




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Article original

## Le posaconazole (P) utilisé en prophylaxie dans un service d'hémo-oncologie : une étude rétrospective

### *Prophylaxis use of posaconazole (P) in an hemato-oncology unit: A retrospective study*

N. Selvy, M. Villiet\*, S. Hansel-Esteller

Service de pharmacie, CHRU de Montpellier, hôpital Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

#### INFO ARTICLE

##### Historique de l'article :

Reçu le 2 juillet 2009

Accepté le 12 juillet 2009

Disponible sur Internet le 27 octobre 2009

##### Keywords :

Posaconazole

Prophylactic antifungal

Therapeutical dosage

Invasive fungal infections

Neutropenia

#### RÉSUMÉ

**Objectif de l'étude.** – Le taux de mortalité par infections fongiques chez les patients leucémiques peut atteindre 70 %. La prophylaxie antifongique par posaconazole (P) est utilisée durant les épisodes sévères et prolongés de neutropénie suite aux chimiothérapies chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), de syndrome myélodysplasique et en postautogreffe.

**Patients et méthodes.** – Nous avons réalisé une étude rétrospective pour évaluer l'efficacité du P. La posologie en prophylaxie orale est de 200 mg toutes les huit heures. Elle débute avant la neutropénie présumée. L'échec du traitement est défini par l'apparition d'infections fongiques invasives (IFI) prouvées/probables, l'administration d'un autre antifongique pour une suspicion IFI ou pour une alimentation orale impossible et apparition d'effet indésirable. L'objectif est de noter l'incidence des IFI prouvées/probables.

**Résultats.** – Nous avons inclus 22 patients dont 86 % souffraient d'une LAM. P est prescrit dans la prophylaxie des IFI durant les épisodes de neutropénies postchimiothérapie (72 %) ou postgreffe autologue (28 %). Il est initié sept jours avant celle-ci (50 % des cas). La durée moyenne de traitement est 18 jours. Un patient sur trois présente une colonisation fongique (43 % de *Candida albicans*). Esomeprazole (E) est associé dans 70 % des cas. La prophylaxie par P échoue dans 50 % des cas. Les causes d'échec sont : IFI prouvée ( $n = 1$ ), IFI suspectée/possible ( $n = 5$ ) et impossibilité de déglutir ( $n = 5$ ).

**Conclusion.** – La prophylaxie par P semble être efficace chez ces patients à hauts risques. Une initiation tardive du P, une résorption difficile et une association avec E, ont une importance dans le succès du traitement. Il serait intéressant d'optimiser le traitement par P avec un dosage plasmatique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

**Objective of this study.** – The mortality level of leucemic patient's fungal infections can reach 70 %. Antifungal prophylaxis posaconazole (P) is used during severe and prolonged neutropenia resulting from chemotherapy for acute myelogenous leukemia (AML), myelodysplastic syndrome and after autologous transplant.

**Patients and methods.** – We realized a retrospective study in order to assess the efficiency of P. Oral prophylaxy dosage is 200 mg every eight hours to beginning before presumed neutropenia. Treatment failure was defined as the occurrence of proven/probable invasive fungal infections (IFI), receipt of any other systemic antifungal agent for suspected IFI or for impossible swallowing and the occurrence of adverse event. The objective is to note down the incidence of proven/probable IFI prevented by P.

**Results.** – We included 22 patients of whom 86 % suffered from AML. P was prescribed in IFI prophylaxies during prolonged and severe neutropenia postchemotherapy (72 %) or postautologous transplant (28 %) and initiated 7 days before neutropenia (50 % of cases). The mean treatment period was 18 days. Colonization occurred in one third of patients (43 % of *Candida albicans*). Esomeprazole (E) 40 mg was associated in 64 % of cases. P prophylaxis failed in 50 % of cases. Proven/probable IFI occurred in one case. Different failure causes were: suspected or possible IFI ( $n = 5$ ) and impossible swallowing ( $n = 5$ ).

##### Mots clés:

Posaconazole

Prophylaxie antifongique

Dosages thérapeutiques

Infections fongiques invasives

Neutropénie

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : maxime.villiet@wanadoo.fr (M. Villiet).

**Conclusion.** – P prophylaxis seems to be efficient among these high-risk patients. However, a P tardive initiation, an E association, P administration and resorption difficulties seem to have a importance in successful treatment. It would be interesting to optimize P treatment with plasmatic dosages to ensure efficiency and safety for patients.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) représentent une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD). L'incidence de ces IFI prouvées/probables représente 24 % et la mortalité est comprise entre 40 et 70 % [1,2]. Les germes rencontrés sont les *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.* et *Zygomycète sp.* [1–3].

La conférence européenne des infections chez les patients leucémiques (ECIL) de 2007 propose des stratégies thérapeutiques visant à introduire en systématique un antifongique en prophylaxie chez ces patients à haut risque [4]. Les antifongiques concernés sont le fluconazole (F) et l'itraconazole. Chacune de ces molécules ont un inconvénient majeur, soit l'absence d'efficacité sur *Aspergillus sp.* soit une intolérance médicamenteuse [1,3,4].

À Montpellier, cette stratégie a été initiée depuis deux ans en raison de facteurs environnementaux. Le posaconazole (P), dernier azolé par voie orale, est utilisé dans les neutropénies sévères et prolongées chez les LA, les SMD et les autogreffés avec conditionnement lourd [5]. Il présente une activité in vitro sur un large spectre de champignon dont *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Zygomycètes sp.*, et *Fusarium sp.*

Le comité d'infectiologie a décidé de faire un bilan de l'efficacité de cette prophylaxie.

