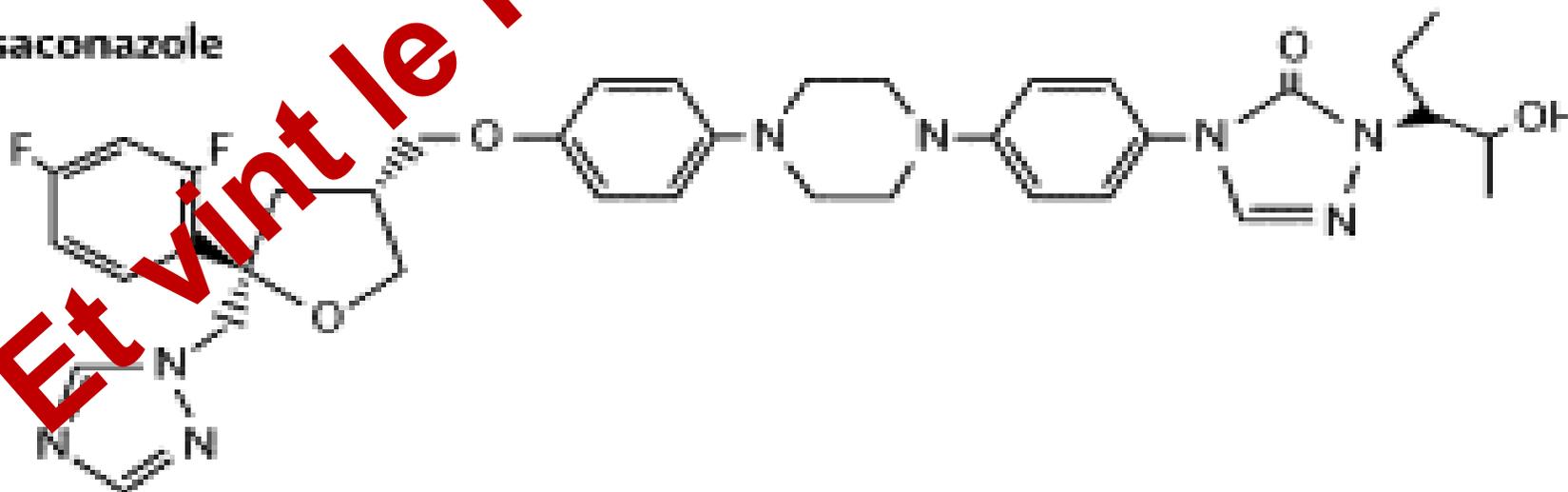
**Efficacité limitée de l'itraconazole suite à:**

- Sa mauvaise biodisponibilité
- Sa mauvaise tolérance (toxicité digestive)

Itraconazole



Posaconazole



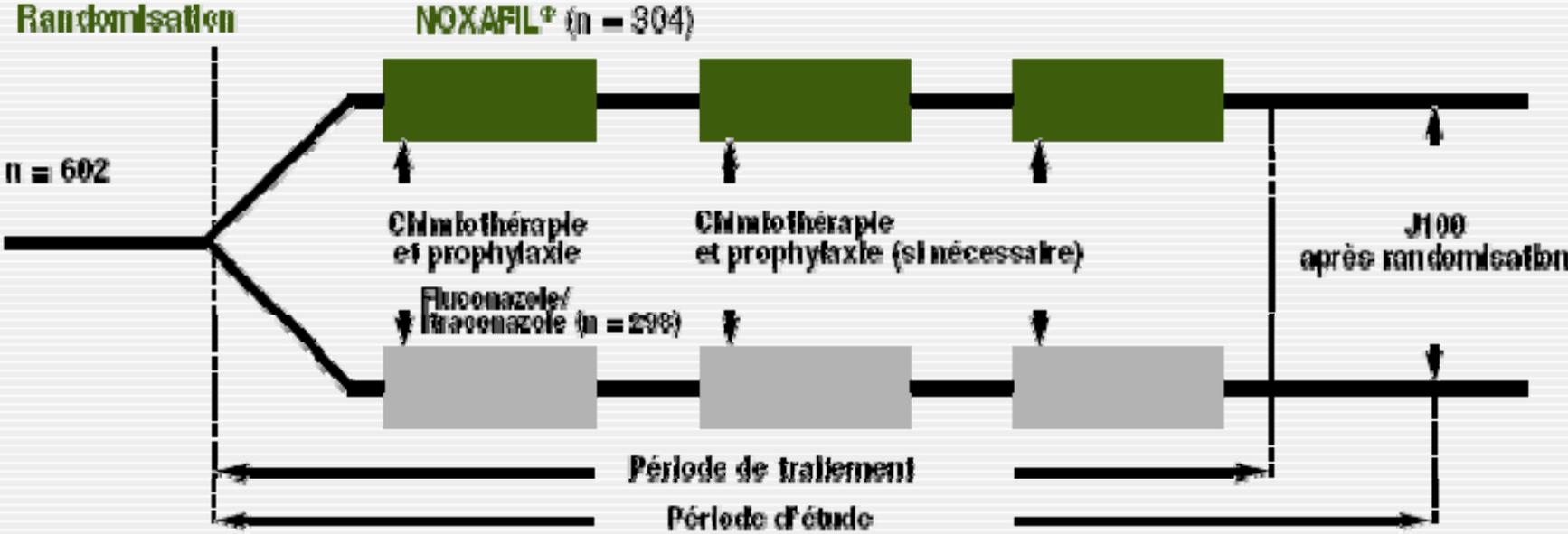
Et vint le Posaconazole!

**Posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia**

*Cornelly OA et al. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356 (4): 348-59*

- **Patients recevant une chimiothérapie intensive d'induction ou de consolidation :**
  - Soit pour une leucémie myéloïde aiguë (LAM)
  - Soit un syndrome myélodysplasique (SMD)

▪ **Critère principal : incidence d'IFI prouvées ou probables**

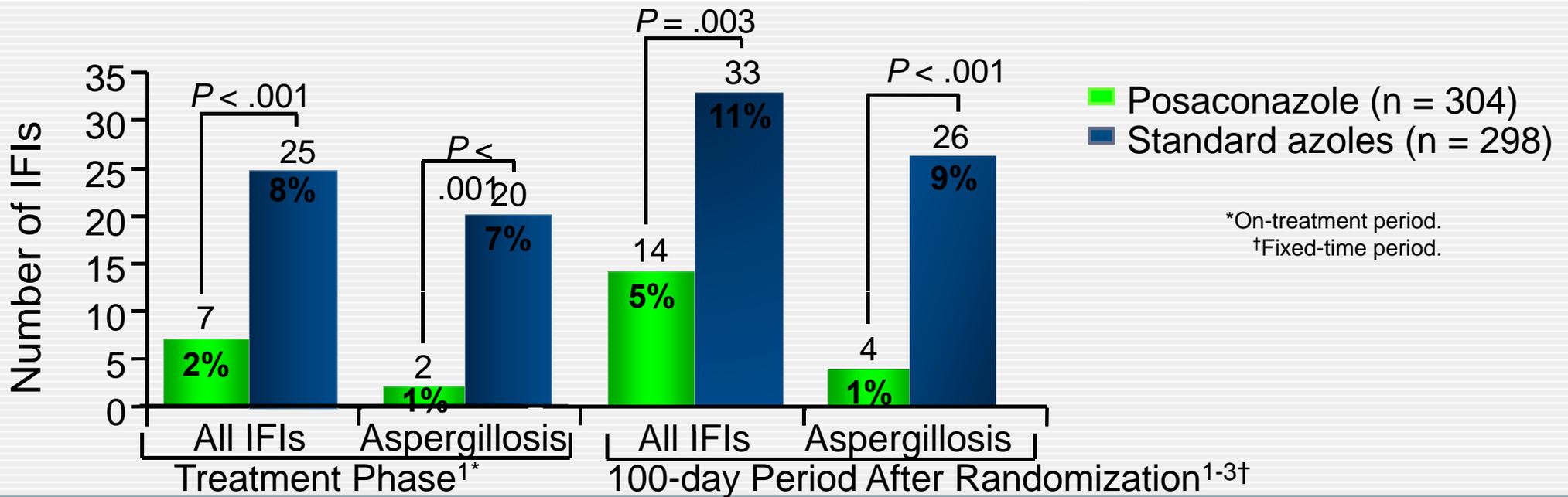


**LAM / MDS**  
**Posaco vs Fluco/Itra**

**Résultat 1 : baisse significative de l'incidence des IFI et des aspergilloses invasives**

Les agents pathogènes en cause retrouvés en dehors des *Aspergillus* spp étaient *Candida* spp, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii* et *Rhizopus*

