

Infections fongiques invasives survenant sous prophylaxie primaire par posaconazole en hématologie



**N. Lerolle¹, E. Raffoux², G. Socié², S. Touratier³, S. Bretagne⁴,
J.-M. Molina¹ et M. Lafaurie¹**

1) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales 2) Services d'hématologie et de greffe de moelle
3) Pharmacie 4) Laboratoire de Mycologie et Parasitologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.

Introduction



■ Le contexte

- Posaconazole (PSC) recommandé en prophylaxie primaire chez les patients à haut risque d'IFI (infection fongique invasive) en hématologie
- Conséquences ?
- Problématique de l'absorption : dosage plasmatique

■ Objectifs de l'étude

- Incidence des IFI sous PSC
- Description des IFI
- Facteurs de risque

■ Type d'étude

- Rétrospective
- Monocentrique
- De 2007 à 2010

Patients et méthodes



■ Critères d'inclusion

- PSC en prophylaxie primaire ≥ 7 jours
- Chez adulte avec leucémie aiguë (LA), réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) > allogreffe de moelle, myélodysplasie

■ Méthodologie

- Cas identifiés via fichiers de pharmacie et PMSI
- Cas revus -> IFI certaine ou probable retenues (EORTC/MSG)
- Description des patients, du terrain, des IFI, des dosages plasmatiques (1^{er} dosage réalisé \geq J5 de PSC)
- Statistique : modèle de Poisson

Résultats (1)



Patients traités par PSC, n = 354

Patients exclus de l'analyse, n = 84

PSC = prophylaxie primaire, n = 270

Raisons de l'exclusion:

PSC = traitement curatif, n = 44

PSC < 7jours, n = 29

PSC = prophylaxie secondaire, n = 2

Autre pathologie sous-jacente que LA, GVHD ou myélodysplasie, n=9

Suspicion d'IFI, n = 40

Raisons de l'exclusion:

PSC arrêté > 15jours avant l'IFI, n = 20

Pas d'IFI, n = 6 ; IFI possible, n=4

Données manquantes, n = 1

IFI prouvée au probable, n = 9

Pas d'IFI retenue, n = 31

Résultats (2)



- Densité d'incidence
 - 1,68 cas pour 100 personnes-mois (95% IC 0,81-3,03)
- IFI observées (n=9, 8 LA ou aplasie médullaire, 1 GVHD)
 - Candidémies à *Candida glabrata*, n=2
 - Aspergilloses invasives, n=3
 - Fusarioses disséminées, n=2
 - Mucormycoses pulmonaires, n=2
 - 4/5 avec antifongogramme : CMI PSC élevée
- Pronostic : 7 décès, dont 3 directement liés à l'IFI.

Résultats (3)



Caracteristiques des patients sous PSC	Tous n=270	IFI n=9	Sans IFI n=261
Age, moyenne (SD) années	48.6 (14.5)	45.9 (15.3)	48.7 (14.5)
Femmes, nb. (%)	122 (45.2)	4 (44)	118 (45.2)
Pathologie, nb. (%)			
LA	168 (62.2)	8 (89)	160 (61.3)
GVHD suite à allogreffe de moelle	96 (35.6)	1 (11)	95 (36.4)
Nb. de patients chez qui ≥ 1 CCP réalisé, nb. (%)	148 (54.8)	7 (78)	141 (54)
1er CCP, médiane (IQR) $\mu\text{g/ml}$	0.57 (0.32-0.86)	0.35 (0.18-0.54)	0.60 (0.34-0.88)
1er CCP $< 0.3 \mu\text{g/ml}$, nb. (%)	31 (20.9)	3 (43)	28 (19.9)
1er CCP ≥ 0.3 et $< 0.5 \mu\text{g/ml}$, nb. (%)	35 (23.6)	2 (29)	33 (23.4)

PSC posaconazole, IFI infection fongique invasive, LA leucémie aiguë, GVHD graft versus host disease, CCP concentration plasmatique en PSC

Résultats (4)



Analyse des facteurs de risques, RR (95% CI)	Evaluation	P
Age, années	0.99 (0.95 to 1.04)	0.76
Sexe	0.72 (0.19 to 2.68)	0.62
GVHD vs LA	0.13 (0.02 to 1.07)	0.06
Catégories des 1ers CCP		
≥0.5µg/ml	1	(référence)
≥0.3µg/ml et <0.5µg/ml	3.80 (0.54 to 27.0)	0.18
<0.3µg/ml	7.90 (1.32 to 47)	0.024

RR risque relatif, GVHD graft versus host disease, LA leucémie aiguë, CCP concentration plasmatique en PSC

Conclusion



- IFI sous PSC rares mais potentiellement sévères.
- Espèces observées souvent « atypiques » et résistantes au PSC.
- Seul FDR identifié : CCP $<0.3\mu\text{g/ml}$
- DONC intérêt d'un monitoring thérapeutique strict, et du développement de nouvelles galéniques du PSC.

Merci pour
votre attention

Merci à tous ceux qui
ont contribué à ce travail