L'objectif cette étude rétrospective est d'évaluer l'intérêt de la prophylaxie par P chez ce type de patient à haut risque de développer des infections fongiques en relevant le nombre d'IFI et en évaluant la balance succès versus échec.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Patients

Tous les patients de plus de 18 ans étaient éligibles pour l'étude rétrospective qui s'est réalisée dans un service hémato-oncologie adulte. Ces patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute, sont suivis dans le cadre d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation lourde pour les LA, ainsi que dans les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques lors de lymphomes non hodgkinien (LMNH), LA et SMD. Les antécédents de colonisation fongique, d'infection fongique et de traitement antifongique dans les 30 jours avant le début du traitement ont été relevés. La majorité des patients traités ont reçu d'autres médicaments pouvant interagir avec le P. Le seul critère d'exclusion de l'étude était une durée de traitement inférieure à sept jours.

### 2.2. La mise en place de l'étude

À Montpellier, en 2007, un antifongique en prophylaxie est initié en systématique chez ces patients à haut risque. Le produit de référence est le P. Un an après, l'étude rétrospective évalue l'intérêt de cette prophylaxie. L'objectif est de noter l'incidence des IFI au cours de l'hospitalisation chez les patients traités par P au cours de l'année 2007. La classification des IFI en prouvée/probable/possible/suspectée est en accord avec les critères de consensus de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [6]. Une partie du recueil se base sur un logiciel « greffe hémato » propre au service. Il comprend l'identité du patient, le diagnostic, le traitement, le suivi radio-clinicobiologique et le dossier de greffe.

Il a été complété par les dossiers de soins et les dossiers médicaux. Le relevé des données est synthétisé sur un tableau nominatif. Il reprend le profil du patient, la pathologie, les antécédents mycotiques, les stratégies thérapeutiques, et le suivi du patient sous P (clinique, biologique, pharmaceutique et radiologique).

### 2.3. Administration de la drogue

La prophylaxie par P est administrée au cours de chaque cycle de chimiothérapie et poursuivie jusqu'à récupération de la neutropénie. La posologie préventive orale est de 200 mg × 3 par jour pendant au moins sept jours consécutifs entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2007 [5]. Le traitement sera interrompu dès l'apparition de neutropénie fébrile sous antibiotiques à large spectre ou lors de difficultés d'utilisation de la voie orale. Les conditions d'administrations du P ne sont pas connues. Le produit est conservé dans la chambre des patients sans aucune surveillance thérapeutique.

### 2.4. Évaluation de l'efficacité du traitement prophylactique

Un suivi biologique est fait trois fois par semaine en surveillant la numération formule sanguine, l'ionogramme sanguin, la fonction hépatique et rénale et la CRP. Lorsque le patient est en neutropénie, un prélèvement de selle et buccal est fait en systématique pour rechercher une colonisation fongique. Une antigénémie aspergillaire est réalisée une fois par semaine avec un délai d'obtention des résultats de 48 à 72 heures. Aucun dosage plasmatique des concentrations en P n'est effectué. Un contrôle radiologique est fait si le patient présente une fièvre élevée et persistante sous antibiothérapie large spectre. Des hémocultures sont réalisées régulièrement.

Un relais par un autre antifongique par voie intraveineuse est réalisé lorsque le patient présente une neutropénie fébrile sous couverture antibactérienne large spectre et fongique avec le P. Les raisons de ce relais peuvent être également l'apparition d'effets indésirables ou l'impossibilité pour les patients de déglutir. Au cours de notre étude, nous avons classé le traitement par P comme un échec thérapeutique dans les situations suivantes :

- passage vers un autre antifongique systémique en raison d'une alimentation orale impossible et d'une mucite/gastrite importante ;
- passage vers un autre antifongique systémique pour une suspicion d'IFI (un critère lié à l'hôte et un critère clinique) ;
- arrêt du traitement pour apparition d'effet indésirable.

Le traitement par P a été un succès si aucun des critères d'échec n'a été retrouvé. Ces critères ont été validés au cours de l'étude faite par Cornely et al. en 2005 [1].

La première analyse consiste à estimer l'incidence des IFI sous traitement prophylactique par P au cours de l'hospitalisation. L'échec du traitement versus le succès du traitement sera comparé à la littérature.

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques des patients

Notre étude porte sur 22 patients dont 64 % d'hommes. La moyenne d'âge est de 51 ans. La population comprend 86 % de personnes qui souffrent d'une LAM quel que soit le niveau de prise en charge (diagnostic initial, en rechute ou autogreffé). Aucun SMD n'a été inclus dans l'étude. La population de patients autogreffés pour un lymphome du manteau représente 14 %. Les antécédents de traitements par caspofungine (C) et P représentent respectivement 18 % ( $n = 4$ ) et 23 % ( $n = 5$ ) des patients. Les antécédents de colonisation fongique à *Candida albicans* représentent 14 % ( $n = 3$ ) des patients. Aucun patient n'a présenté d'antécédent d'IFI. Au cours du traitement par P, une colonisation fongique avec des éléments lévuriformes tous prélèvements confondus est présente chez 32 % ( $n = 7$ ) des patients. Les principaux germes rencontrés sont *C. albicans* (43 %) et *Saccharomyces cerevisiae* (43 %). Un seul cas de *Candida krusei* a été mis en évidence.

### 3.2. Caractéristiques du traitement par P

L'indication de prophylaxie des IFI au cours des épisodes de neutropénie sévère et prolongée est retrouvée dans 73 % ( $n = 16$ )

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136499>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136499>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)