	Flu (n=240)	Posa (n=304)	Itra (n=58)
32 IFI	19 (8%)	7 (2%)	6 (10%)
22 Asper Inv	15 (6%)	2 (1%)	5 (9%)
5 candidoses	2 (0.8%)	3 (1%)	-

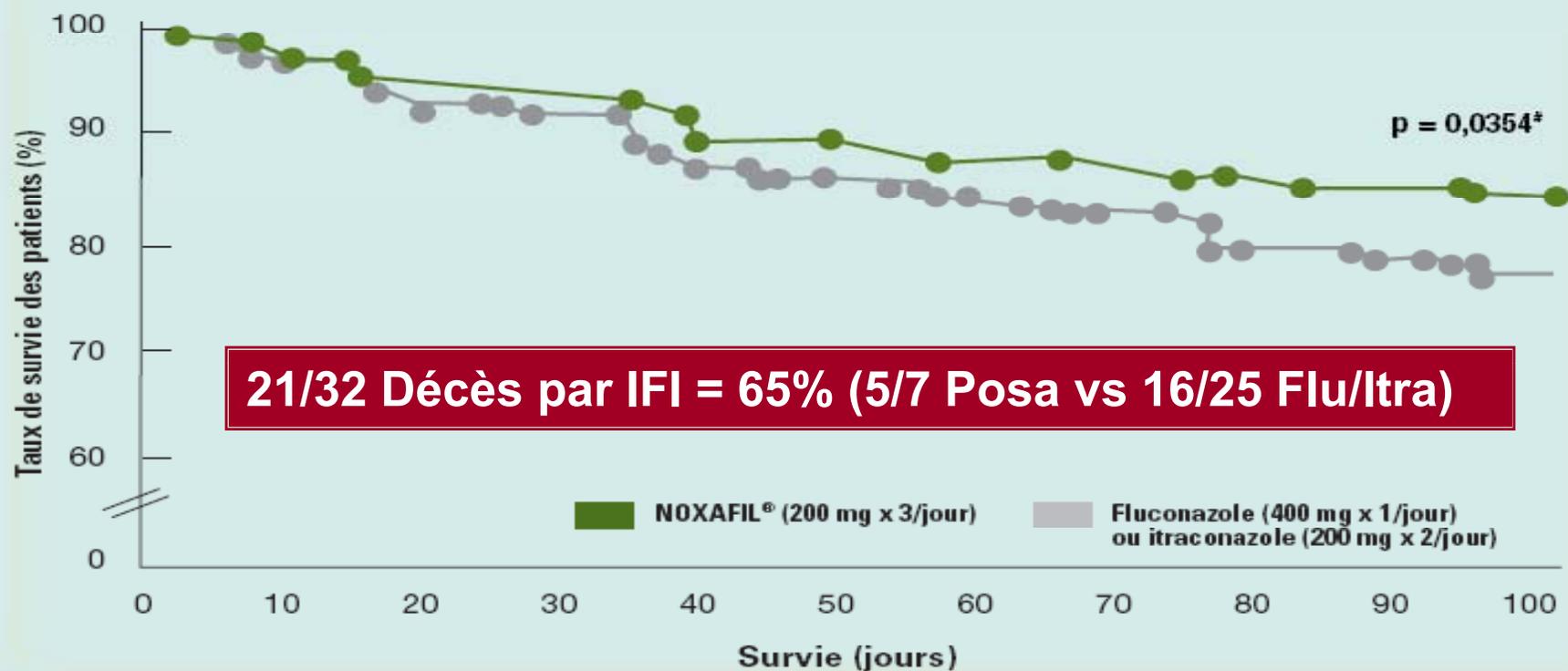


# LAM / MDS

## Posaco vs Fluco/Itra

### Résultat 2 : amélioration significative de la survie globale *versus* fluconazole ou itraconazole

Analyse Kaplan-Meier de la survie chez les patients traités en prophylaxie au cours des 100 jours après randomisation \*\*\*\*\*



# Log Rank

## **Mais:**

✓ Van Nieuwkoop & Van Dissel- *New Engl J Med* - May 24, 2007

**2 études :**

**Posaconazole vs fluconazole : 239 vs 240 patients**

**Posaconazole vs itraconazole : 65 vs 58 patients**

✓ Bcp de cas probables avec seulement une antigénémie positive dans le bras fluco/itra

**Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease**

*Ullmann AJ et al. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356 (4):335-47*

- Patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte
- **Critère principal** : incidence d'IFI prouvées ou probables évaluée à 16 semaines après la randomisation dans la population en ITT



Période de traitement : période comprise entre la 1<sup>ère</sup> et la dernière prise du médicament étudié + 7 jours

Période d'étude : période comprise entre la randomisation et J112

# Allogreffe GVH

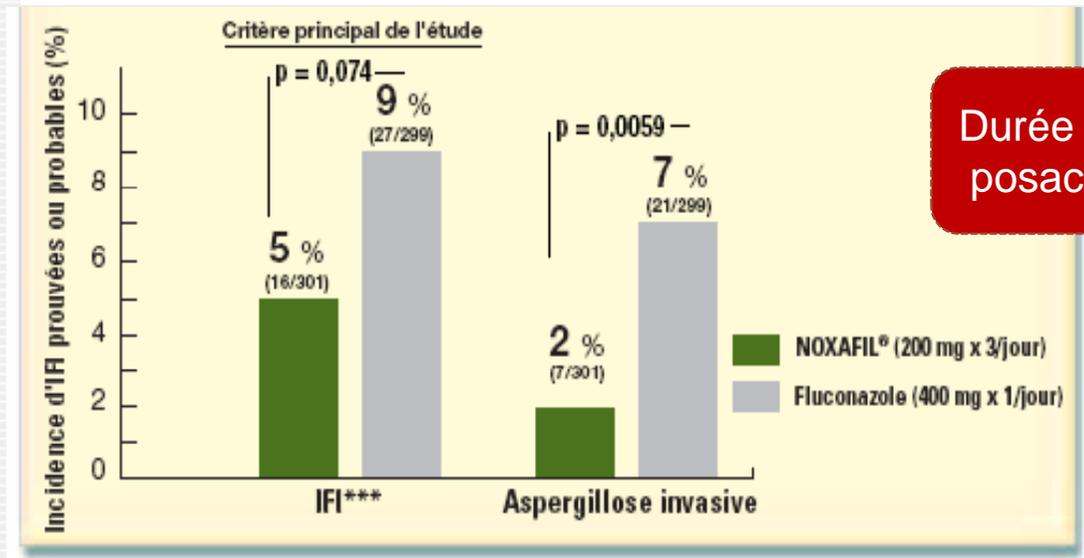
## Posaco vs Fluco

### Résultat 1 : baisse des aspergilloses invasives pendant la période de l'étude (J112 après randomisation)

Les agents pathogènes en cause retrouvés en dehors des *Aspergillus* spp étaient *Candida* spp, *Rhizomucor* spp, *Scedosporium prolificans*, *Pseudallescheria boydii* et *Trichosporon beigeli*

	Posa (n=301)	Fluco (n=299)
<b>43 IFI</b>	<b>16 (5.3%)</b>	<b>27 (9%)</b>
<b>28 Asper Inv</b>	<b>7 (2.3%)</b>	<b>21 (7%)</b>
<b>8 candidoses</b>	<b>4 (1.3%)</b>	<b>4 (1.3%)</b>
<b>6 autres filamenteux</b>	<b>4 (1.3%)</b>	<b>2 (0.7%)</b>

MAIS résultat 2 : pas de diminution de mortalité globale !!!



Durée médiane posaco= 111 J

## **Mais:**

**16/43 Décès par IFI = 37% (4/16 Posa vs 12/27 Flu)**

- ✓ **Prophylaxie ou traitement pré-emptif:**
  - **Posa: Baseline GM (+) : 21 (7%); IFI 2 (10%)**
  - **Flu: Baseline GM (+) : 30 (10%); IFI 7 (23%)**
  
- ✓ **Mortalité globale non réduite**
  
- ✓ **Taux d'échec clinique identique dans les 2 groupes**

# Voriconazole

- **Essai, Prospectif, Randomisé, en double aveugle**

**V=305 vs F=295 patients**

**Durée d 0 → d + 100/+180; GVH**

- **Résultats**

- Prouvées / Prob / Possibles IFI : **22 (7,3 %) vs 33 (11,2 %), p=0,12**
- 36 IFI documentées sur 55 : **14 (4,6%) vs 24 (8,1%) p=ns**
- 26 aspergilloses: **9 (3%) vs 17 (5,8%) p=0.09; 5 zygomycoses (1 vs 3)**

## **Mais**

- **Survie sans infection fongique à 6 mois Vori = 78,2 %, Fluco = 74,9 %**
- **Survie globale identique: Vori 81,2 % vs Fluco 80,0 % à J180**

**Décès « fongiques » = 25% à 6 mois**

# Voriconazole

- **Essai, Prospectif, Randomisé, ouvert**

489 pts allogreffés: V=234 / I=255

Durée d 0 → d + 100/+180 GVH

- **Résultats:**

- Succès prophylaxie: V=115 (49.1%) vs I=88 (34.5%);  $P=0.0004$

- 9 IFI: 3 (dont 1 Aspergilloses) bras Vorico  
6 (dont 5 aspergilloses) bras Itra

- Survie à J100 : V=219 (94%) vs I=240 (94%)

- Durée médiane prophylaxie: V= 97 jours vs I= 68 jours;  $p=0.0014$

- **donc : Efficacité similaire entre V et F**

# Micafungin

- Étude randomisée en double aveugle, de non inferiorité
- n=882; micafungin 50mg iv/j vs fluco 400mg/j iv
- Prophylaxie durant la période de neutropénie
- **Résultats:**
  - Succès du traitement: 80% M vs 73.5% F

	Mica (n=425)	Fluco(n=457)	P
18 IFI	7(1.6%)	11 (2.4%)	-
8 Aspergilloses	1	7	0.07
6 candidoses	4	2	-
4 autres	2	2	-

- **Mais :**
  - Durée non optimale
  - Incidence IFI faible
  - Patients faibles risques
  - IFI possibles?

**3/18 Décès par IFI documentées**

# Caspofungin

- **Étude ouverte randomisée**
- **192 Pts = 86 Itra vs 106 Caspo**
- **Caspofungine =50 mg/j; Itraconazole= 200mg/j**
- **Med : 21 j (1-38)**
- **Résultats:**
  - **Succés: 55 (52%) Caspo vs 44 (52%) ITRA**

	Caspov (n=106)	Itra(n=86)	P
12 IFI	7(6%)	5 (6%)	-
3 Aspergilloses	2	1	-
6 candidoses	2	4	-
3 autres	3	0	-

**6/14 Décès par IFI**

# Ambisome en aérosol

- **Étude uni-centrique randomisée en double aveule**
- Amphotéricine B liposomale en aérosol avec Fluconazole (N=139) versus Placebo (N=132)
- Ambisome 10mg x2 /jour + Fluco??? Si PNN<300/MM3
- **Résultats:**
  - Incidence IFI
    - ITT = 6/139 vs 18/13  $p=0.005$
    - *Sous traitement 2/139 vs 13/13  $p=0.007$*
    - *Une seul IFI non aspergillaire*

**1 Décès par IFI à J28**

# Prophylaxie primaire – Neutropénie et GvHD

## ECIL 2009

Agent antifongique	Neutropénie	GvHD
Fluconazole	A I	C I
Voriconazole	A I provisoire	A I provisoire
Itraconazole	B I	B I
Association AmB lip aérosol + Fluconazole	B II	Données insuffisantes
Micafungine	C I	Pas de données
Polyènes IV	C I	C I
Posaconazole	Pas de données	A I

# Prophylaxie primaire – Leucémie aiguë

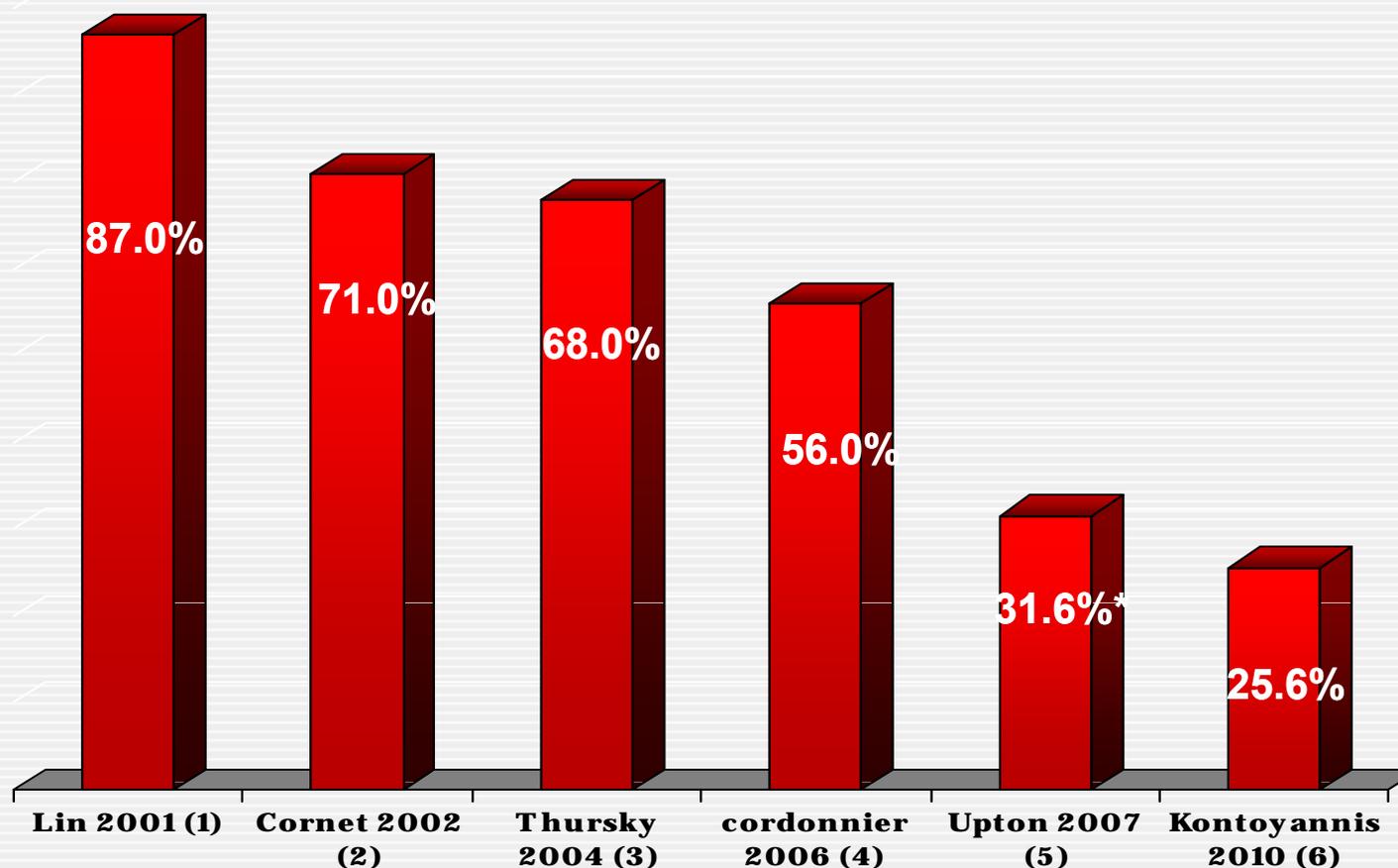
## ECIL 2009

Agent antifongique	LA
Posaconazole	A I
Association AmB lip aérosol + Fluconazole	B I
Fluconazole	C I
Itraconazole (susp. buvable)	C I
Polyènes IV	C I
AmB Deoxycholate	D I
Candines IV	Données insuffisantes

**Efficacités=  
des données solides mais discutables**

**3- Le pronostic est-il modifié?**

# Amélioration du pronostic des AI chez les patients allogreffés



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. Kontoyannis et al. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1091-1099

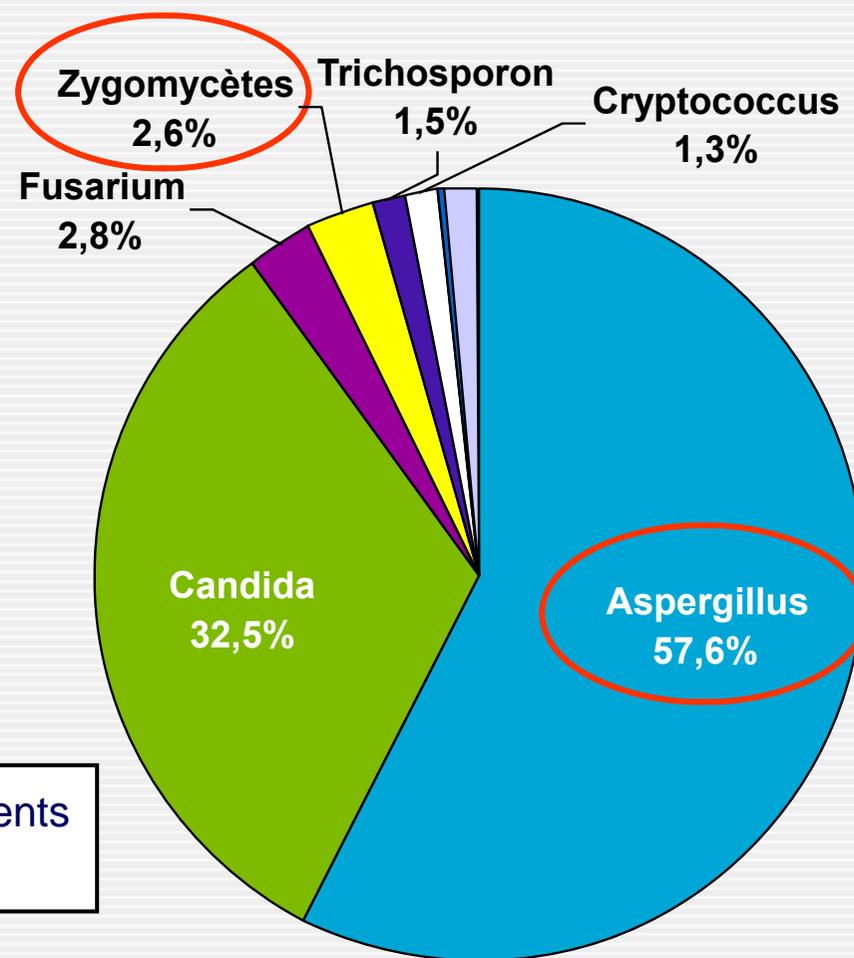
Ces études rapportent des taux de Mortalité brute ou de mortalité attribuable. \*Taux de Mortalité brute à 4 mois après le diagnostic d'IA.

# Incidence des IFI et Mortalité : patients LAM

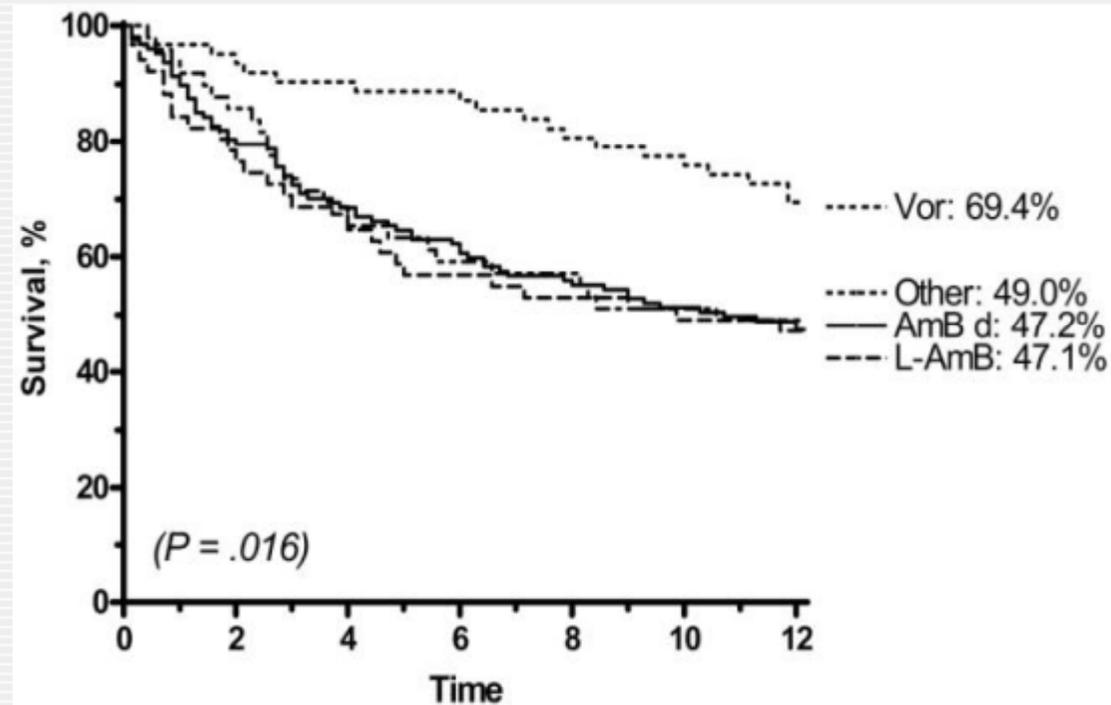
## IFIs chez les patients d'onco-hématologie

- Étude rétrospective de >3000 AML cas (1999-2003)
- Critères EORTC/MSG
  - Critères incluant seulement les cas prouvés ou probables (histologie ou microbiologie)
- Incidence IFI = 12.3%
  - Mortalité = 36.8%

11 802 patients  
538 IFIs



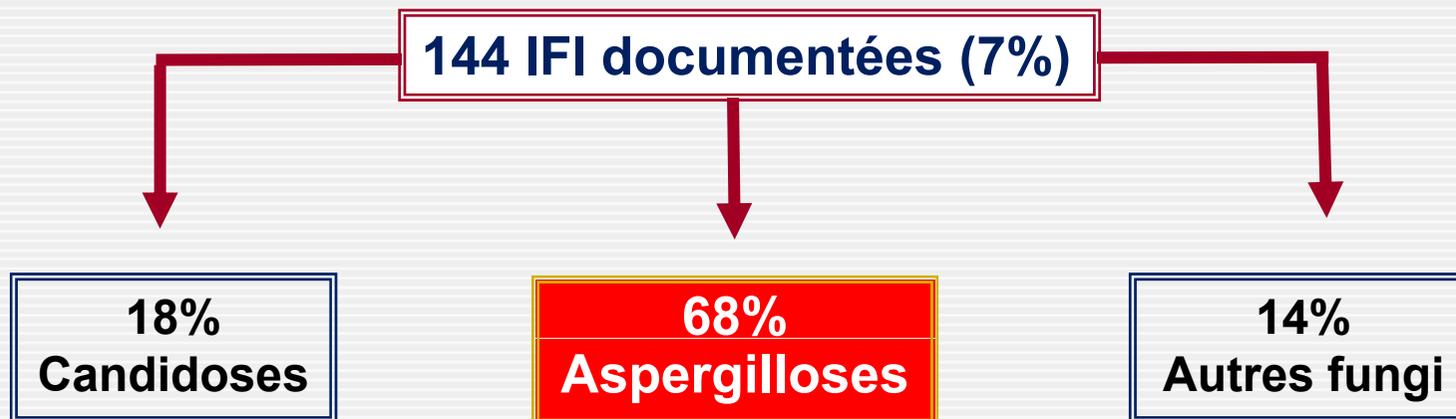
# Amélioration du pronostic des AI chez les patients LAM



Nivoix et al. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1176-1184.

## 2101 Patients à risque IFI sous prophylaxie antifongique

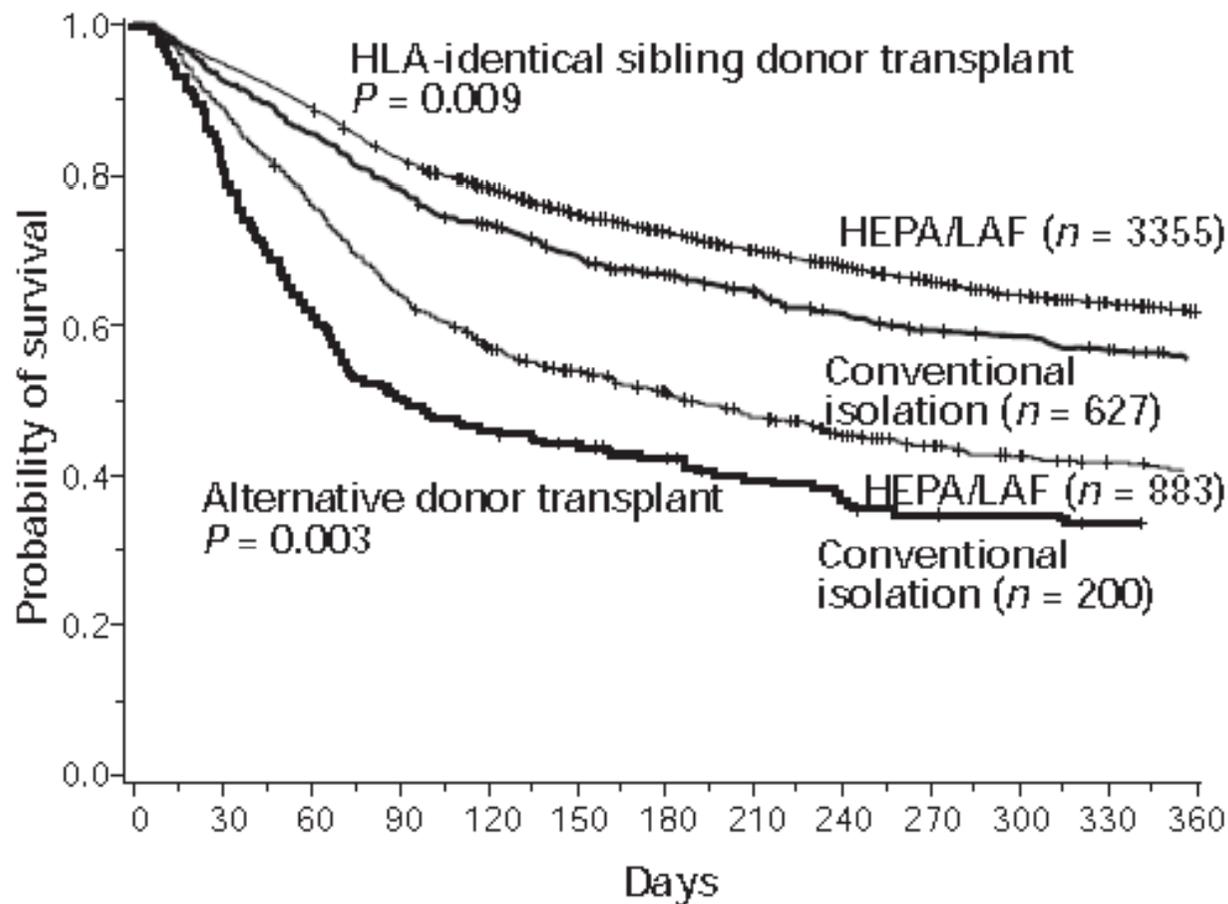
Posaco	Itraco	Fluco	Vorico
IFI : 2% - 5% AI : 1% - 2.3%	IFI : 10%- 18% AI : 5% - 9%	IFI : 8%- 19% AI : 5% - 11%	IFI : 7%-11% AI : 2.3%



Décès par IFI ~ 50%

## **4- Importance des conditions d'hospitalisation?**

# Etude posaconazole: Aucune information sur la protection des patients



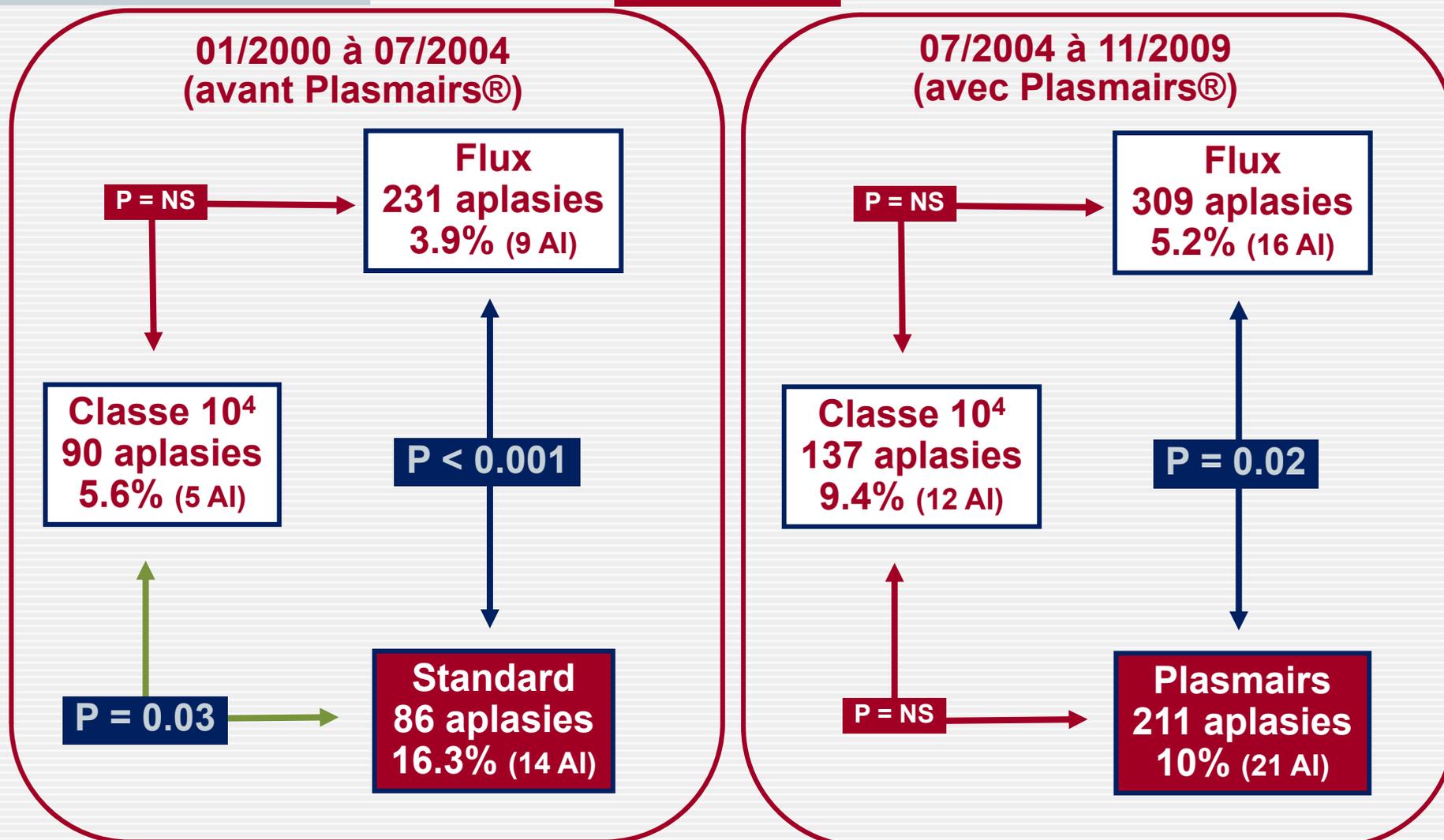
5065 patients allogreffés de 1988 à 1992

Passweg et al, BMT 1998; 21, 1231-1238

# Impact du traitement de l'air : Leucémies aigues (haut risque AI)

Diapositives D.CAILLOT

CHU Dijon



Les conditions d'hospitalisation modifient le risque aspergillaire

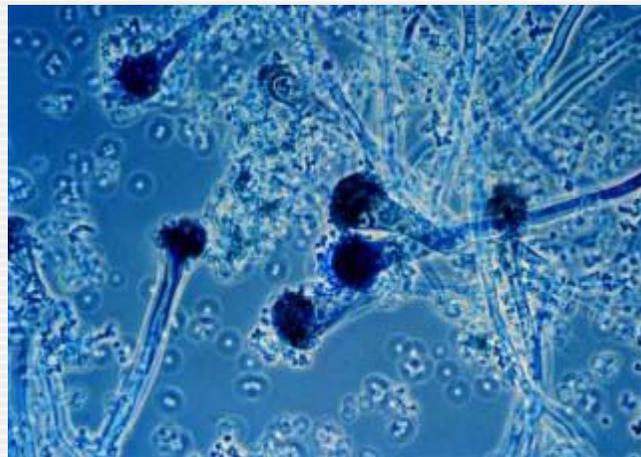
## **5- Risque de sélections et de Résistance**

# Emergences d'espèces résistantes : Resistances naturelles et moins classiques

- *A.ustus*: R.Azolés
- *A.nidulans*: R.Azolés
- *A.lentulus*: R.Ampho B, vorico, caspo



*Balajee SA et al Eukaryot cell 2005*  
*Hong SB et al Mycologia 2005*



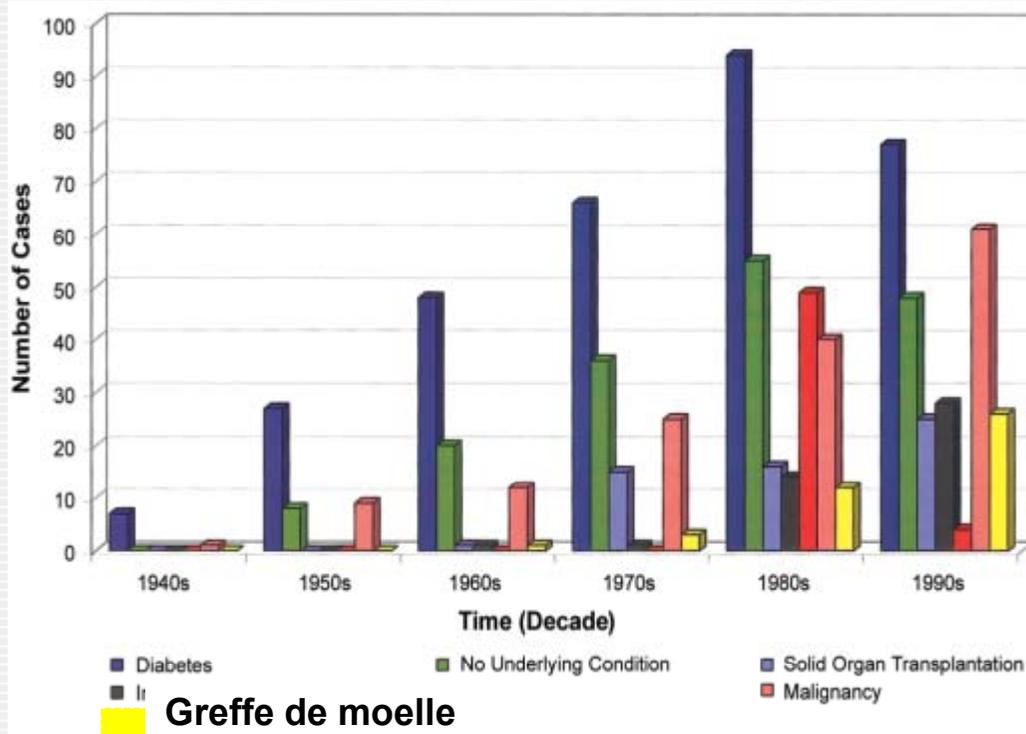
# Zygomycoses

- Incidence des Zygomycoses depuis 1940 aux US

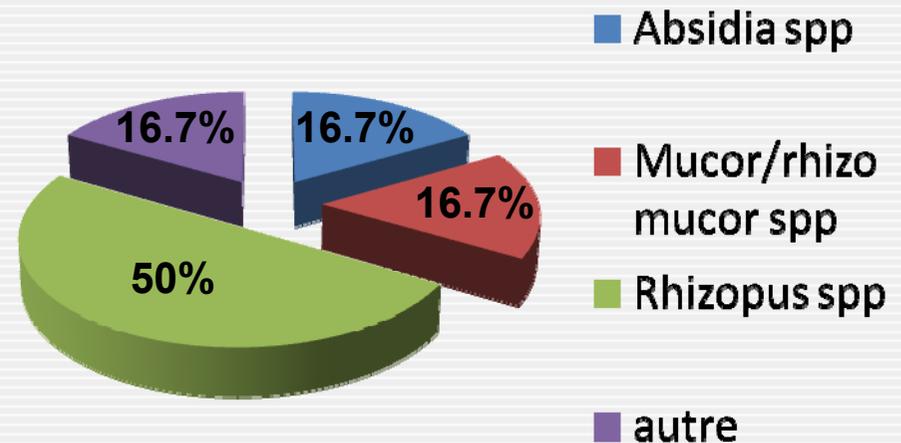
- Roden et al., 2005 *Clinical Infectious Diseases* 41:634–53

- Incidence Zygomycoses chez 173 allogreffés: 2004-2007

- Neofytos et al., 2009 *CID* 48:265-73

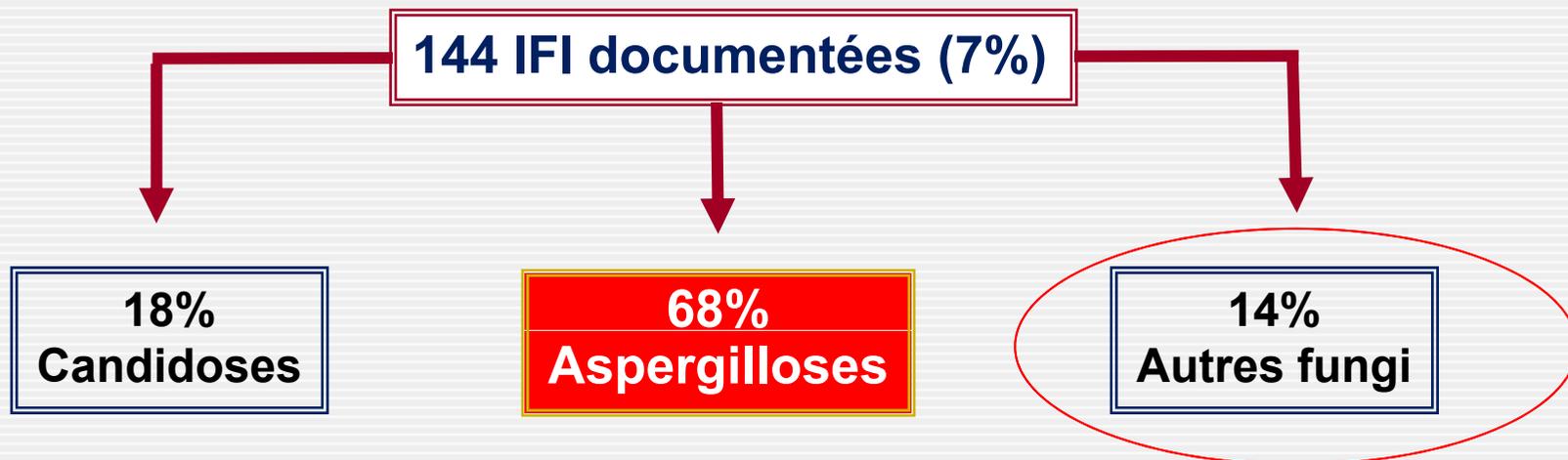


% Zygomycoses = 7%



## 2101 Patients à risque IFI sous prophylaxie antifongique

Posaco	Itraco	Fluco	Vorico
IFI : 2% - 5% AI : 1% - 2.3%	IFI : 10%- 18% AI : 5% - 9%	IFI : 8%- 19% AI : 5% - 11%	IFI : 7%-11% AI : 2.3%



# Emergences d'espèces résistantes : Résistances inattendues

***A. fumigatus* : Résistance Itraconazole et multi azoles**

*Verweij PE et al: N Engl J Med 2007*

***Mucor circinelloides* : Sensibilité diminuée Caspo?(allogreffe)**

*Khan et al. J Clin Microbiol 2009; 47: 1244-1248*

***C. glabrata* : Résistance Voriconazole (allogreffe)**

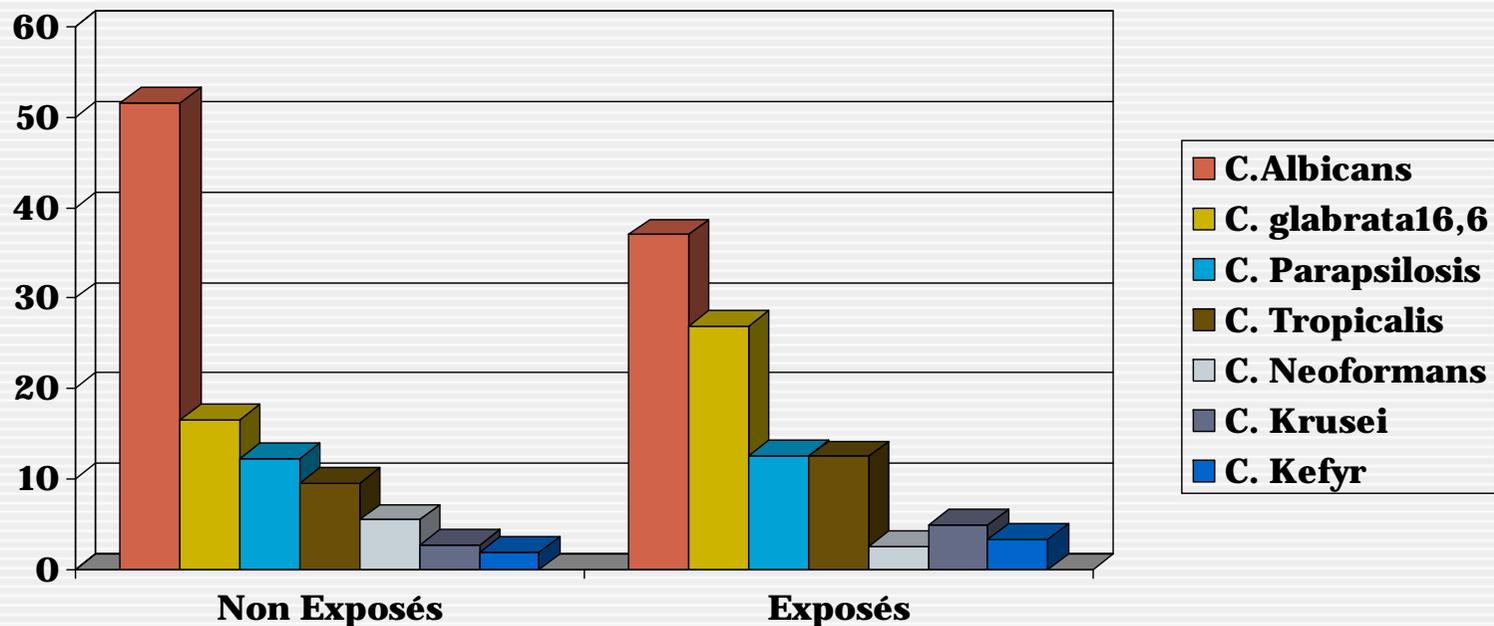
*Imhof A et al: Clin Infect Dis 2004*

... « after the widespread use of fluconazole and voriconazole as prophylaxis and antifungal treatment, an increase in the risk of infections with resistant fungi »...

**N Engl J Med – May 24, 2007 Weiler & Bellmann**

# Role de l'exposition préalable aux antifongiques chez des patients à haut risque IFI.

1- Exposition au Fluconazole: IFI patients pré-exposés à Fluco (30 jours)  
Risque levures Fluco-R ( $p = 0.003$ )



2- Exposition à la caspofungine: IFI patients pré-exposés à Caspo (30 jours)  
Risque diminution sensibilité ( $p = 0.001$ )

# Impact microbiologique de la prophylaxie

Sous étude Cornely et al: Posaco vs Itra/Fluco

- **Cultures *C.Albicans*** ↓ avec les 3 azoles avec le temps
- ***C.Glabrata*** ↑ x2 avec posaco; x4 avec Itra
- ↓ sensibilité ***C.Glabrata*** identique dans les 3 bras
- ↑ x4 des CMI pour les patients colonisés par ***C.Glabrata***

## **6- Interactions Médicamenteuse**

# Interaction médicamenteuse

*Brüggemann et al, CID 2009; 48 (15 may)*

**Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other co-administered agents**

- **leurs Concentrations sont diminuées:**

Antiacides, phénytoïne et autres convulsivants, rifampicine, sirolimus, ...

- **leurs Concentrations sont augmentées:**

Oméprazole (vorico x1.5), inhibiteurs de protéases

- **Ils augmentent les concentrations**

Cyclosporine, hypoglycémifiants, warfarine, Atazanavir, CsA, tacrolimus, midazolam...

<b>Interaction</b>	<b>Drugs</b>	<b>Recommendation</b>
Posaconazole exposure reduced	Phenytoin, cimetidine	Avoid concomitant use unless benefit outweighs risks
Exposure of concomitant drug increased	<b>Tacrolimus</b> Cyclosporine, midazolam	<b>Decrease Tac dose to 1/3</b> Frequent monitoring for adverse effects and dose adjustment
Two-way interactions	Rifabutin	Avoid concomitant use unless benefit outweighs risks; if coadministered, frequent monitoring for adverse effects and dose adjustment of rifa.
None	Antacid, glipizide, zidovudine, lamivudine, indinavir, ritonavir, caffeine	No dose adjustments required

**Andres et al. AAC, Jan. 2009, p. 24–34**

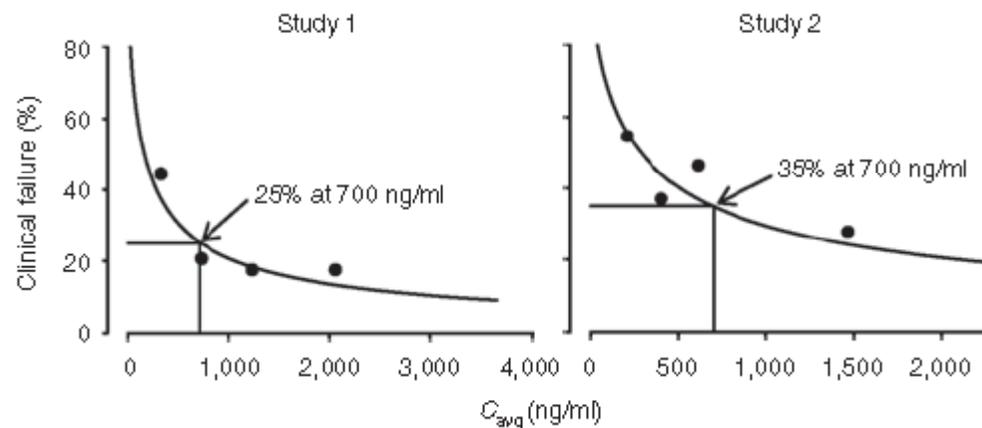
**7- Et avec la mucite ! Quel absorption?**

# Relation Concentration-Efficacité

Jang et al. Clin Pharmacol Ther. 2010 Jul;88(1):115-9

- **Demi-vie 35h  $\Rightarrow$  équilibre atteint à 7 jours**  
**(Posaconazole) application no. 022003. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s))**

Quartile	Study 1 (N = 252) <sup>a</sup>		Study 2 (N = 215) <sup>a</sup>	
	Posaconazole $C_{avg}$ (ng/ml) <sup>b</sup>	Clinical failure rate	Posaconazole $C_{avg}$ (ng/ml) <sup>b</sup>	Clinical failure rate
1st Q	21.5–557 (289)	44% (28/63)	89.65–322 (206)	55% (29/53)
2nd Q	557–915 (736)	21% (13/63)	322–490 (406)	37% (20/54)
3rd Q	915–1,563 (1,239)	18% (11/63)	490–733.5 (612)	46% (25/54)
4th Q	1,563–3,650 (2,607)	18% (11/63)	733.5–2,200 (1,467)	28% (15/54)



# Dosages Posaconazole

Krishna G *et al.* *Pharmacotherapy.* 2007; 27 : 1627-36

**Allo  
Grefe  
GVH**

**Table 2.** Incidence of Proven/Probable IFIs between those patients whose POS  $C_{avg}$  was  $\leq 700$  ng/mL and those patients whose POS  $C_{avg}$  was  $> 700$  ng/mL (Study C98316).

$C_{avg}$ (ng/mL)	$\leq 700$ ng/mL (N=92)	$> 700$ ng/mL (N=160)
Incidence of Prove/Probable IFIs	6.52% (6/92)	1.88% (3/160)
Incidence of Aspergillosis	4.35% (4/92)	0.63% (1/160)

} P = 0.04

**LAM  
MDS**

**Table 3.** Incidence of Proven/Probable IFIs between those patients whose  $C_{avg}$  was  $\leq 700$  ng/mL and those patients whose  $C_{avg}$  was  $> 700$  ng/mL (Study P01899).

$C_{avg}$ (ng/mL)	$\leq 700$ ng/mL (N=155)	$> 700$ ng/mL (N=60)
Incidence of Prove/Probable IFIs	3.87% (6/155)	0% (0/60)

P = NS

**MAIS Walsh Posaco curatif: seuil 1250 ng/ml???**

# Dosages du Voriconazole

**A Pascual et al.**  
**Clin Infect Dis. 2008; 46 : 201-11.**

52 Patients (60% LA)  
Vori : de < 1mg à > 5.5mg/l

Vori < 1 mg/l  
6/13 échecs

P = 0.02

Vori > 1 mg/l  
5/39 échecs

Tx < 5.5 mg/l  
0/36  
Neurotox

P = 0.002

Tx > 5.5 mg/l  
5/16  
Neurotox

**Objectifs**  
- 1 à 5 mg/l la 1ère sem.  
- Voie iv > po

**S Trifilio et al.**  
**BMT. 2007; 40 : 451-6.**

71 Patients (Allo CSH)  
Vorico prophylactique  
(400mg/j - 195 j)

10 IFI  
(14%)

Vori < 2 mg/l  
6/43 Candidoses

P = 0.06

Vori > 2 mg/l  
0/24 Candidose

1 Zygomycose

3 Zygomycoses

0 Aspergillose  
4/10 décès

**8- Et que faire en cas d'IFI?**

- **Pas de recommandations claires en cas d'échec de prophylaxie par Posaconazole**
- **Empirique ? Probablement non**
- **Préemptif!!!**

# 9- Coût

# CRISE ECONOMIQUE

NOUVELOBS.COM | 10.06.2009 | 11:51

**Le déficit de la sécurité sociale pire que prévu**

**Il devrait se situer cette année entre 20 et 21,3 milliards d'euros en 2009, soit le double du déficit prévu dans le budget voté à l'automne.**

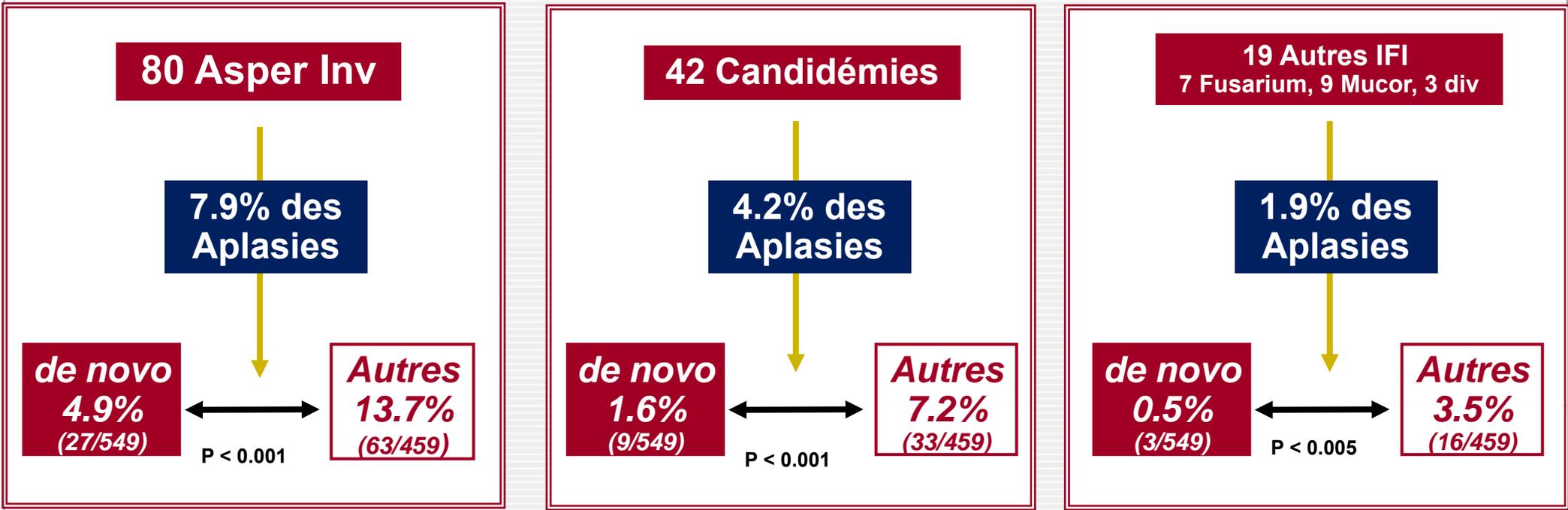
**10- Et les patients de la vraie vie??**

# 2000 - 2009 : Hémato/CHU Dijon : Pas de prophylaxie spécifique

549 Pts consécutifs (130 LAL + 419 LAM)  
1008 Aplasies > 10 j (233 LAL + 775 LAM)



**141 IFI**



**Littérature : 2101 Patients *de novo* à risque IFI sous prophylaxie antifongique**

**Posaco**

**IFI : 2% - 5%  
AI : 1% - 2.3%**

**Itraco**

**IFI : 10%- 18%  
AI : 5% - 9%**

**Fluco**

**IFI : 8%- 19%  
AI : 5% - 11%**

**Vorico**

**IFI : 7%-11%  
AI : 2.3%**

**68% Aspergilloses - 18% Candidoses - 14% Autres fungi**

**1008 Aplasies  
à risque IFI  
Dijon  
(pas de prophylaxie)**

**549 Patients *de novo***

**IFI : 7%  
AI : 5%**

**69% Aspergilloses  
23% Candidoses  
8% Autres fungi**

**459 Aplasies *autres***

**IFI : 24%  
AI : 14%**

**57% Aspergilloses  
30% Candidoses  
13% Autres fungi**

## **Risque variable en fonction :**

- **Du type de pathologie:** LLC, LAM, LNH, Myélome...
- **Du type de conditionnement:** Mini/maxi
- **Du type de traitement:** Analogues des purines, Mab-campath, anti-CD33
- **Antécédents**

## **Au total**

- **Contre la Prophylaxie? pas vraiment car**
  - **Efficacité prouvée**
  - **Toxicité acceptable**
- **Mais risque de sélection préoccupant**
- **La meilleur prophylaxie probablement posaco**
- **Donc:**
  - **Connaître notre population de patients (facteurs de risque et épidémiologie). Cela peut changer!**
  - **Problème taux sériques protecteurs ?**
  - **Importance du diagnostic**
  - **Arrêt de l'empirique sous prophylaxie**

**“Ounce of prevention is worth a pound of cure”  
only when you know the true price**

- **Ne rien laisser s'interposer sur la voie du traitement optimal ou le plus énergique de la maladie sous-jacente, y compris une infection fongique**

